

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta



DIZERTAČNÍ PRÁCE

2017

MUDr. Lucie Šimková

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta



MUDr. Lucie Šimková (roz. Lukešová)

Prognostické a prediktivní faktory drenáže do vnitřních mamárních uzlin u pacientek
s časným karcinomem prsu

Dizertační práce

Doktorský studijní program: Onkologie

Školitel: MUDr. David Vrána, Ph.D.

Olomouc 2017

PALACKY UNIVERZITY OF OLOMOUC

Faculty of Medicine



Lucie Šimková, M.D.

Prognostic and predictive factors of the the internal mammary lymph node drainage in
patients with early stage breast cancer

Doctoral Thesis

Doctoral Study Programme in Clinical Oncology

Supervisor: MUDr. David Vrána, Ph.D.

Olomouc 2017

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou dizertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně dávám souhlas k zařazení své práce do Lékařské knihovny Lékařské fakulty UP v Olomouci, kde může být užívána ke studijním účelům za předpokladu, že v případě použití pro publikační či přednáškové účely bude tento zdroj řádně citován.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci, 20.1.2017

MUDr. Lucie Šimková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli MUDr. Davidu Vránovi, Ph.D., za odborné vedení práce, cenné rady k formálním náležitostem práce, které mi během zpracování poskytl a za velkou pomoc při sběru dat v praktické části. Neméně důležité poděkování patří i studentce oboru všeobecného lékařství LF UP, MUDr. Adéle Součkové, za pomoc se sběrem dat.

Ráda bych poděkovala přednostovi Onkologické kliniky prof. MUDr. Bohuslavu Melicharovi, Ph.D., na jehož klinice pracuji již sedmým rokem za podporu během studia a podporu při získávání klinických zkušeností v oboru klinické onkologie.

Mé poděkování patří všem, kteří se podíleli na této práci.

Děkuji svým rodičům, kteří mě vychovali a podporovali mě ve vzdělání, starali se o mě.

Děkuji svému manželovi Petrovi za lásku, pomoc a podporu.

Tato studie byla podporována projekty IGA_LF_2015_015 a IGA_LF_2016_014
Univerzity Palackého v Olomouci.

Obsah

OBSAH.....	6
1. OBECNÝ ÚVOD.....	8
1.1. EPIDEMIOLOGIE A INCIDENCE.....	8
1.2. ETIOLOGICKÉ FAKTORY	12
1.3. KLINICKÉ PŘÍZNAKY	13
1.4. MAMÁRNÍ SCREENING A DIAGNOSTIKA.....	14
1.5. TNM KLASIFIKACE A STAGING.....	16
1.6. TYPY KARCINOMU PRSU.....	20
1.7. LYMFATICKÁ DRENÁŽ PRSU A METASTAZOVÁNÍ U KARCINOMU PRSU.....	21
1.7.1. Anatomie lymfatických cest prsu.....	21
1.7.2. Metastatické šíření nádoru do lymfatických uzlin	24
1.7.2.1. Metastatické šíření nádoru do axilárních uzlin.....	25
1.7.2.2. Metastatické šíření nádoru do vnitřních mamárních uzlin.....	26
1.7.3. Hematogenní metastázy.....	26
1.8. TERAPIE.....	27
1.8.1. Operační strategie karcinomu prsu.....	27
1.8.1.1. Operační výkony na prsu	28
1.8.1.2. Operační výkony na axile.....	33
1.8.2. Radioterapie karcinomu prsu.....	44
1.8.2.1. Technika radioterapie	44
1.8.2.2. Radioterapie po prs šetřícím výkonu.....	45
1.8.2.3. Radioterapie po radikální modifikované mastektomii	48
1.8.2.4. Komplikace zevní radioterapie a kritické orgány.....	49
2. PROBLEMATIKA VNITŘNÍCH MAMÁRNÍCH UZLIN A VÝCHODISKA DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	52
2.1. ÚVOD	52
2.2. INCIDENCE DRENÁŽE DO VNITŘNÍCH MAMÁRNÍCH UZLIN A METASTÁZ VNITŘNÍCH MAMÁRNÍCH UZLIN.....	54
2.3. FAKTORY ASOCIOVANÉ S DRENÁŽÍ DO VNITŘNÍCH MAMÁRNÍCH UZLIN A METASTÁZAMI	54

2.4.	MANAGEMENT VNITŘNÍCH MAMÁRNÍCH UZLIN A VLIV NA PŘEŽITÍ BEZ ZNÁMEK NEMOCI A CELKOVÉ PŘEŽITÍ	59
2.5.	OPERAČNÍ ŘEŠENÍ VNITŘNÍCH MAMÁRNÍCH UZLIN	60
2.6.	PET CT A VNITŘNÍ MAMÁRNÍ UZLINY	62
2.7.	RADIOTERAPIE VNITŘNÍCH MAMÁRNÍCH UZLIN	63
3.	CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE	70
4.	SOUBOR PACIENTEK A POUŽITÁ METODIKA	71
4.1.	SOUBOR PACIENTEK	71
4.1.1.	<i>1. hodnocení souboru pacientek v roce 2013</i>	<i>71</i>
4.1.2.	<i>2. hodnocení souboru pacientek v roce 2016</i>	<i>72</i>
4.2.	METODIKA	73
4.2.1.	<i>Metoda detekce sentinelové uzliny</i>	<i>73</i>
4.2.2.	<i>Statistická analýza</i>	<i>74</i>
4.2.2.1.	<i>Statistická analýza č. 1 v roce 2013</i>	<i>74</i>
4.2.2.2.	<i>Statistická analýza č. 2 v roce 2016</i>	<i>74</i>
5.	VÝSLEDKY	76
5.1.	VÝSLEDKY 1. HODNOCENÍ SOUBORU PACIENTEK V ROCE 2013	76
5.2.	VÝSLEDKY 2. HODNOCENÍ SOUBORU PACIENTEK V ROCE 2016	80
6.	DISKUZE	90
7.	ZÁVĚR	100
8.	CITOVANÁ LITERATURA	101
9.	SEZNAM OBRÁZKŮ	118
10.	SEZNAM TABULEK	119
11.	SEZNAM ZKRATEK	120
12.	SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY DIZERTACE	125

1. Obecný úvod

1.1. Epidemiologie a incidence

Karcinom prsu je v České republice (ČR) i celosvětově druhým nejčastějším nádorovým onemocněním žen (po nemelanomových kožních nádorech). V ČR je nově diagnostikován u více jak 6500 žen ročně a přibližně 2000 žen na něj každoročně umírá.

(1)

Karcinom prsu se v ČR v roce 2013 u žen vyskytoval s incidencí 133 nádorů na 100 000 žen a mortalita činila 35 úmrtí na 100 000 žen. (2)

V incidenci zhoubných nádorů (ZN) prsu u žen obsazuje ČR světové 30. místo a v Evropě 18. pozici (viz obrázek 1). V mortalitě zhoubných nádorů prsu u žen se ČR řadí na 118. místo ve světě a na 37. místo v Evropě. (2)

Incidence karcinomu prsu má kontinuální zvyšující se trend. Od roku 1990 se incidence meziročně zvyšovala o 1,5 %. Oproti tomu mortalita jeví od poloviny 90. let stagnující až mírně klesající charakter (viz obrázek 2). Důsledkem je vyšší prevalence, tedy počet žen žijících s diagnózou karcinomu prsu, která je nejvyšší u solidních nádorů vůbec. (2)

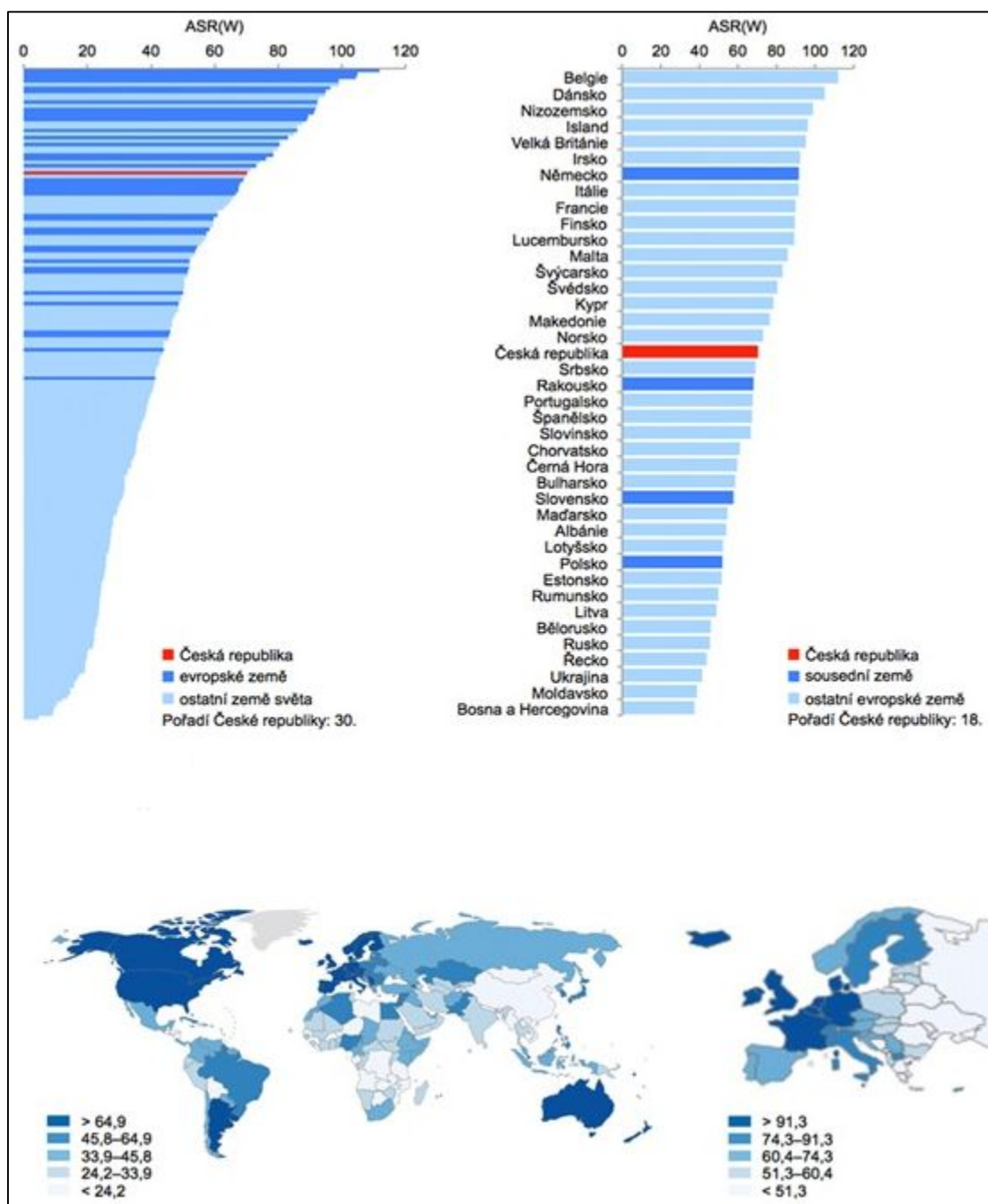
Na tomto faktu se podílí časná diagnostika onemocnění díky screeningovému programu a účinnější léčba karcinomu prsu. Karcinom prsu nejčastěji postihuje pacientky ve věku 60-69 let, ale více než 38 % všech nemocných je mladších 60 let, tedy v produktivním věku. (3)

Bohužel setrvale rostoucí incidence a prevalence tohoto onemocnění představuje velký problém, neboť je relativně vysoký podíl onemocnění stále zachytáván primárně až v klinickém stadiu III a IV (cca 22 %) (viz obrázek 3), tyto pokročilé stavy onemocnění

pak tvoří značnou část populace pacientek v prevalenci (více než 16 %) a generují významnou léčebnou zátěž. (1)

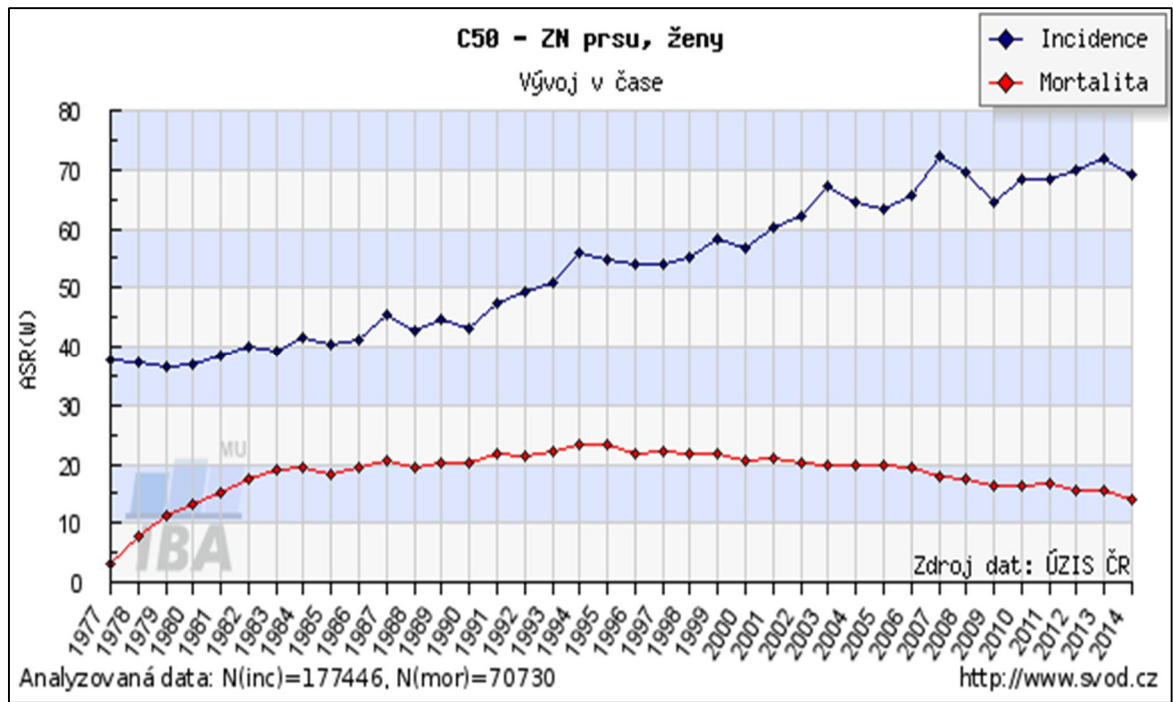
Na základě dat GLOBOCAN z roku 2012 byla světová incidence karcinomu prsu pro rok 2012 odhadnuta na celkem 1 671 149 případů nově diagnostikovaných karcinomů prsu (2. nejčastější ZN, 11,9 % ZN kromě kožních). Odhadovaný počet úmrtí na toto onemocnění v roce 2012 představoval ve světě 521 907 případů (6,4 % všech úmrtí na ZN, 5. místo mezi ZN jako příčinou úmrtí) z důvodů relativně příznivé prognózy. (4)

Obrázek 1: Incidence zhoubných nádorů prsu (C 50) u žen v mezinárodním srovnání. ASR (W)- počet nově diagnostikovaných nádorů na 100 000 žen věkově standardizovaný na světový věkový standard.

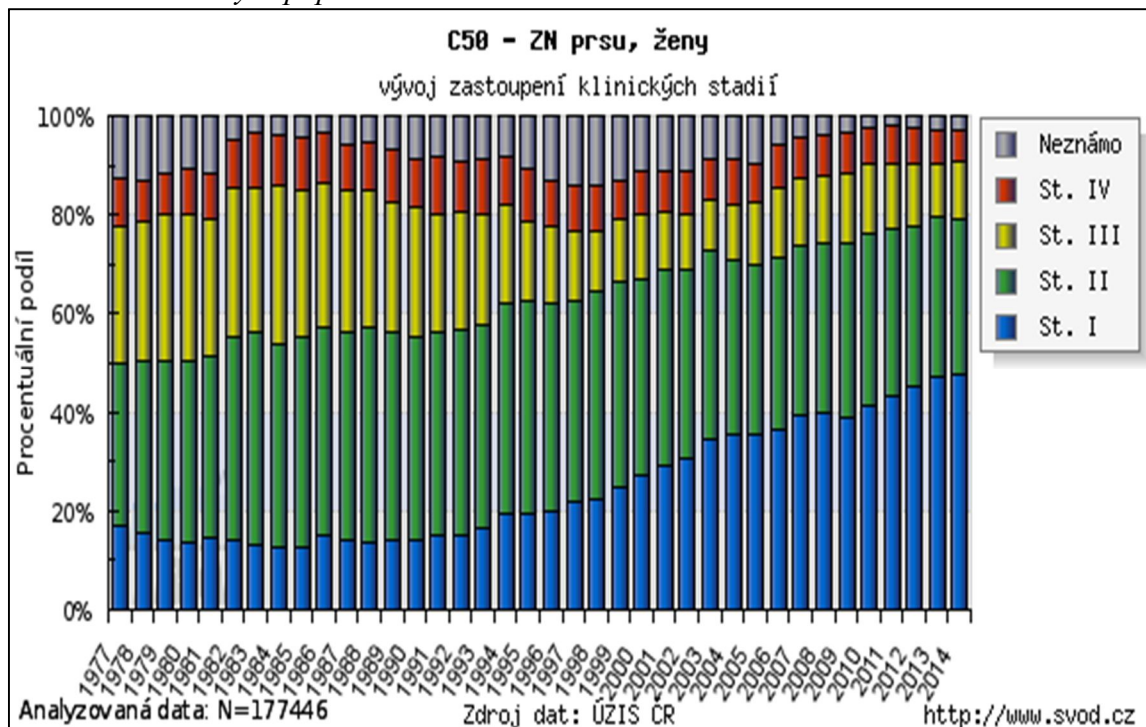


Převzato z: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Dostupné na: <http://globocan.iarc.fr>.

Obrázek 2: Incidence a mortalita zhoubných nádorů prsu (C50), ženy. Zdroj dat: Národní onkologický registr. Převzato z www.svod.cz/prehled.php



Obrázek 3: Časový vývoj zastoupení klinických stádií zhoubných nádorů prsu (C50), ženy. Zdroj dat: Národní onkologický registr. Převzato z www.svod.cz/analyste.php?modul=stadia



1.2. Etiologické faktory

Etiopatogeneze karcinomu prsu není zcela jasná. V dnešní době jsou však známy určité rizikové faktory, které zvyšují riziko vzniku této nemoci. (5)

Přibližně 5-10 % karcinomů prsu je podmíněno geneticky. Nejčastěji pozorované mutace jsou v oblasti genu BRCA 1 (breast cancer gene 1 (FANCS)) a BRCA 2 (breast cancer gene 2 (FANCD1)). Gen BRCA 1 je lokalizován na chromozomu 17 a je spojen až s 85 % celoživotním rizikem karcinomu prsu. Gen BRCA 2 (chromozom 13) je spojen s 84 % celoživotním rizikem karcinomu prsu, jedná se v obou případech o autozomálně dominantní onemocnění. U syndromu Liouva-Fraumeniho je příčinou mutace tumor supresorového genu p53, což způsobuje zvýšené riziko onemocnění různými karcinomy včetně karcinomu prsu. Hereditární karcinom prsu má odlišné biologické chování, vyskytuje se často bilaterálně a postihuje většinou ženy mladší 35 let. Pro familiární výskyt karcinomu prsu bez průkazu výše uvedených genů je rizikovým faktorem výskyt karcinomu prsu v osobní či rodinné anamnéze (matka, sestra, babička), zejména v případě výskytu nádoru u žen mladších 40 let a bilaterálně. (5)

Mezi rizikové faktory, které mohou ovlivnit vznik sporadického karcinomu prsu, patří delší expozice estrogenům. Tomu odpovídá časný nástup menstruační aktivity a pozdní menopauza, pozdní první gravidita, krátká laktace a dlouhodobé užívání substituční léčby exogenními estrogeny. Více ohroženy jsou ženy, které nerodily. (6) Orální kontraceptiva se dnes za rizikový faktor nepovažují. (5) Rizikem pro vznik karcinomu prsu je i přítomnost některých proliferujících benigních lézí – hyperplazií. I vliv zevního prostředí je odpovědný za vznik karcinomu prsu. Především ionizující záření před 40.

rokem věku, je-li prs v ozařovaném objemu pro léčbu zářením předchozího maligního onemocnění. (6)

Dalšími rizikovými faktory jsou alkohol, zvýšený příjem tuku v dětství a dospívání, omezená fyzická aktivita. U postmenopauzálních žen je nadměrná tuková zásoba spojena s vyšší plazmatickou koncentrací estrogenů, které vznikají konverzí z androgenních prekurzorů. (5)

1.3. Klinické příznaky

V počátečních stádiích růstu nevyvolává karcinom prsu žádné příznaky. Základní symptomy onemocnění prsu se většinou zjistí při pravidelném samovyšetřování prsu, které by se mělo stát nedílnou součástí hygienických návyků. Mastodynie provází častěji benigní afekce, může však být přítomna u inflamatorního karcinomu prsu. Nádor větších rozměrů se obvykle projeví jako hmatná bulka, většinou nebolestivá. (7)

Mezi alarmující příznaky řadíme změnu velikosti a tvaru prsu, retrakci bradavky nebo kůže, edém kůže (pomerančová kůže –peau d'orange), erytém kůže, asymetrii bradavek, ulcerace a ekzém bradavky (Pagetova choroba), výtok z bradavky, zejména s příměsí krve. Některé ženy si sami palpují hmatnou rezistenci v axile či v nadklíčku. Nepřímou známkou nádoru je někdy lymfedém končetiny, který může vzniknout v důsledku postižení axilárních lymfatických uzlin nádorem. (5)

Příznaky pokročilého metastatického onemocnění jsou nejčastěji bolesti v kostech z metastatického postižení skeletu. Kromě úbytku hmotnosti, nechutenství či febrilií může být karcinom prsu doprovázen paraneoplastickými příznaky, zejména dermatomyositidou, neuromuskulárními syndromy a acanthosis nigricans. Hyperkalcemický syndrom bývá projevem metastáz do kostí. (7)

1.4. Mamární screening a diagnostika

K diagnóze karcinomu prsu nás v případě symptomatologie vede celá řada cílených vyšetření. Karcinom prsu však může být také diagnostikován v rámci screeningového programu.

Na prvním místě bych chtěla zdůraznit význam prevence a pravidelného samovyšetření prsu. Důležitý je i odběr anamnézy a příznaků spojených s onemocněním prsou, který probíhá v mamologických centrech většinou formou dotazníku.

Screeningová mamografie (MG) prováděná pravidelně ve stanovených intervalech je dosud jedinou skutečně ověřenou metodou, která snižuje úmrtnost na ZN prsní žlázy.

(8)

V ČR byl celoplošný organizovaný mamografický screening oficiálně zahájen v září r. 2002 a při postupně se zvyšující účasti žen bez klinických příznaků od této doby bylo do r. 2012 provedeno celkem 4 213 986 screeningových MG. U těchto vyšetřených žen bylo zachyceno 21 315 karcinomů prsní žlázy, přičemž 10 % neinvazivních, in situ a 70 % z těchto zachycených karcinomů se nacházelo v I. stádiu. Nyní program pokrývá více než polovinu ženské populace a aktuální pokrytí k prosinci 2012 bylo 56,6 %. (8)

Screeningová centra v ČR jsou velmi důsledně kontrolována v rámci reakreditací a pouze tato centra mohou provádět screeningové MG. Dnes je počet screeningových akreditovaných center v ČR 70. Síť center s kontakty a popisy pracovišť je uvedena na oficiálních webových stránkách www.mamo.cz, kde funguje i on-line poradna a můžeme zde nalézt informace pro odbornou i laickou veřejnost. (8)

Na screeningovou MG má nárok každá žena od 45 let věku jednou za dva roky, horní věková hranice byla zrušena v lednu 2010. Primární screeningovou metodou je MG. (8)
Její význam se snižuje u žen s denzním typem žlázy. (5)

Screeningová MG je zhotovena u asymptomatické ženy a sestává se ze čtyř mamografických snímků. MG jednoho prsu je vždy zhotovena ve dvou základních projekcích, mediolaterální ve 45 stupních a kraniokaudální. (8)

V případě nutnosti je v jedné době na většině pracovišť doplněno i ultrazvukové vyšetření (UZ), které má význam u denzního typu žlázy a při nejednoznačných nálezech. UZ je indikován také u mladých, těhotných a kojících žen. (5)

Magnetická rezonance (MR) je součástí rutinního vyšetření žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. Vyšetření MR se používá k vyloučení multifokality a multicentricity karcinomu prsu. (5)

Při podezření z malignity je vždy vyžadována biopsie z ložiska v prsu. Biopsie by měla být provedena v co nejkratší době od screeningové MG. Obvykle jde o core biopsii za kontroly UZ. Shluky podezřelých mikrokalcifikací se bioptují obvykle pomocí vakuové biopsie stereotakticky naváděné za kontroly MG. (8)

Po bioptickém odběru vzorku je provedeno histologické vyšetření nádoru, při němž je stanoven histologický typ nádoru, dále zjišťujeme stupeň diferenciacie tumoru (grade), lymfatické a vaskulární invaze a posléze za pomoci imunohistochemického či molekulárně-genetického vyšetření další markery s prediktivním či prognostickým významem; v současnosti je to imunohistochemické stanovení estrogenových (ER) a progesteronových receptorů (PR), stanovení proliferčního indexu Ki-67, vyšetření HER2 (receptoru pro lidský epidermální růstový faktor 2), lymfatické a vaskulární invaze. (9)

Plně vyšetřenou pacientku předává pracoviště mamárnímu týmu, který určí další léčebný postup. (8)

Stagingová vyšetření zahrnují bilaterální MG, UZ prsu a spádových lymfatických uzlin. Postižení vzdálených lokalizací vyšetříme pomocí skiagramu hrudníku, UZ nebo výpočetní tomografie (CT) břicha a scintigrafie skeletu. Před plánovanou neoadjuvantní léčbou se označuje místo primárního nádoru tuší nebo rentgenkontrastním klipem. (9)

Nádorové markery jako karcinoembryonální antigen (CEA) a CA 15-3, nemají místo v primární diagnostice, slouží ke sledování léčebné odpovědi u lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění. (5)

1.5. TNM klasifikace a staging

Základní prognostickou škálou, která je využívána v současné době u všech solidních malignit, je klasifikace TNM (tumor, node, metastasis). V této klasifikaci znamená T velikost (rozsah) tumoru, N postižení uzlin a M přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz. Právě parametr N má zásadní prognostický význam. (10)

V současné době je v platnosti 7. vydání TNM klasifikace (od roku 2009, česká verze je k dispozici od roku 2011, viz tabulka 1 a tabulka 2).

Přesné určení rozsahu (stagingu) nádoru je základem identifikace správného léčebného postupu u maligních onemocnění. Na prvním místě je to práce chirurga, který musí provést operační výkon v takovém rozsahu, aby umožnil relevantní staging. (10)

Dále práce patologa, která je taktéž nezbytná pro správné stanovení pTNM stadia. (10) Ta by měla zahrnovat: počet, lokalizaci a maximální rozměr odstraněného nádoru, celkový počet odebraných a pozitivních lymfatických uzlin, stejně jako rozsah metastáz v lymfatických uzlinách [izolovaných nádorových buněk (ITC), mikrometastáz (0,2-2

mm), makrometastáz]. Tato zpráva by měla také zahrnovat: histologický typ a stupeň diferenciace nádoru (grade), vyhodnocení resekčních okrajů, včetně umístění a minimální vzdálenosti od okraje, vaskulární invazi. Mezi nejvýznamnější prognostické faktory časného karcinomu prsu patří: exprese ER / PR, HER2 a markerů proliferace, počet postižených regionálních lymfatických uzlin, histologie, velikost nádoru, grade a přítomnost peri-tumovaskulární invaze. Navíc u pacientů podstupujících prs zachovávající výkon (Breast conserving surgery-BCS), souvisí riziko recidivy v ipsilaterálním prsu se stavem chirurgických okrajů. Klinické parametry (věk, stádium nádoru, exprese ER a grade byly začleněny do bodovacích systémů umožňujících relativně přesný odhad pravděpodobnosti recidivy a úmrtí na rakovinu prsu; příklady zahrnují Nottinghamský prognostický index (NPI). (11)

Tabulka 1: TNM klasifikace-karcinom prsu. Převzato z TNM klasifikace, 7. vydání 2009, česká verze 2011, Sobin 2011.

T-Primární nádor			
TX	Primární nádor nelze hodnotit		
T0	Bez známek primárního nádoru		
Tis	Karcinom in situ		
T1	≤ 2 cm		
T1mi	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1 a ≤ 0,5 cm		
T1b	> 0,5 a ≤ 1 cm		
T1c	> 1 a ≤ 2 cm		
T2	> 2 a ≤ 5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	Stěna hrudní, ulcerace kůže, kožní uzly, inflamatorní		
T4a	Stěna hrudní		
T4b	Ulcerace kůže, satelitní kožní uzly, edém kůže		
T4c	Obě 4a a 4b		
T4d	Inflamatorní karcinom		
N-Regionální lymfatické uzliny			
NX	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)		
N0	Regionální lymfatické uzliny bez metastáz		
Klinické hodnocení		Patologické hodnocení	
N1	Pohyblivé stejnostranné axilární	pN1mi	Mikrometastázy > 0,2 a ≤ 2 mm
		pN1a	Metastázy v 1 - 3 axilárních mizních uzlinách
		pN1b	Vnitřní mamární uzliny s mikro/ makro metastázami v biopsii v sentinelové uzlině, avšak klinicky neprokazatelné
		pN1c	1 - 3 axilární uzliny a vnitřní mamární uzliny s mikro/ makro metastázami v biopsii v sentinelové uzlině, avšak klinicky neprokazatelné
N2a	Fixované axilární	pN2a	4 - 9 axilárních uzlin
N2b	Vnitřní mamární, klinicky zjevné	pN2b	Vnitřní mamární uzliny, klinicky zjevné, bez axilárních uzlin
N3a	Infraklavikulární	pN3a	≥ 10 axilárních uzlin nebo infraklavikulární
N3b	Vnitřní mamární a axilární	pN3b	Vnitřní mamární uzliny, klinicky zjevné s axilární uzlinou (uzlinami), nebo > 3 axilární uzliny a vnitřní mamární uzliny s mikroskopickými metastázami v biopsii sentinelové uzliny, avšak klinicky neprokazatelné
N3c	Supraklavikulární	pN3c	Metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mizní uzlině/uzlinách
M-Vzdálené metastázy			
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit		
M0	Nejsou vzdálené metastázy		
M1	Vzdálené metastázy		

Tabulka 2: Rozdělení do stadií-karcinom prsu. Převzato z TNM klasifikace, 7. vydání 2009, česká verze 2011, Sobin 2011.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1*	N0	M0
Stadium IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Poznámka	*) T1 včetně T1mi		

1.6. Typy karcinomu prsu

Faktory ovlivňující v současnosti volbu typu léčby u karcinomu prsu jsou klinicko-patologické charakteristiky – histologický typ (invazivní duktální, lobulární, tubulární, kribriformní a další), TNM stádium, index Ki-67, grade, HER2 exprese genu, exprese hormonálních receptorů (HR) a současně celkový stav pacientky. Karcinom prsu je značně heterogenní onemocnění, zjednodušeně pro účely stanovení vhodné léčebné strategie lze pacientky s karcinomem prsu rozdělit do 5 prognosticky rozdílných skupin s rozdílnou léčebnou strategií. (11)

1. Luminal A (ER a/nebo PR pozitivní, HER2 negativní, nízké Ki-67)

2. Luminal B HER2 negativní (ER pozitivní, HER2 negativní, vysoké Ki-67 nebo negativní nebo nízké PR <20 %)

3. Luminal B HER2 pozitivní (ER pozitivní, HER2 pozitivní, vysoké Ki-67 a jakékoliv PR)

4. HER2 – neluminální (ER i PR negativní, HER2 pozitivní)

5. Triple negativní (TNBC) (ER i PR negativní, HER2 negativní)

(St. Galen 2015) (11)

1.7.Lymfatická drenáž prsu a metastazování u karcinomu prsu

1.7.1. Anatomie lymfatických cest prsu

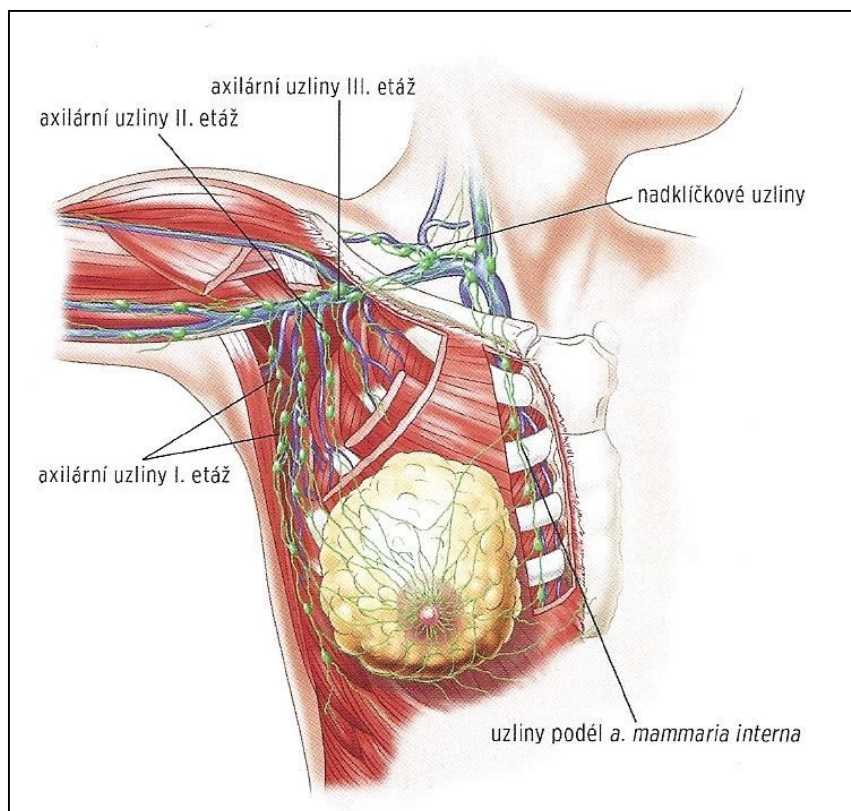
Prsní žláza je uložena mezi dvěma listy fascie (povrchní a hluboké), mezi kterými probíhá tzv. retinaculum Cooperi. Jde o vazivovou síť, prostupující parenchymem žlázy, která dává prsu jeho tvar. V prsní žláze existuje několik navzájem propojených skupin lymfatických cév tvořících pleteně. Těmito komunikacemi je vysvětlována schopnost multidirekcionální lymfatické drenáže nádorů prsu. (12)

V kůži prsu je přítomná jemná síť lymfatických cév bez chlopní, které komunikují se subdermální pletení lymfatických cév a se subareolárním plexem (Sappey) a ústí do axilárních lymfatických uzlin. Tok lymfy je za fyziologických podmínek jednosměrný a dovoluje rychlý transport lymfy (ale i barviva, radiofarmaka nebo nádorových buněk) do místa určení. (13)

Parenchymatózní lymfatické cévy provázejí laktiferní dukty a vytvářejí rozsáhlou anastomozující síť na povrchu žlázy. (14) Dukty se vyprazdňují centripetálně a ústí do subareolárního plexu Sappey, který shromažďuje lymfu z celého prsu, jež je poté odváděna dvěma silnými lymfatickými cestami do dolní axily. V kůži nad parenchymem prsní žlázy je vytvořena subepiteliální a subdermální povrchní lymfatická síť, která anastomózuje se systémem hlubokým a je drénována do stejných uzlin. (15)

Retromamárně jsou pleteně lymfatických cév komunikující s drobnými cévkami v hluboké fascii. Z těchto lymfatických sítí proudí lymfa centrifugálně do regionálních axilárních a vnitřních mamárních uzlin (IMN), které jsou uloženy podél arteria thoracica interna, a do uzlin supraklavikulárních (viz obrázek 4). (12, 15, 16)

Obrázek 4: Spádové lymfatické oblasti prsu. Převzato z: Novotný Jan, Vítek Pavel a kol., *Onkologie v klinické praxi, Mladá fronta a.s., 2012, str. 290.*



Preferenční lymfatické proudění do axily je z anterolaterální strany hrudníku a z přední stěny břišní nad úrovní pupku. (16) Kromě standardních cest odtoku lymfy existují i v případě prsu alternativní cesty. První cesta, označována jako transpektorální, začíná retroareolárně a směřuje do interpektorálních uzlin (Rotterovy uzliny) a dále podél pektorální fascie a torakoarteriální arterie do subklavikulárních uzlin III. etáže. Druhá cesta, označovaná jako retropektorální, se vyskytuje u jedné třetiny osob. Tato cesta drénuje oblasti horního vnitřního kvadrantu prsu a také směřuje do subklavikulárních uzlin. (12) Klinický význam pro operabilní karcinomy prsu tyto cesty nemají. Více než 75 % lymfy je z prsu odváděno do axily, kolem 20 % do IMN a zbytek pak do dalších regionálních uzlin. (15, 17)

Hlavní cesta odtoku lymfy z povrchních oblastí prsu směřuje do regionálních uzlin v axile, (18) mediální partie žlázy mohou být drénovány také do IMN. (19)

Axilární lymfatické uzliny jsou rozloženy v prostoru axily kraniálně až do jejího vrcholu. Nodi lymphatici axillares mají více podskupin. Nodi brachiales jsou uloženy podél brachiálního cévního svazku. Nodi interpectorales jsou skupinou uzlin lokalizovanou mediálně a vpředu na m. serratus anterior, ve směru od dolního okraje m. pectoralis major k okraji m. pectoralis minor. (20)

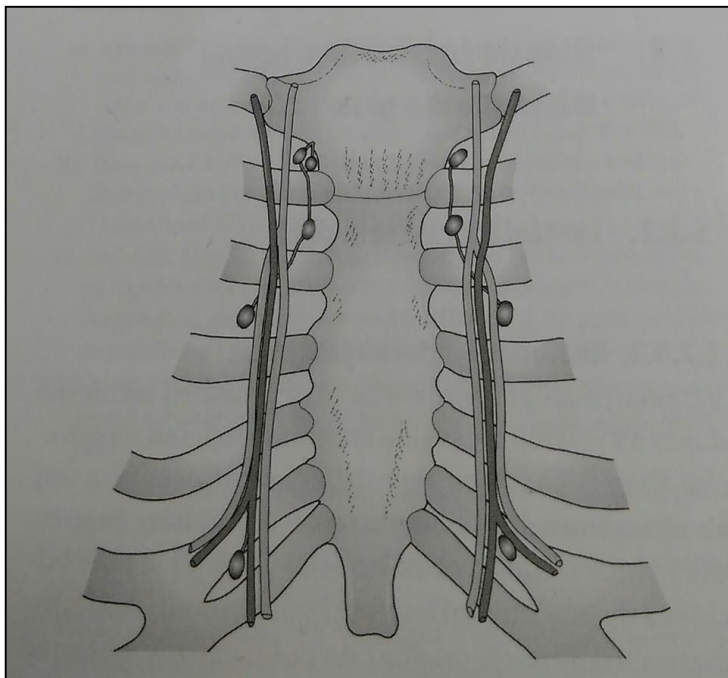
Uzlina, která je uložena na 2.-3. zubu m. serratus anterior, je nazývána Sorgiusova uzlina. Nodi paramammarii leží při žláze na m. pectoralis major. Nodi subscapulares drénují krajinu lopatky a nachází se mediálně při m. subscapularis. Nodi centrales leží uprostřed axily a nodi apicales na vrcholu axily. Vasa afferentia apikálních uzlin vytvářejí plexus lymphaticus axillaris. Lymfa prsu je odváděna i do IMN, které jsou uloženy podél vasa thoracica interna. Může existovat spojení mizních cév prsu s uzlinami supraklavikulárními. (20)

Berg rozdělil axilární uzliny podle etáží. Dělicím bodem je musculus pectoralis minor. I. etáž zahrnuje uzliny umístěné laterálně od musculus pectoralis minor. II. etáž obsahuje uzliny pod musculus pectoralis minor. Uzliny III. etáže jsou mediálně od musculus pectoralis minor. (21)

IMN jsou obvykle lokalizované v extrapleurálním tuku podél arteria mamaria interna a v 85 % leží v 1.-3. mezižebří (viz obrázek 5). (20)

Supraklavikulární uzliny jsou uloženy podél vena subclavia. Disekce těchto uzlin se v současné době standardně neprovádí. (21)

Obrázek 5: Vnitřní mamární lymfatické uzliny. Převzato z: Neoral Čestmír, Bohanes Tomáš a kol. *Biopsie sentinelové uzliny*. Galén, 2012, str.60



1.7.2. Metastatické šíření nádoru do lymfatických uzlin

Nádorový proces se šíří z primárního nádoru cestou lymfatickou a hematogenní. Oba směry šíření jsou na sobě relativně nezávislé. Přes všechny snahy nalézt zcela nezávislé prognostické faktory v primárním nádoru nebo způsob určení vzdálené diseminace je stav lymfatických uzlin stále nejdůležitějším prognostickým faktorem a je zcela zásadní pro přesné určení stadia onemocnění. Přesné určení stadia onemocnění u karcinomu prsu patří k základním předpokladům správné léčby. Pro chirurga je nejdůležitější šíření cestou lymfatickou. Lymfatickou cestou se nádorové buňky šíří z primárního nádoru do spádových uzlin, ve kterých nacházíme různá stadia vývoje metastáz, od jednotlivých maligních buněk až po metastázy vyplňující celou uzlinu a případně šířící se přes pouzdro uzliny do okolí. Uzliny pak mohou být vzájemně fixovány mezi sebou. (20)

Současná TNM klasifikace, na rozdíl od předchozích vydání, již hodnotí celou škálu metastáz v uzlinách. (22)

1.7.2.1. Metastatické šíření nádoru do axilárních uzlin

Více než 75 % lymfy je z prsu odváděno do axily. (17) Nejčastěji jsou zasaženy nádorovým procesem axilární uzliny. Existuje přímý vztah mezi velikostí primárního nádoru a metastazováním do lymfatických uzlin. S narůstající velikostí nádoru se zvyšuje počet postižených uzlin. (23)

Cox prezentoval procentuální vztah mezi velikostí nádoru a maligními uzlinami takto: T0 4,6 %, T1a-T1b 10-16 %, T1c 32 %, T2 40-50 % metastáz v uzlinách. (24)

Silverstein prezentoval procentuální vztah mezi velikostí nádoru a maligními uzlinami Tis 0,8 %, T1a 5 %, T1b 16 %, T1c 28 %, T2 47 %, T3 68 % metastáz v uzlinách. (23)

Pacient s jednou postiženou uzlinou v I. etáži má 8 % pravděpodobnost postižení II. a III. etáže. Riziko výskytu metastáz ve vyšších etážích se zvyšuje při postižení více uzlin. V případě postižení dvou uzlin v I. etáži dosahuje již pravděpodobnost 25 %. Při postižení 4 a více uzlin první etáže existuje 66 % riziko výskytu metastáz ve II. a III. etáži. (25)

Hlavním cílem disekce axily je staging onemocnění umožňující následně správnou indikaci adjuvantní systémové léčby či RT. Při pouhé resekci axilárních uzlin v úrovni I. etáže je procento chyby ve stanovení stadia 10-12 %, při anatomické disekci I. a II. etáže se snižuje na pouhá 2-3 %. Slepá neanatomická resekce, tzv. sampling, má chybnou výpověď o stavu axily až ve 14-45 %. (20)

Matematické modely, které studovaly přesnost výpovědi o stavu axily v závislosti na počtu vyšetřených uzlin axily, se shodují, že musí být vyšetřeno minimálně 10 uzlin, aby výpovědní hodnota dosahovala hodnot blízkých se 100 %. (20)

1.7.2.2. Metastatické šíření nádoru do vnitřních mamárních uzlin

IMN reprezentují sekundární regionální drenážní oblast. Do IMN odtéká okolo 15-20 % lymfy. U tumorů lokalizovaných ve vnitřních kvadrantech se při lymfoscintigrafii zobrazují uzliny ve více procentech. Extraaxilární zobrazení „hot spot“ při lymfoscintigrafii se objevuje nejčastěji v oblasti IMN. Přibližně okolo 4 % pacientek s karcinomem prsu má metastázy ve IMN. Metastázy ve IMN se vyskytují převážně se současným zasažením axily. (20) Výskyt metastáz ve IMN a axilárních uzlinách je uváděn od 10-26 %. (26) Samostatné metastázy ve IMN bez postižení axilárních uzlin nejsou časté a počet se pohybuje mezi 4-7 %. (20)

Jen Cody referuje vyšší výskyt metastáz pouze v IMN, a to 11,2 %. (20, 26) Postoj k detekci a disekci vnitřních mamárních sentinelových uzlin (Sentinel lymph node-SLN) je i v současné době kontroverzní. Operační řešení IMN s sebou nese riziko morbidit, a proto není ve většině center rutinně prováděno. (27)

1.7.3. Hematogenní metastázy

Hematogenní šíření do kostí, plic, pleury, jater, ovaria, kůže a mozku může nastat dokonce již u subklinického nádoru. Proto se na karcinom prsu pohlíží jako na systémové onemocnění od samého počátku a tato skutečnost je důvodem pro široké použití systémové terapie. (7)

1.8. Terapie

Správná léčebná strategie karcinomu prsu zahrnuje nejen multidisciplinární přístup, tedy úzkou spoluprací radiodiagnostika, chirurga se specializací na chirurgii karcinomu prsu, patologa a zkušeného klinického a radiačního onkologa, kteří jsou součástí takzvaného „mamárního týmu“, ale i snahu o personalizaci léčby, tedy přizpůsobení léčby povaze onemocnění a každému pacientovi, tedy jeho aktuálnímu fyzickému a psychickému stavu.

Obvykle se v různé míře užívá všech léčebných modalit: operačního řešení a RT jakožto metody lokoregionální a dále léčby systémové, tj. chemoterapie, hormonoterapie a léčby cílené. (5)

Podrobněji bych se chtěla v této práci věnovat metodám lokoregionálním.

1.8.1. Operační strategie karcinomu prsu

Léčbu časných stádií karcinomu prsu zahajujeme operací. Operační výkon se sestává z dvou částí, operuje se ve dvou lokalitách, na prsu a v axile. (28)

Trendem současné onkochirurgie je odstranění nádorem postižených struktur při současně co nejmenším funkčním poškození operovaných orgánů a struktur (postiženého orgánu a tkání obsahujících metastázy). Nádorovou metastázou přitom rozumíme novotvar, vznikající druhotně celulární embolií. (28)

Dřívější tendence vedly ke značně extenzivním resekcčním výkonům, mnohdy mutilujícím (například dřívější mastektomie dle Halsteda). Jak se časem ukázalo extenzivita výkonu nevedla k výraznému zlepšení výsledků resekcční léčby. V 50. letech minulého století byla přijata koncepce chápání maligního nádoru jako systémového onemocnění. Mnohé nádory metastazují již při počtu buněk 1×10^5 , proto prakticky

každý detekovatelný zhoubný nádor je nutné považovat již za potenciálně systémové onemocnění. Pozornost byla upřena na systémovou léčbu malignit. Na základě tohoto předpokladu nastal ústup od radikality výkonů ve smyslu omezení rozsahu lymfadenektomie, jelikož neindikovaná lymfadenektomie může výrazně zhoršit kvalitu života pacientky. Lymfadenektomie má především diagnosticko-prognostický význam. Přítomnost lymfatických metastáz se stala jedním z nejdůležitějších indikačních kritérií indikace systémové onkologické léčby. (29)

Vývoj v operativě časných stadií karcinomu prsu (Early breast cancer - EBC) směřuje k BCS s disekcí axily event. s biopsií sentinelové uzliny (Sentinel lymph node biopsy - SLNB) u pacientek s klinicky negativním uzlinovým nálezem. Mnoho prospektivních studií neprokázalo delší celkové přežití (OS) u mastektomovaných pacientek oproti pacientkám s BCS. Komplexní přístup k léčbě karcinomu prsu umožňuje zvýšení podílu BCS až na 80 %. (30)

1.8.1.1. Operační výkony na prsu

1.8.1.1.1. Mastektomie

V roce 1882 navrhl Halstedt radikální mastektomii s exenterací axily. Při této operaci se kromě prsu odstraní oba pektorální svaly, tuková a lymfatická tkáň všech tří etáží axily technikou en block. Odstraňuje se i thorakodorzální nervově-cévní svazek a n. thoracicus longus. Avšak tento operační výkon měl pro nemocnou těžké funkční následky a ani tak nedovedl v mnoha případech progresi nemoci zcela zabránit. (7)

Dnes je nejrozšířenějším výkonem radikální modifikovaná mastektomie (RMME) (podle Pateyho), při tomto druhu mastektomie se provádí kromě odstranění žlázy s kůží prsu a fascií pektorálního svalu také lymfadenektomie I. a II. etáže axily (požadavek je na odstranění minimálně 10 uzlin). Přičemž zůstane neporušen torakodorzální svazek a

n. thoracicus longus. Elipsoidní kožní incize se lokalizuje zpravidla šikmo směrem k axilární řase nebo napříč. Dnes je tento typ operace standardně prováděným ablačním výkonem. Modifikace výkonu je kůži šetřící mastektomie, při které se odstraní prsní žláza spolu s dvorcem a bradavkou a přes prodloužený řez směrem zevně a nahoru se pak provede axilární disekce. (7)

Prostá mastektomie je indikována omezeně, provádí se odstranění prsní žlázy včetně cirkumaleolárního komplexu bez operace v axile. Je indikována v případě duktálního karcinomu in situ (DCIS) a při karcinomu u starších a rizikových žen. (7, 31)

U subkutánní mastektomie se provádí odstranění celé prsní žlázy s ponecháním kožního krytu a cirkumaleolárního komplexu, může být provedena v jedné době s vložením implantátu. Je indikována u DCIS a profylakticky u nosiček genu BRCA 1, BRCA 2. (31)

Sanační mastektomie je indikována u lokálně pokročilých rozsáhlých exulcerovaných tumorů, kde je zapotřebí vzniklý defekt rekonstruovat různými druhy plastiky, jako jsou kožní laloky a muskulokutánní laloky. (31)

Kombinace chirurgické léčby s dalšími metodami umožnily postupně další odklon od radikality výkonu zavedením BCS. (7)

1.8.1.1.2. Prs šetřící výkony

Primární myšlenkou BCS bylo zlepšit psychologické a kosmetické výsledky operací, aniž by došlo ke zhoršení celkových výsledků léčby nádorového onemocnění. (30)

Šest klíčových randomizovaných studií srovnávalo BCS s následnou RT oproti provedení RMME. Dlouhodobé výsledky byly u obou léčebných modalit srovnatelné (NSABP B06, NCI, EORTC, Dánská, Francouzská a Milánská), což vedlo k výraznému

rozvoji konzervativní chirurgie v léčbě karcinomu prsu. (32) Konzervativní výkony u žen s časným karcinomem prsu jsou proto preferovány před mastektomií. (33)

Při BCS se provádí exstirpace tumoru s lemlem zdravé, tumorem nepostižené tkáně. Terminologicky je výkon označován jako tumorektomie, lumpektomie či segmentální resekce. Větším výkonem je kvadrantektomie, kdy je žláza resekována v rozsahu kvadrantu prsu s resekci kůže nad tumorem a pektorální fascie na spodině. Pro přístup k nádoru a z důvodu výsledného kosmetického efektu je důležité vedení přístupových řezů na prsu. (31) V horní polovině prsu je doporučován semicirkulárně vedený kožní řez, v dolní polovině radiálně. (30)

Základním předpokladem úspěchu je správná indikace pacientky k BCS. Kontraindikací k provedení BCS je v dnešní době multicentrický výskyt nádoru, inflamatorní karcinom prsu a nemožnost nebo nesouhlas pacientky s provedením adjuvantní RT, či progresse během neoadjuvantní onkologické terapie. (34) BCS není kontraindikován, ale pacientky mají vyšší riziko lokální recidivy při extenzivní intraduktální komponentě, lymfangioinvazi, metastatickém postižení lymfatických uzlin, grade 3 a mladším věku. (30) Ačkoliv výskyt recidiv je u těchto histologických typů vyšší (25–30%), u 70 % pacientek může zůstat prs zachován a v případě lokální recidivy mohou být ženy následně léčeny mastektomií. Dále může jít i o přání pacientky, neboť některé ženy mohou dát přednost provedení radikální mastektomie. Velikost tumoru je pak jedním z faktorů ovlivňujících výsledný kosmetický efekt, který závisí na poměru odstraněné tkáně a velikosti prsu. Optimálního kosmetického efektu se dosahuje obvykle u nádorů do průměru 3 cm. V případě většího rozsahu primárního nádoru je možné před primární chirurgický výkon předřadit neoadjuvantní chemoterapii, se záměrem dosáhnout zmenšení primárního nádoru. V optimálním případě je pak možno provést BCS i u žen s primárně většími nádory, než tomu bylo v minulosti. (32)

Optimální rozsah parciálních výkonů

Optimální rozsah resekce prsní tkáně v léčbě T1 a T2 tumorů zůstává stále předmětem diskusí. Zvětšení rozsahu resekce snižuje – dle některých prací riziko vzniku lokální recidivy, ale může mít negativní vliv na výsledný kosmetický efekt. (32) Hlavním problémem BCS jsou lokální recidivy. Resekční okraje a jejich čistota jsou nejdůležitějším prognostickým faktorem pro výskyt lokální recidivy. (30) Pozitivní resekční okraj je jednoznačnou indikací k reexcizi, stejně jako přítomnost residuálních mikrokalcifikací na MG po chirurgickém výkonu. Minimální tolerovaná vzdálenost resekčního lemu je 1–2 mm, avšak větší rozsah resekce je doporučován. Názory na šíři volného okraje nejsou dosud jednotné. Nebyl dosud určen bezpečný lem a vzdálenost je předmětem diskusí. (33) Zásadní rozpory však existují i v určení významu vzdálenosti resekční linie od tumoru na vznik recidivy, tj. kdy je možno považovat okraj za těsný a za jakých okolností je vhodná reresekce. Souběžně probíhají mezi patology diskuse o metodice vyšetření preparátu, s cílem spolehlivě určit okraje tumoru a resekatu. (35)

Gatěk a kol. provedli studii, ve které hodnotili data 330 pacientek, které podstoupily BCS mezi lety 2004-2008 na chirurgickém oddělení Nemocnice Atlas ve Zlíně. Všechny pacientky, které měly resekční okraje 5 mm a méně podstoupily reresekci, aby byly resekční okraje 5 mm a více. Hodnotili přežití bez známek nemoci (DFS) a OS a počet lokálních recidiv. Po mediánu sledování 70 měsíců hodnotili 286/330 pacientek, kdy identifikovali 7 pacientek s izolovaným lokálním relapsem (2,44 %), 13 pacientek se vzdálenými metastázami bez lokálního relapsu (4,54 %) a 2 pacientky a relapsem v axile bez lokálního relapsu v prsu (0,7 %). Konečné rozhodnutí o rozsahu resekčních okrajů zůstává nadále kontroverzním tématem, nicméně na základě těchto výsledků doporučují dodržet vzdálenost 5 mm resekční linie od nádoru, která je spojena s velmi

nízkou mírou lokálních recidiv. Je však zapotřebí dalšího výzkumu, který poskytne jasné doporučení týkající se optimálního rozpětí resekcčních okrajů během BCS. (36)

Konsenzuální setkání v Miláně v roce 2005 se mimo jiné zabývalo také problematikou lokálních recidiv a jejich prevencí. Byla stanovena maximální hranice výskytu lokálních recidiv, která by neměla být překročena. Počet lokálních recidiv v desetiletém sledování by se měl pohybovat od 5 % do 10 % tzn. pod 1 % ročně. Stejný závěr byl výsledkem konference odborníků z USA a Evropy, která se sešla v roce 2008 v Biedenkopfu v Německu. Lokální recidiva představuje pro pacientky velké psychické trauma. Nejčastějším řešením je mastektomie, od které byly pacientky ušetřeny při primární operaci. (33)

Studie s dlouhým intervalem sledování (follow-up) pacientek s BCS registrovaly postupně se zvyšující počet lokálních recidiv s narůstajícím intervalem sledování. Vzrůstající trend potvrdily studie B-06 a také Milánská studie. Studie B-06 prezentuje 13,4 % lokálních recidiv po 20 letech u nádorů do velikosti 4 cm. V Milánské studii po 20 letech byl počet recidiv výrazně menší a dosáhl 8,8 %, avšak u pacientek s nádory do 2 cm. Do 5 roků od výkonu byl výskyt lokálních recidiv shodný u konzervativních výkonů s počtem u mastektomií. Po pěti letech je výrazně vyšší počet recidiv u konzervativních výkonů, což vysvětluje Veronesi vznikem již nových nádorů. (32)

Adjuvantní RT společně s čistými resekcčními okraji signifikantně snižují riziko lokální recidivy a také zlepšují OS. Zůstávají tedy hlavním faktorem, který určuje riziko lokálních recidiv. (37)

1.8.1.2. Operační výkony na axile

1.8.1.2.1. Standardní lymfadenektomie u karcinomu prsu

Stav lymfatických uzlin u karcinomu prsu je důležitý faktor pro určení rozsahu (stagingu) a prognózy nemoci. Vyšetření axilárních uzlin a přítomnost, resp. absence jejich postižení jsou klíčové pro rozhodování o strategii další léčby. (38) Exenterace axily v rozsahu I. a II. etáže a pečlivé zpracování preparátu patologem poskytuje přesné informace o stavu postižení lymfatických uzlin. Riziko regionální recidivy je poté menší než 3 %. (39) Prognóza onemocnění vychází z počtu postižených axilárních uzlin, v případě všech negativních uzlin je riziko relapsu 30-35 %, při 1-3 uzlinách s metastázami 55-60 % a u 4 a více pozitivních uzlin dosahuje již 80-90 %. (40)

Komplikace exenterace axilárních uzlin

Exenterace axilárních uzlin není bezrizikový výkon. Pro řadu žen však může být tento výkon potenciálně invalidizující. (39) Nejobávanější komplikací je lymfedém paže. Až ve 20 % případů dochází k rozvoji skrytého nebo manifestního lymfedému horní končetiny. Jeho výskyt se zvyšuje u mastektomie a závisí na rozsahu operačního výkonu v axile. Pooperační radioterapie riziko lymfedému dále zvyšuje. Mezi komplikace axilární disekce patří také poruchy hybnosti ramenního kloubu a různé parestézie nebo hypestézie paže na operované straně. (41) Trvalé neurologické poruchy přetrvávají až ve 20 % případů. Většina potíží souvisí s poraněním interkostobrachiálního nervu. Častou komplikací axilární disekce je i Web syndrom, který je charakterizovaný bolestmi při abdukci, omezením pohybu a viditelnými pruhy jdoucími povrchně na paži, často přes kubitální jamku až na předloktí a výjimečně až do palce. Vyskytuje se až v 6 % a může se ojediněle objevit i po odebrání SLN. Za původce je považována disrupce povrchových lymfatik při operaci. Základem léčby

jsou antirevmatika a rehabilitace. Pooperační serom není komplikace operace, ale spíše vedlejší produkt lymfadenektomie po odstranění tkání axily, který je dočasný. (20)

Studie srovnávající pooperační morbiditu u žen po SLNB a po disekci axily definovaly axilární disekci jako faktor odpovědný za vyšší četnost potíží u žen s radikálnějším zákrokem: bolest (RR = 3,2), lymfatický otok (RR = 5), necitlivost (RR = 7,7), pocit brnění (RR = 3,7), snížení síly horní končetiny a ruky (RR = 7,1), snížení rozsahu pohybů horní končetiny (RR = 3,6), snížená využitelnost horní končetiny (RR = 2,9). Samotná iradiace axily není spojena se zřetelnou morbiditou. Pokud se však přidává iradiace axily k radikálnímu operačnímu zákroku v axile, pak se dále 2–4× zvyšuje riziko vzniku lymfedému a 2–6× zvyšuje riziko snížení využitelnosti horní končetiny (42)

Komplikace disekce axily jsou časté a s trvalými následky. Proto je snaha vyhnout se radikální lymfadenektomii zvláště v případech, kdy výtěžnost operace nevyváží její komplikace. (20)

1.8.1.2.2. Biopsie sentinelové uzliny

U karcinomu prsu použil metodu SLNB Krag v roce 1993, a to pomocí radiokoloidu, kdy detekoval značenou uzlinu pomocí gama sondy. Vyšetřil 22 pacientek a upozornil na možnost detekce uzlin a určení stavu postižení uzlin touto technikou. (20)

Další zkušenosti s lymfatickým mapováním a detekcí SLN přinesli u karcinomu prsu Armano Giuliano a spol. v roce 1994, kdy publikovali výsledky vyšetření 174 pacientek, kdy použili k detekci SLN isosulfanovou modř. (43)

Koncept disekce a SLNB přináší radikální změnu v chirurgii karcinomu prsu, srovnatelnou se BCS v rámci konzervativní chirurgie. (21)

Koncepce SLN vychází z hypotézy, že existuje lymfatická uzlina v lymfatickém povodí tumoru, která je jako první vystavena buňkám metastazující nádorové populace a lze ji identifikovat specifickou manipulací s lymfatickými kanály obklopujícími tumor. (10)

Význam stanovení a vyšetření SLN u časného karcinomu prsu je v současné době nezpochybnitelný. Hlavními rizikovými body SLNB jsou úspěšnost, přesnost a míra falešné negativity. (32) Výhodou je, že miniinvazivita této metody snižuje výskyt komplikací související s prováděním klasické exenterace axily. Detailní histopatologické a cytopatologické zpracování uzliny zpřesňuje určení stadia karcinomu prsu. Výrazné zvýšení zachytu časnějších nádorových stadií v posledních letech tuto metodu jenom podporuje. Finanční nákladnost detekční sondy, nutnost edukace a nutnost interdisciplinární spolupráce soustřeďuje tento nový přístup do specializovaných center. (32, 44)

Koncepce SLN je založena na předpokladu, že vyšetření SLN (nebo omezeného počtu identifikovaných uzlin) může predikovat pravděpodobnost postižení dalších uzlin i ve vyšších etážích. Je-li tedy SLN postižena, mohou být postiženy i další uzliny. Pokud je SLN negativní, pak s největší pravděpodobností další uzliny postiženy nejsou, takže pacienta lze ušetřit rozsáhlejší lymfadenektomie, znamenající zpravidla prodloužení operačního výkonu i zvýšení rizika komplikací s ním spojených. Lymfadenektomii je pak možno podle této koncepce omezit pouze na identifikaci a SLNB a až v případě průkazu jejího metastatického postižení pokračovat v lymfadenektomii. (10)

Základní podmínkou klinické využitelnosti metodiky je pochopitelně spolehlivost predikce případného postižení vyšších etáží uzlin na základě vyšetření SLN. Spolehlivost metody byla potvrzena řadou studií, které zjistily, že v případě spolehlivé

identifikace SLN a průkazu její negativity, je postižení jiných uzlin s pravděpodobností méně než 4 %. (10)

Dalším základním přínosem metody SLNB je přesná identifikace tzv. přeskakující lymfatické metastázy (skip metastázy). Jde o situaci, kdy nádorové buňky při svém rozsevu »přeskočí« některou z bližších etáží vzhledem ke své lokalizaci a metastáza se tak objeví až v etáži další. Nádorové buňky tedy metastazují do vyšších etáží uzlin při negativitě etáží nižších, v případě karcinomu prsu je např. za přeskakující považována metastáza ve III. etáži axily s negativními dolními etážemi. Existencí těchto skip metastáz a nespolehlivostí záchytu metastazujících nádorových buněk v uzlinách I. etáže někdy argumentují odpůrci koncepce SLN. Zkušenosti z praxe ale ukazují, že často je SLN lokalizována právě v místech přeskakujících metastáz. (10)

Technika značení a detekce sentinelové uzliny

Technika vyhledání SLN je založena na lymfografii oblasti tumoru. Jejím účelem je vizualizace lymfatické drenáže tumoru, kdy na základě znalosti směru drenáže je možné usuzovat na směr diseminace tumorózních buněk, v němž se zároveň nacházejí i eventuálně postižené uzliny. (10)

Značení SLN se provádí aplikací detekční látky (tzv. traceru) do předem definovaných oblastí prsu. Různá pracoviště preferovala ve svých studiích různé lokalizace pro aplikaci traceru. Zpočátku byla používána hluboká peritumorální aplikace na 4 místech v okolí tumoru – obvykle v množství 4–8 ml. Bylo však prokázáno, že obdobných výsledků se srovnatelným počtem falešně negativních uzlin lze dosáhnout po aplikaci látky subdermálně nebo intradermálně nad oblast ložiska primárního tumoru, subareolárně do kvadrantu, v němž se nachází primární tumor nebo dokonce do

subareolárního lymfatického plexu nezávisle na lokalizaci primárního tumoru. (42) Na našem pracovišti nukleární medicíny se však aplikuje tracer peritumorálně.

K identifikaci SLN se využívají v zásadě dvě metody. Nejjednodušší metodou je nabarvení SLN barvivem, aplikovaným do oblasti tumoru. Nejčastěji využívanými barvivy jsou 1 % roztok isosulfanové modři či patentní modř. Druhou metodou identifikace SLN je aplikace bezbarvé látky, která je poté v oblasti SLN identifikována pomocí ručního detektoru gamaaktivity. Nejčastěji využívanou metodou je aplikace koloidu značeného izotopem technecia ^{99m}Tc a detekovatelného gama sondou, podává se buď v den operace (několik hodin před operací), nebo ve dvoudenním protokolu (přibližně 24 hodin před operací), obvyklá podaná dávka 0,1 ml obsahuje aktivitu kolem 80 MBq. (10) Tato metoda dvoudenního protokolu je prováděna i na našem pracovišti nukleární medicíny.

Velmi výhodná je kombinace obou metod, tedy barvení s aplikací radionuklidu. To umožňuje provést hrubou lokalizaci SLN pomocí gama sondy a pak detailní dohledání pod kontrolou zraku podle zbarvení uzliny. Tato technika je používána v praxi nejčastěji vzhledem k její největší výtěžnosti. (10) Velká Coxova studie u karcinomu prsu prokázala úspěšnost identifikace SLN pomocí samotného modrého barviva u 80 % nemocných, při použití samotného radionuklidu u 89 % nemocných a při kombinaci obou metod pak až 96 %. (45)

Významnou otázkou při identifikaci SLN je timing a způsob aplikace barviva či radionuklidu ve vztahu k operaci. Zásadním požadavkem je totiž podání detekční látky v dostatečném předstihu před disekcí, která pozmění schéma lymfatické drenáže v oblasti tumoru. Dalším problémem je doba nezbytná ke znázornění SLN po aplikaci

detekční látky. Radionuklid je obvykle aplikován několik hodin před operací (2–24 h), což zajistí dostatečný čas pro transport radiofarmaka do SLN a její vysycení. (10)

Předoperační lymfoscintigrafie se u nemocného provádí na pracovišti nukleární medicíny v období 1–2 h po aplikaci, jelikož výsledný obraz nám poskytne představu o lokalizaci SLN a usnadní její identifikaci pomocí gama sondy během operace, jakož i určí pacienty, u nichž nedojde ke znázornění SLN. To ovšem podle zkušeností nevyklučuje pozdější peroperační identifikaci SLN. Přínos spočívá především v odhalení vícečetných SLN. Na závěr lymfoscintigrafie bývá orientačně zakreslena poloha SLN na pokožku pacienta. (10)

Ideální situace nastane tehdy, když dojde ke znázornění pouze jedné SLN. Nezřídka je však počet uzlin, které je nutné považovat za sentinelové větší. Přitom je známo, že např. k zobrazení SLN v oblasti řetězce IMN dochází prakticky jen po intaparenchymové peritumorozní aplikaci. (10)

Význam lymfoscintigrafie pro identifikaci neaxilárních SLN je spíše teoretický – aktivita těchto uzlin standardně neindikuje nutnost disekce v neaxilárních oblastech (podél arteria mammaria interna, infraklavikulárně a supraklavikulárně). Nachází-li se však „horká“ uzlina infraklavikulárně a v dosahu operačního pole, je třeba zvažovat její exstirpaci (jedná se vlastně o uzlinu III. axilární etáže a případně postižení takové uzliny může mít význam u relapsů onemocnění). (42)

Peroperační hodnocení sentinelových uzlin

Cílem peroperačního zpracování exstirpovaných uzlin je zjistit jejich stav již v průběhu operace, a tak v případě jejich metastatického postižení indikovat axilární disekci v jedné operační době (a tím předejít nutnosti další operace a narkózy). (42)

Tradičně se využívá metoda zmrazeného řezu uzlin, z nichž každá se prokrojí na 1–2 místech v rovině kolmé na jejich dlouhou osu. Zpracování trvá 20–30 minut. Senzitivita záchytu existující metastázy touto metodou je kolem 75 %. (46)

Alternativou je metoda imprinting cytologie – v rozsáhlé metaanalýze byla prokázána senzitivita 63 % (pro makrometastázy 81 %, pro mikrometastázy 22 %). (46)

V současnosti se používají molekulárně genetické metody, které jsou založeny na vyšetření homogenátu tkáně celé mizní uzliny. Reverzní transkripce a amplifikace genetického materiálu nefixovaného vzorku pomocí polymerázové řetězcové reakce s reverzní transkripcí (RT-PCR) umožní během 30 minut detekovat metastázy. (47)

Zjednodušení a zpřesnění metodiky přináší one-step nucleic acid amplification tzv. (OSNA). Je založena na amplifikaci mediátorové ribonukleové kyseliny (mRNA) pro cytokeratin (CK19), což je cytoskeletální protein přítomný prakticky u všech karcinomů prsu. (48) Metoda je založena na skutečnosti, že i metastatické nádorové buňky exprimují markery specifické pro původní tkáň či nádor. Jako nejčastější markery bývají využívány cytokeratiny (CK 19, CK 20) a CEA. Určitou nevýhodou RT-PCR je přílišná citlivost a vysoká míra falešně pozitivních nálezů. (10)

Histologické zpracování

Standardní zpracování lymfatické uzliny znamená její fixaci ve formalinu a zalití do parafinového bločku, následné prokrájení v řezech kolmých na dlouhou osu uzliny v intervalu 3 mm a hodnocení po obarvení hematoxylinem a eosinem (H&E). Pro hodnocení SLN je však třeba respektovat přísnější pravidla. (42)

Zaměření pozornosti patologa na jednu konkrétní uzlinu, popřípadě menší počet identifikovaných uzlin, umožňuje tzv. ultrastaging. V jeho rámci se u malého počtu uzlin vyšetřuje větší počet řezů z uzliny ve srovnání se standardním stagingem, a to

jednak pomocí konvenčních histopatologických metod, jednak i s využitím speciálních, časově a finančně náročných technik. Tím se výrazně zvýší senzitivita histopatologického vyšetření daných uzlin a klesne riziko understagingu (tj. nesprávného zařazení onemocnění do nižšího stadia s dopady prognostickými a indikačními). Ultrastaging je přínosný zejména pro průkaz mikrometastáz a ITC ve vyšetřované uzlině. (10)

Pro hodnocení SLN se nyní užívá sériové prokrájení a imunohistochemické zpracování. (42)

Sériové prokrájení SLN používá větší množství řezů prováděných kolmo na dlouhou osu uzliny. Je-li uzlinová metastáza (makrometastáza) definována jako shluk nádorových buněk o průměru ≥ 2 mm, pak jsou pro jejich spolehlivou identifikaci zapotřebí řezy s hustotou méně než 2 mm. (42)

Imunohistochemické zpracování užívá barvení na přítomnost cytokeratinu, který umožní odlišení epitelialních elementů od lymfatické tkáně uzliny. (42)

Klasifikace postižení sentinelové uzliny

Stav SLN na základě histopatologického vyšetření je rozdělován do následujících kategorií (22):

- pN0 – sentinelová uzlina negativní. Do této kategorie patří i případný nález ITC, které jsou zpravidla detekovány imunohistochemickými nebo molekulárními metodami,
- pN1(mi) – mikrometastázy o velikosti 0,2–2 mm v největším rozměru,
- pN1 – metastázy v1–3 stejnostranných axilárních mízních uzlinách. Metastáza je větší než 2 mm v největším rozměru a bývá označována i jako tzv. makrometastáza. (22)

Management žen s pozitivitou sentinelové uzliny

Je-li při vyšetření SLN prokázáno metastatické postižení uzlin, doporučuje se tradičně dokončení standardní axilární disekce. Přínos takového postupu však není jednoznačný. Je známo, že u žen s pozitivitou SLN je (při doplnění kompletní axilární disekce) pouze ve 35–50 % případů prokázáno metastatické postižení alespoň jedné další nesentinelové uzliny. Tyto ženy jednoznačně nebudou profitovat z dalšího operačního zákroku v axile. (42)

Minimální postižení sentinelové uzliny a význam mikrometastáz v sentinelové uzlině

ITC zpravidla nevykazují známky metastatické aktivity a tyto případy by měly být i podle TNM klasifikace označovány jako pN0. (22) Již od roku 2004 panuje konsenzus, že ITC v SLN nemají jednoznačný klinický význam a nepředstavují indikaci k axilární disekci. (49)

Studie na pacientkách s detekovanými ITC v SLN prokazují přítomnost metastáz v nesentinelových uzlinách s četností okolo 10 %. (42)

Retrospektivní studie MIRROR posuzovala vliv přítomnosti ITC a mikrometastáz v SLN na pětileté DFS. Vycházela z údajů od všech pacientek s karcinomem prsu, které prodělaly SLNB v Holandsku do roku 2006. Byly vybrány ženy, u nichž byly v uzlinách zjištěny ITC nebo mikrometastázy, ovšem primární nádory vykazovaly poměrně příznivé prognostické parametry. Z analýzy vyplývá, že u pacientek s ITC nebo mikrometastázou, které neměly žádnou systémovou léčbu, bylo DFS výrazně horší (cca o 10 %) než u pacientek s adjuvantní systémovou léčbou. Minimální postižení axilárních uzlin tedy může být spojeno s horší prognózou, nicméně systémová léčba je schopna tento negativní prognostický efekt minimalizovat. Vliv případné disekce axily nebylo možné v této studii posoudit. (50)

Většina prací uvádí riziko postižení nesentinelových uzlin v přítomnosti mikrometastázy v SLN v rozmezí 15-20 %. (42)

V současnosti převažují argumenty zdůrazňující rizikovost ponechání pacientek s mikrometastázami v SLN bez další terapie, a to na základě zkrácení jejich DFS a OS. (51)

V roce 2013 byly zveřejněny výsledky randomizované prospektivní studie the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01. Jejím cílem bylo zjistit, zda při nálezu mikrometastázy (nebo mikrometastáz) v SLN není vynechání axilární disekce spojeno s horším DFS, než pokud je disekce doplněna (non-inferiorita studie). Podmínkou k zařazení byly: palpačně fyziologické uzliny v axile (cN0), velikost primárního nádoru do 5 cm, 1 nebo více mikrometastatických (≤ 2 mm) SLN, absence extrakapsulárního šíření mikrometastázy. Během let 2001–2010 bylo do ramene s axilární disekcí zařazeno 465 pacientek, do ramene bez disekce 469 pacientek. Sekundárními cíli studie bylo OS, typ relapsu a četnost chirurgických komplikací. Po mediánu sledování 5 let nebylo zjištěno, že by vynechání axilární disekce vedlo k horšímu DFS či OS. V souladu s očekáváním se v rameni s axilární disekcí vyskytovalo více nežádoucích účinků chirurgické léčby (neuropatie, lymfedém). (52)

Makrometastázy a sentinelová uzlina

Ještě překvapivější klinická zjištění byla učiněna v situacích, kdy je SLN postižena makrometastázou. Z několika převážně retrospektivních studií (NSABP-32, ACOSOG Z 0011) vyplývá, že vynechávání axilární disekce u pacientek s jinak příznivějšími prognostickými parametry není spojeno s významným nárůstem regionálních recidiv. Četnost axilárních relapsů se pohybuje v oblasti několika málo procent. (53)

Největší randomizovaná studie NSABP 32 zahrnující 5611 pacientek srovnávala skupinu pacientek s provedenou SLNB a následnou disekcí axily se skupinou, kde byla provedena SLNB a disekce axilárních uzlin jen v případě pozitivního nálezu SLN. Studie prokázala srovnatelné množství lokálních recidiv v axile. Četnost detekce a exstirpace SLN byla 97,2 % a falešná negativita pak 7,3 %. OS, DFS a lokální kontrola byli statisticky ekvivalentní mezi oběma skupinami. Když je SLN negativní je samostatná SLNB bez axilární disekce dostačující, bezpečná a efektivní pro pacientky s časným karcinomem prsu a klinicky negativními uzlinami. (54)

Studie American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z 0011 sledovala pacientky s T1-2 N0 M0 s H&E prokázanými metastázami v jedné až dvou uzlinách, s absencí extrakapsulárního šíření metastáz, či klinicky postižených axilárních uzlin. Operační výkon měl být vždy doplněn standardní RT na oblast prsu a pacientky absolvovaly systémovou léčbu dle běžné klinické rozvahy. Do studie bylo v letech 1999–2004 zařazeno 891 pacientek. Do ramene s axilární disekcí bylo randomizováno 445 pacientek a do ramene bez axilární disekce 446 pacientek. Po mediánu sledování 6,3 roku, do dubna 2010, nebylo zjištěno, že by vynechání axilární disekce vedlo k horšímu OS nebo DFS. (55)

Dvě výše zmíněné studie (IBCSG 23-01 a ACOSOG Z0011) posuzovaly význam axilární disekce z hlediska kurativního. Nelze však pominout její význam prognostický a prediktivní, slangově nazýván též „stagingový“. Stav axilárních uzlin je u karcinomu prsu nejsilnějším prognostickým faktorem. Samotný odhad prognózy onemocnění by však neospravedlňoval vysokou morbiditu, kterou jsou operované ženy zatíženy. Předpoklad horší prognózy, ale může sloužit jako podklad k indikaci adjuvantní léčby – chemoterapie a RT. Můžeme tedy hovořit i o prediktivním významu axilární disekce, který spolurozhoduje o indikaci ostatních léčebných modalit. Samotná SLNB poskytuje

základní informaci – zda jsou regionální uzliny postiženy nebo nepostiženy. Doplněním axilární disekce získáme její zpřesnění, tj. kolik uzlin je postiženo. Dopad této informace na volbu systémové léčby však pozvolna ustupuje do pozadí. Hlavním faktorem rozhodujícím o indikaci systémové terapie je v současné době fenotyp nádoru (56). Triple-negativní nádory jsou léčeny adjuvantní chemoterapií, HER2 pozitivní nádory chemoterapií v kombinaci s biologickou léčbou. U nádorů typu „luminal A“ s pozitivními HR a poměrně příznivou prognózou je podávána pouze adjuvantní hormonální léčba. Nejednoznačná situace tak zpravidla vzniká jen u HR pozitivních a HER2 negativních nádorů s grade G2 či G3, střední či vyšší proliferací a případnou angioinvasí. (56)

1.8.2. Radioterapie karcinomu prsu

RT je nedílnou součástí multimodální léčby karcinomu prsu a prodělala za posledních 100 let velký technický pokrok. Od ortovoltážní rentgenové terapie až po soudobou radiační onkologii opírající se o lineární urychlovače. (57)

1.8.2.1. *Technika radioterapie*

V současné době se užívá plánování RT s využitím plánovacího CT (3 D konformní RT), s přesnou konturací cílových objemů a kritických struktur. Nejčastěji užívanou technikou při RT hrudní stěny nebo prsu jsou dvě protilehlá tangenciální fotonová pole. Z dalších technik používaných při RT hrudní stěny se užívá technika přímého elektronového pole nebo pohybová technika (elektronový kyv). K RT regionálních lymfatických uzlin se používá technika s asymetrickými clonami. Ozáření uzlin podél arteria mammaria interna je technicky velmi náročné, je možné použít kombinaci fotonových a elektronových polí. Rutinní použití radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) u karcinomu prsu není v současné době považováno za standardní. (58) K technickým novinkám patří i metoda aktivní kontroly dýchání (active breathing control

– ABC) s použitím zadržetí dechu ve středně hlubokém nádechu (moderate inspiration breath-hold) představuje jednu z možností, jak redukovat ozáření zdravých tkání během RT v oblasti hrudníku, což dovoluje redukcii velikosti cílového objemu a dávky na rizikové orgány (srdce, plíce) za současného dodržení dávky na cílové struktury. (59)

1.8.2.2. Radioterapie po prs šetřícím výkonu

Adjuvantní RT po BCS u žen s I. a II. stádiem karcinomu prsu a DCIS hraje spolu s adekvátním chirurgickým výkonem zásadní roli v lokální kontrole časného karcinomu prsu. (59)

Cílem této léčby je spolu s dosažením maximálního přežití také optimální kosmetický efekt. Chirurgický výkon a RT představují v problematice léčby karcinomu prsu komplementární metody a výsledek léčby závisí na těsné spolupráci operátora a radioterapeuta. (57) V obou případech jde o lokoregionální terapii.

Adjuvantní RT prsu je možno individuálně vynechat u starších pacientek s vícečetnými závažnými interkurentními chorobami, zvláště s pozitivními ER, u nichž je plánována adjuvantní hormonální terapie nebo s T1 tumorem a s dostatečným resekcčním okrajem. (60, 115)

Dávka záření na prs je 45-50 Gy v 25-28 frakcích s 1,8-2,0 Gy dávkou na frakci. Na základě studií (START A, START B) lze s výhodou použít i akcelerované režimy ozáření 15-16 x s 2,5-2,67 Gy. (11, 60)

Vzhledem k tomu, že většina lokálních recidiv vzniká v oblasti lůžka nebo jeho blízkosti, snažíme se toto riziko RT lůžka tumoru redukovat. Cílový objem v tomto případě zahrnuje lůžko tumoru označené klipy s bezpečnostním lemem. K doozáření lůžka nádoru můžeme použít jednu ze tří technik – zevní fotonové záření, elektronový svazek nebo intersticiální brachyterapii. Standardní dávka záření je 10-20 Gy/5x2 Gy/týden. Dávka cíleného ozáření lůžka tumoru se řídí stavem chirurgických okrajů

excize a rizikovými faktory (lobulární karcinom, G3, věk pod 50 let, pT3, lymfangioinvaze). V případě pozitivních okrajů se aplikuje dávka až 20 Gy a v případě přítomnosti rizikových faktorů dávka 16 Gy. Implantační brachyterapie je aplikována obvykle před zevní RT v dávce 10 Gy jednou frakcí. Aplikace se provádí za krátkodobé celkové anestézie obvykle s využitím šablony (template) k dosažení co nejlepšího geometrického uspořádání katetrů. (60)

RT lůžka nádoru se zabývala studie EORTC 22881/10882 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) „boost versus no boost“, která randomizovala celkem 5569 pacientek po lumpektomii a zevní RT prsu dávkou 50 Gy, 5318 pacientek podstoupilo RT lůžka tumoru dávkou 0 Gy či 16 Gy, tato studie jednoznačně potvrdila snížení pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy po dosycení lůžka nádoru dávkou 16 Gy oproti 0 Gy a to z 10,2 % na 6,2 %, $p < 0,0001$). Po 10letech sledování nebyl prokázán vliv na zlepšení OS. (61)

Na RT regionálních lymfatických uzlin panují kontroverzní názory. (57) Důvodem jsou jednak nejednoznačné výsledky velkých studií, neboť soubory pacientek nejsou homogenní, liší se v řadě prognostických znaků a zejména v použité operační technice, počtu vyšetřených uzlin a adjuvantní systémové terapii. (32)

RT indikujeme dle stavu regionálních uzlin. Tento stav se hodnotí po axilární disekci nebo dle pozitivivity SLN. Za adekvátní axilární disekci se považuje odstranění 6-10 uzlin I. a II. etáže. Při postižení 4 a více uzlin je indikováno ozáření apexu axily a oblasti podklíčkových a nadklíčkových uzlin. Toto ozáření zvažujeme u postižení 1-3 uzlin a přítomnosti rizikových faktorů jako jsou věk pod 50 let, stupeň diferenciacie nádoru G3, pozitivní okraj chirurgického preparátu, lymfangioinvaze, velikost nádoru nad 5 cm, eventuálně individuální ozáření apexu axily, nadklíčkových a podklíčkových uzlin. Na

ozařování axily v případě postižení 1-3 axilárních uzlin nepanuje v současnosti shoda. V případě negativních uzlin se RT na oblast regionálních lymfatických uzlin neprovádí. (60)

RT by měla být v optimálním případě u pacientek zahájena během 6 týdnů od operace, pokud pacientka není indikována k chemoterapii. (62) Zahájení adjuvantní RT s odkladem 2-6 měsíců je možné u pacientek absolvujících adjuvantní chemoterapii. Zevní ozáření může být zahájeno obvykle 1-3 dny po aplikaci brachyradioterapie. Efekt RT se hodnotí 2-3 měsíce po ukončení RT. (60)

Vujovis et al. hodnotili v Londýně vliv odstupe RT od operačního výkonu u 568 žen po BCS. Do studie byly zařazeny ženy s tumorem T1-2, N0. Celkem 63 pacientek (11,1 %) mělo pozitivní či těsné okraje (<2 mm) a 48 žen (8,4 %) bylo ≤ 40 let. Doba od operace do zahájení RT byla hodnocena v intervalech ≤8 týdnů, >8-12 týdnů a >12 týdnů. Medián sledování byl 11,2 roky. Pěti a desetiletá míra lokální rekurence byla u žen s pozitivními či těsnými okraji 0 % a 10,5 % pro interval 0-8 týdnů, 10,3 % a 10,3 % pro interval > 8 až 12 týdnů a 13,3 % a 20 % pro interval nad 12 týdnů. Ženy pod 40 let s pozitivními či těsnými okraji měly míru lokálních rekurencí vyšší. Odklad RT vedl k signifikantnímu zhoršení lokální kontroly tumoru. (63)

BCS jsou bez adjuvantní RT provázeny zvýšeným rizikem lokální recidivy. RT signifikantně významně redukuje výskyt lokálních recidiv, což bylo prokázáno v mnohých prospektivních randomizovaných studiích. (57, 64)

Meta-analýza dat 10 801 pacientek v 17 randomizovaných studiích s adjuvantní RT ve srovnání bez adjuvantní RT po BCS s negativními nebo s pozitivními uzlinami prokázala samostatná radioterapie celého prsu (WBRT) redukci 10letého rizika

rekurence (lokoregionální či distální) o 15 % a 15letého rizika úmrtí na karcinom prsu o 4 %. (65)

Fisher a kol. zkoumali, zda lumpektomie s nebo bez RT zvyšuje počet relapsů ve srovnání s mastektomií při léčbě invazivního karcinomu prsu. V této studii bylo 1851 pacientek a závěr byl, že počet relapsů u neozářených žen byl 39,2 % ve srovnání s 14,3 % u žen, které podstoupily lumpektomii a RT prsu ($p < 0,001$). Nebyl zaznamenán žádný signifikantní rozdíl v OS. (66)

1.8.2.3. Radioterapie po radikální modifikované mastektomii

RT hrudní stěny spojená obvykle s RT regionálních mízních uzlin bylo v minulosti standardním doplňkem RMME. Význam RT po mastektomii byl zkoumán v řadě randomizovaných i nerandomizovaných studií. (57)

Velké randomizované klinické studie (např. Danish Breast Cancer Group trials 82 b a 82 c a British Columbia trial) a metaanalýzy prokazují snížení lokoregionální recidivy a zlepšení přežití v případě indikace adjuvantní RT po radikální mastektomii. (67)

Donedávna bylo hlavní indikací pro ozáření svodné lymfatické oblasti po radikální mastektomii postižení čtyř a více uzlin nebo extrakapsulární šíření. Změna konsensu byla provedena po subanalýze studie DBCG 82 b&c, která zahrnuje 1152 pacientek s pozitivními uzlinami. Patnáctileté přežití bylo 39 % ve skupině ozářených pacientek a pouze 29 % ve skupině neozářených ($p = 0,015$). RT redukovala 15leté lokoregionální selhání z 51 % na 10 % u skupiny žen se 4 a více pozitivními uzlinami ($p < 0,001$) a z 27 % na 4 % u žen s 1–3 pozitivními uzlinami ($p < 0,001$). Patnáctileté přežití po RT bylo signifikantně zlepšeno ve skupině pacientek se 4 a více pozitivními uzlinami (21 % vs. 12 %, $p = 0,03$) i ve skupině pacientek s 1–3 pozitivními uzlinami (57 % vs. 48 %, $p = 0,03$). (68)

Cílový objem po radikální mastektomii s disekcí axily a s pozitivními uzlinami zahrnuje hrudní stěnu a supraklavikulární, infraklavikulární a axilární apikální uzlinovou oblast.

(60) Po radikální mastektomii na hrudní stěnu s jizvou je doporučována dávka 50-60 Gy/5 týdnů (1,8-2 Gy/frakci). Oblast axilárních a nadklíčkových uzlin je ozářena dávkou 46-50 Gy/4,5-5 týdnů. (62)

Současné indikace adjuvantní RT na oblast hrudní stěny po provedené RMME

a) Tumor větší než 5 cm (pT3), (pT4) invaze do kůže, fascie či skeletu, pozitivní okraje, 4 a více pozitivních axilárních uzlin, makroskopická extrakapsulární invaze do uzlin.

b) RT je nutno zvážit i v případě tumorů menších než 5 cm s těsným okrajem (bezpečnostním lemem méně než 1 mm) a u tumorů s pozitivitou 1-3 uzlin.

c) U pacientek po RMME s prokázanými negativními uzlinami, nádorem ≤ 5 cm a s okraji ≥ 1 mm není adjuvantní RT indikována.

(32, 60)

Radioterapie regionálních lymfatických uzlin po RMME

a) U žen po RMME je indikováno ozáření supraklavikulární, infraklavikulární oblasti a apexu axily v případě 4 a více pozitivních uzlin.

b) RT této oblasti je vhodné zvážit u žen s 1-3 pozitivními uzlinami či u žen s negativní axilou, pokud byl nádor větší než 5 cm nebo byly pozitivní okraje resekátu. (32, 60)

1.8.2.4. Komplikace zevní radioterapie a kritické orgány

Při plánování RT by měla být speciální pozornost věnována minimalizaci ozářeného objemu kritických orgánů, především srdce a plic. (62)

a) Akutní komplikace

Mezi akutní komplikace patří především poradiační dermatitida, která se projevuje na kůži erytémem se suchou deskvamací, eventuálně až vlhkou deskvamací. Tyto časné postradiační komplikace většinou v průběhu 6-12 týdnů odeznívají. Při RT prsu nebo hrudní stěny se asi u 1 % pacientek vyvine akutní radiační pneumonitida, ale bez pozdních nebo trvalých plicních symptomů. (62)

b) Chronické komplikace

Na kůži se projevují chronické komplikace v různé intenzitě suchou deskvamací, fibrózou, pigmentací a teleangiektáziemi. (62)

Další komplikací je vznik plicní fibrózy, která se projevuje suchým kašlem, dušností, plicním městnáním a teplotou. (62)

Při plánování RT by se měla věnovat pozornost velikosti ozařovaného objemu plic a srdce, neboť je popisována zvýšená incidence ischemické choroby srdeční u žen po 15-20 letech po provedené léčbě zářením levé strany hrudníku. Postradiační poškození srdce se může projevit perikarditidou, pankarditidou, kardiomyopatií bez signifikantního perikardiálního postižení a onemocněním koronárních arterií. Pozdní perikarditida se projevuje horečkou, pleuritickou bolestí na hrudníku, třecím šelestem, změnami na ST-úseku, T vlny a poklesem QRS voltáže. Pankarditida vzniká po dávkách >60 Gy a vede k městnavému selhání srdce. Nebezpečí kardiotoxicity může narůstat při konkomitantním či sekvenčním podání chemoterapie. Nejrizikovějším cytostatikem z tohoto pohledu je doxorubicin, neboť RT a antracykliny mají aditivní kardiotoxický efekt. Pro kardiomyopatii spojenou s RT a podáváním antracyklinů, především doxorubicinu, je typická fibróza myokardu, endokardu a především perikardu. Ejekční frakce může klesnout až na 33 %. Pro RT jsou primárním objektem

poškození endoteliální buňky, zatímco doxorubicin je postihuje nepřímo. Doxorubicin může vyvolat recall (rebound) fenomén podprahového radiačního poškození i s odstupem několika let a jeho podání 5-10 let po RT může vést k srdečnímu selhání. Maximální bezpečná kumulativní dávka doxorubicinu je pak výrazně nižší. (62)

Dalšími nežádoucími pozdními účinky může být lymfedém stranově příslušné horní končetiny, syndrom zamrzlého ramene a osteoradionekróza. (57)

Incidence edému paže je udávána po BCS různě. K otoku končetiny může dojít při RT axily po předchozím operačním zákroku vlivem fibrotických změn v oblasti nervovécévního svazku v oblasti axily a nadklíčku. (62)

Asi u 1 % žen po dávkách přesahujících 50 Gy se můžou objevit fraktury žeber, častěji při použití elektronového svazku. Více se vyskytuje postradiační osteoporóza ozářených žeber. Při přímém ozáření štítné žlázy může dojít k hypothyreóze, jako pozdnímu následku záření. Při ozařování tangenciálními poli může být vystaven záření různě velký objem zdravé kontralaterální prsní žlázy. (62) Mezi další komplikace po BCS a RT patří edém prsu (31 %), bolesti svalů a žeber (13 %), bolesti v chirurgické jizvě a pocit diskomfortu prsu (20 %). (57)

Vzácným, avšak závažným vedlejším účinkem radioterapeutické léčby je riziko indukce sekundárních malignit. Sekundární nádor je nový nádor, který vznikl po předchozí onkologické léčbě. Jeho vznik je podmíněný poškozením DNA ozářených buněk. Doba latence zářením indukované druhé malignity je často vyšší než 10 let a riziko přetrvává 30–40 let po léčbě. (69)

2. Problematika vnitřních mamárních uzlin a východiska dizertační práce

2.1. Úvod

Strategie léčby karcinomu prsu je neoddelitelně spojena s léčbou regionálních lymfatických uzlin zahrnující axilární, supraklavikulární, intramamární a IMN. (70)

Hlavní spádovou oblastí lymfatického systému prsu je axilární seskupení mízních uzlin. Určitá část lymfatické drenáže však směřuje také do mízních uzlin podél arteria mammaria interna. Zobrazení řetězce IMN během lymfoscintigrafie SLN je závislé na aplikační technice traceru. Je-li tracer (patentní modř nebo radiokoloid) aplikován povrchově (subdermálně, intradermálně nebo subareolárně), jen zřídka se dostává do IMN, (42) jelikož je vycytáván povrchovými lymfatickými dráhami. (71) Při hluboké aplikaci traceru (peritumorálně nebo intratumorálně) byla u více než 22 % nádorů (nezávisle na jejich lokalizaci v prsu) prokazatelná drenáž do IMN při lymfoscintigrafii SLN. (42)

Asi u 2,5 % žen byly ve IMN detekovány metastázy, ale přibližně pouze u 1 % ze všech tumorů byly IMN postiženy izolovaně (tj. bez metastáz v axilárních uzlinách). (72) Postižení IMN nám pacientky řadí do stádia N3 v TNM klasifikaci (71) a tím pádem do jiné prognostické skupiny s indikací další terapie. Pouze u velmi malé části pacientek může tedy disekce IMN ovlivňovat indikaci adjuvantní terapie. (42)

Přístup k managementu axilárních uzlin u časného karcinomu prsu je dán daty z četných studií a směřuje k méně radikální léčbě. Extenzivní lokální léčba má malý vliv na výsledky pacientek a zvyšuje morbiditu a náklady na jejich léčbu. (70)

V řešení IMN v současnosti neexistuje jasné doporučení, jak v případě drenáže do těchto uzlin postupovat, názory jsou kontroverzní. (70) V úvahu připadá několik teoretických možností, jak v případě drenáže do IMN postupovat. (70)

Je možné provést biopsii těchto uzlin, která však vystavuje pacientky dalšímu operačnímu riziku, výrazně prodlužuje délku operačního výkonu a v důsledku toho zvyšuje i náklady operačního výkonu. (70)

Další možností je doplnit zobrazovací metody jako PET CT nebo jiné zobrazovací metody (UZ, MR) k zobrazení makroskopického postižení uzlin. Je třeba si uvědomit, že zobrazovací metody detekují nádory větší než 5 milimetrů, většina metastáz jsou však mikrometastázy. IMN jsou poměrně malé okolo 4 mm v průměru, eventuální metastáza musí velikost uzliny zdvojnásobit až ztrojnásobit, aby takováto uzlina byla detekovatelná na zobrazovacích metodách (CT, MR), s výjimkou PET CT, která může potenciálně zobrazit i nerozšířené lymfatické uzliny. (73)

Další možností je indikovat RT u všech pacientek s drenáží do IMN, zde je třeba podotknout, že pouze asi 20 % těchto pacientek má metastázu ve IMN a tedy 80 % pacientek s drenáží do IMN zatěžujeme extenzivní RT zbytečně se všemi možnými pozdními nežádoucími účinky RT (zejména možná zvýšená pozdní kardiotoxicita RT a plicní toxicita, která je v současnosti stále více diskutována vzhledem k dlouhodobému přežívání pacientek). (73)

Jednou z možností je ignorovat drenáž do IMN, detekovanou během procesu detekce SLN. Nicméně taková pacientka pak může být podstážována a následně podléčena. Názory na řešení drenáže do IMN během procesu detekce SLN nejsou zcela jasné a nejsou na ně přesná doporučení. (73)

2.2. Incidence drenáže do vnitřních mamárních uzlin a metastáz vnitřních mamárních uzlin

Incidence drenáže do IMN je identifikována u asi 20 % pacientek s karcinomem prsu a asi ve 20 % se v průběhu biopsie nacházejí metastázy. Z tohoto vyplývá, že výskyt metastáz ve IMN u pacientek s karcinomem prsu je asi 4-6 %. Nicméně u některých podskupin pacientek to může být 28 až 52 %. (74)

Heuts et al. hodnotili pravděpodobnost patologická positivity IMN v případě drenáže do těchto uzlin v průběhu lymphoscintigrafie. IMN byly detekovány ve 20 % případů (196/1008). Sampling IMN provedli u 139 případů a metastázy byly zjištěny u 31 (22%) případů, (31/139) pacientek s drenáží do IMN mělo významné riziko metastáz. (75)

Veronesi et al. hodnotili 663 pacientek s karcinomem prsu, z nichž 68 mělo metastázy ve IMN (10,3%). (76)

Farrus et al. identifikovali 14 % pacientek s časným karcinomem prsu a metastázami do IMN. (77) S ohledem na tyto různé frekvence postižení IMN, nádory umístěné mediálně spolu s postižením axilárních uzlin jsou silně asociované s postižením IMN. Izolované metastázy ve IMN bez metastáz v axilárních uzlinách se vyskytují zřídka u časných stadií karcinomu prsu od 6 do 16 %. (27)

2.3. Faktory asociované s drenáží do vnitřních mamárních uzlin a metastázami

Bevilacqua et al. udávají, že celková frekvence metastáz ve IMN u karcinomu prsu je 22,5 % a silně koreluje se stavem axilárních uzlin, postižení IMN se vyskytuje u 36 %

pacientek s pozitivními axilárními uzlinami a u 9 % pacientek s negativními axilárními uzlinami. (78)

Vztah mezi stavem IMN a umístěním nádoru v prsu je kontroverzní. (79) Ačkoliv Veronesi et al. nepopsali ve svých velkých souborech pacientek vztah mezi umístěním nádoru v prsu a pozitivitou IMN, (80) novější studie tyto skutečnosti naznačují. (79)

Ačkoliv celková lymfatická drenáž směřuje predominantně do axilárních uzlin, část jde do IMN, mediální nádory drénují do IMN častěji než laterální nádory. (78)

Faktory zvyšující pozitivitu IMN zahrnují věk pacientky pod 40 let, velikost primárního nádoru (16 % nádorů menších než 2 cm, 24,5 % pro větší nádory) a přítomnost konkomitantních metastáz v axilárních uzlinách. (80)

Coombs et al. provedli studii zahrnující 490 pacientek. U 90 (18,4 %) těchto pacientek byla detekována drenáž do IMN během procesu detekce SLN a u 20 těchto pacientek byly uzliny patologicky pozitivní pro metastázy (22,2 %). Po statistickém vyšetření několika rizikových faktorů byly z metastazování do IMN identifikovány tyto rizikové faktory: věk pod 35 let ($p=0,063$), histologický grade 3 nádoru ($p=0,018$), lymfovaskulární invaze (LVI) ($p=0,031$). Ačkoliv pozitivita IMN byla s větší pravděpodobností při přítomnosti positivity axilárních uzlin, tento znak nebyl signifikantní. (81)

Hindié et al. provedli studii publikující výsledky managementu IMN během SLNB zahrnující minimálně 300 pacientek. Celkem bylo vyšetřeno 3876 pacientek z šesti prospektivních studií. Drenáž do IMN byla identifikována u 792 pacientek (20,4 %). SLNB uzlin byla provedena u 644 pacientek a u 111 případů (17,2 %) byly zjištěny metastázy ve IMN. Prediktivními faktory pro drenáž do IMN byly lokalizace nádoru v laterálních kvadrantech a přítomnost metastáz v axilárních uzlinách. Z pozitivních

biopsií IMN bylo 40 % asociováno s nádory v laterálních kvadrantech prsu. U pacientek s pozitivními axilárními uzlinami byla biopsie IMN pozitivní u 41 % ($p < 0,00001$). Pacientky s drenáží do IMN na scintigrafii a pozitivní axilární SLN mají vysoké riziko okultního postižení IMN. U těchto žen by měla být zvažena RT IMN. (82) Toto pětinasobné riziko postižení IMN u pacientek s pozitivními axilárními uzlinami je v souladu s historickými daty disekce IMN (83) a rutinní biopsií u pacientek s mediálními/centrálními tumory. (76)

Ve studii reportované Zengem, která zahrnovala 88 pacientek s karcinomem prsu, které podstoupily biopsii IMN, byly jako rizikové faktory pro metastázy do IMN identifikovány histologický grade a lymfovaskulární invaze. (84)

Van der Ent et al. zkoumali metastazování do IMN u 256 pacientek s karcinomem prsu. Lymfoscintigrafie ukázala SLN v axile v 95 % (243/256) a další v oblasti IMN v 25,3 % (65/256). Tato studie uvádí, že metastázy do IMN byly u 26,8 % (11/41 případů). Pozitivita axilárních uzlin byla spojena s vyšší mírou postižení IMN. Metastázy ve IMN bez postižení axilárních uzlin byly detekovány v 7,3 % (3/41). (26)

Leidenius et al. hodnotili IMN u 138 pacientek. (138/ 844, 14 % případů). Drenáž do IMN byla nalezena u mediocentrálních nádorů (81 z 399, 20 %), u nádorů v laterálních kvadrantech (56 z 585, 10 %, $p < 0,0001$). Vnitřní mamární SLN se zobrazily častěji u pacientek bez axilárních metastáz (u 100 (17 %) z 584 ve srovnání s 38 (10%) ze 400 pacientek s axilárními metastázami, $p=0,0006$). (85)

Huang et al. hodnotili IMN u 1679 pacientek v Číně. Došli k závěru, že existují skupiny pacientek, které mají více jak 20 % riziko metastáz ve IMN a jsou definovány kombinací těchto rizikových faktorů: pacientky s více než třemi pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami, s umístěním nádoru v mediálních kvadrantech a pozitivními

axilárními lymfatickými uzlinami, u pacientek s nádory většími než 5 cm a věkem do 35 let, pacientky s nádory většími než 2 cm a pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami ve stejnou dobu, pacientky s nádory většími než 2 cm, nacházejícími se v mediálních kvadrantech. (83)

Paredes et al hodnotili drenáž do IMN u 369 pacientek, detekována byla u 55 případů. V případě subdermální injekce nebyla drenáž do IMN nalezena. Ale v případě peritumorální injekce byla nalezena u 15,9 % a v případě intratumorální injekce v 17,6 %. Prediktivními faktory pro drenáž do IMN byla lokalizace nádoru ve vnitřních kvadrantech ($p < 0,001$). (86)

Shrnutí rizikových faktorů asociovaných s drenáží do vnitřních mamárních uzlin a/nebo patologickou pozitivitou vidíme v tabulce 3.

Tabulka 3: Shrnutí rizikových faktorů asociovaných s drenáží do vnitřních mamárních uzlin a/nebo patologickou pozitivitou. Převzato a upraveno dle: Vrána D. et al. Internal mammary node management in breast cancer. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic. 2013;157 (3):261-65.

Autor	Počet pacientů	Rizikové faktory pro drenáž do vnitřních mamárních uzlin a/nebo přítomnost metastáz
Coombs NJ et al. 2009	90	Věk <35 let, grade nádoru a lymfovaskulární invaze
Hyndie E et al. 2012	3876	Pozitivita axilárních lymfatických uzlin
Zeng J et al. 2012	88	Lymfovaskulární invaze
Postma EL et al. 2012	486	Menší velikost nádoru, nepalpovatelnost a mediální lokalizace nádoru
Leidenius MH et al. 2006	138	Lokalizace nádoru mediocentrálně a laterálně, negativní axilární uzliny
van der Ent FW et al. 2001	256	Pozitivita axilárních lymfatických uzlin
Huang O et al. 2007	1679	4 nebo více pozitivních axilárních lymfatických uzlin, pacientky s mediálním nádorem a pozitivními axilárními uzlinami, pacientky s T3 nádorem a věkem pod 35 let, pacientky s T2 nádorem a pozitivními axilárními uzlinami, pacientky s T2 nádorem a mediálním nádorem
Paredes P et al. 2005	55	Lokalizace nádorů ve vnitřních kvadrantech

2.4. Management vnitřních mamárních uzlin a vliv na přežití bez známek nemoci a celkové přežití

Pokud pohlédneme do minulosti, do historických kohort pacientek léčených před objevením moderní systémové léčby, prognostický dopad metastáz ve IMN byl stejný jako v případě axilárních metastáz. Veronesi et al. hodnotili 1119 pacientek léčených mezi lety 1965 až 1979 radikální (Halstedovou) mastektomií s disekcí IMN, 10leté DFS bylo 47,2 % u pacientek s metastázami v axilárních uzlinách, 51,9 % u pacientek s metastázami ve IMN a 24,9 % u pacientek s metastázami v axilárních a IMN. 10leté OS bylo 54,6 %, 53 % a 30 %. (80)

Jelikož extenzivní radikální mastektomie zahrnující disekci IMN neprokázala zlepšení OS, bylo od této techniky upuštěno. Takto byly léčeny pacientky před érou užití efektivní systémové léčby a bez možnosti užití lymfoscintigrafie umožňující vyselektovat pacientky s drenáží do IMN. (87)

V moderní kohortě pacientek znalost přítomnosti metastáz ve IMN zajistí přidání adjuvantní systémové léčby či RT na oblast řetězce IMN. (87)

Veronesi et al. ve velké sérii 663 pacientek s metastázami ve IMN léčili vhodnou systémovou léčbou a RT regionálních uzlin s celkovým 5letým přežitím 95 %, což dokazuje, že při správném rozpoznání a terapii přítomnost metastáz ve IMN u pacientek nemusí přinášet tristní prognózu. (76)

Olson et al. se v poslední době zaměřili na problém určení významnosti RT IMN v průběhu adjuvantní terapie. Do studie byly zařazeny pacientky s metastázami v uzlinách nebo pacientky s T3 / 4 invazivním karcinomem prsu bez metastáz v uzlinách. Celkem bylo analyzováno 2413 pacientek. Z toho mělo 41 % IMN v ozařovaném poli. Po mediánu sledování 6,2 roků bylo 5leté DFS u pacientek s RT IMN versus bez RT IMN

82 % versus 82 % ($p=0,82$), celkové přežití 86 % versus 83 % ($p=0,06$). Tato studie nám umožňuje dospět k závěru, že nebylo dosaženo statisticky signifikantního rozdílu v přežití při RT IMN. (88)

Fowble et al. provedli RT IMN u 114 pacientek s karcinomem prsu se stadiem I a II a srovnávali je s 1269 pacientkami, které RT nepodstoupily. Po pěti a deseti letech sledování nebyl signifikantní rozdíl v lokoregionálních recidivách nebo metastázách. Nebyl rozdíl ani v OS. (89)

2.5. Operační řešení vnitřních mamárních uzlin

Na indikaci extirpace IMN k určení vhodnosti chemoterapie nebo RT této oblasti není jednotný názor. Recidiva ve IMN je jen velmi vzácně izolovaná, častěji je známkou systémového onemocnění. Naproti tomu v případech, kdy je negativní SLN v axile a prokáže se metastáza v mediastinální SLN, je prokázáno vyšší stadium onemocnění „upstaging“, které je indikací pro chemoterapii. (30) Přítomnost metastáz ve IMN je klasifikována jako stadium N₃. (71) Exstirpace SLN z mediastina je možná jen po označení koloidní látkou značenou izotopem ⁹⁹Tc během lymfoscintigrafie. Místo kumulace gamaaktivity je označeno značkou na kůži na oddělení nukleární medicíny. (30)

Preparace vnitřní mamární SLN může být provedena z řezu, který je součástí mastektomie i incize při BCS. Po uvolnění spodiny prsní žlázy proti pektorálnímu svalu lze využít k preparaci IMN i vzdálenější kožní incize od příslušného mezižebří. Lze také provést samostatný horizontální řez nad příslušným mezižebřím. Pod pektorálním svalem a mezižebními svaly se nachází vasa thoracica interna. (20) Odběr SLN v povodí řetězce IMN je obtížné srovnávat s odběrem SLN v axile. Je to delikátní procedura s potenciálně možnými komplikacemi jako je krvácení z poraněných cév,

poškození pleury a pneumothorax. Úspěšné hodnocení se pohybuje okolo 80 % u zkušeného operačního týmu. S gamma sondou je obtížné zacházet v omezeném interkostálním prostoru. (81) IMN nejsou obecně větší než několik milimetrů a jsou obvykle umístěny za žebrem. Mezižební prostory jsou někdy neprostupné kvůli deformacím kostí nebo umístění žeber blízko sebe. (90). Uzliny jsou uloženy v tuku laterálně podél cév a s pomocí gama sondy jsou detekovány. Identifikace může být obtížná, protože mezižební prostor je úzký a často neumožňuje volnou manipulaci se sondou. Je třeba dát pozor na poranění pleury. Pleura může být poraněna mechanicky, a zvláště riziková je preparace kauterem. Porušení pleury se pozná již během operace, jedná se obvykle o drobný defekt, u kterého není třeba zakládat drenáž. IMN jsou malé, dosahují velikosti několika milimetrů a obvykle bývá nalezena jedna, méně dvě a tři uzliny. (20, 26) Po operaci s odstupem 2 hodin je vhodné provést RTG hrudníku k vyloučení změn kontury mediastina či přítomnosti pneumothoraxu. (30)

Van der Ent ve své studii sledoval umístění aktivních vnitřních mamárních SLN. (20) Celkem bylo odstraněno 51 IMN. Ve druhém mezižebří bylo identifikováno 12 uzlin (23,5%), ve třetím mezižebří 17 uzlin (33,3%), ve čtvrtém mezižebří 13 uzlin (25,5%) a v pátém mezižebním prostoru 7 uzlin (13,7%). Uzliny byly aktivní, ale nebyly modré (69%). Metastázy ve IMN byly nalezeny ve 47 % ve třetím mezižebním prostoru, ve 20 % ve druhém, ve 27 % ve čtvrtém a v 6 % v pátém mezižebním prostoru. (26). Van der Ent pozoroval závislost počtu aktivních IMN na dávce radiokoloidu. Po aplikaci 370 MBq byly IMN detekovány ve 25,3 %, při nižších dávkách zobrazení IMN klesá. Po aplikování dávky 40-60 MBq dosahuje zobrazení uzlin 9-16 %. Biopsie IMN byla úspěšná v 63 % (41/65), ukázala vnitřní mamární „hot spots“ při scintigrafii a metastatické postižení u 26,8 % (11/41). (26)

Estourgie také uvádí ve své studii, kdy SLN v řetězci IMN byla vyšetřena u 130 (87 %) pacientek ze 150, u kterých se zobrazila na lymfoscintigrafii. Pozitivní uzliny byly u 22 pacientek (17 %) ze 130 případů. Maximální zobrazení IMN bylo ve třetím mezižebří. (72)

2.6. PET CT a vnitřní mamární uzliny

Ačkoliv data týkající se role fluorodeoxyglukozové pozitronové emisní tomografie/počítačové tomografie (FDG PET CT) u detekce suspektních IMN u karcinomu prsu jsou limitovaná, některé studie prokázaly nadřazenost FDG PET CT oproti konvenčním diagnostickým technikám v detekci extraaxilárních uzlinových metastáz, zvláště u IMN. (71)

Musíme vzít v úvahu, že zobrazovací techniky detekují tumory větší než 5 mm a většina metastáz ve IMN je mikroskopická. Nepostižené IMN jsou obvykle okolo 4 mm v průměru. Většina zobrazovacích metod tyto uzliny tudíž neobjeví. (74)

Wang et al. hodnotili úlohu FDG PET CT při detekci metastáz ve IMN s patologickou korelací u velké série pacientek. U sto deseti z 1259 pacientek vychytávaly IMN FDG na PET CT. Dvacet pět pacientek podstoupilo aspiraci tenkou jehlou pod UZ z podezřelého IMN na podkladě PET CT a 20 IMN (80%) mělo cytologicky ověřenou metastázu primárního karcinomu prsu. Výsledky ukázaly velmi vysokou pravděpodobnost maligního postižení IMN, pokud je vychytávána FDG. (91)

Koolen et al nedávno popsali studii s FDG PET CT vyšetřením, kdy identifikovali postižené IMN u 17 ze 278 pacientek s karcinomem prsu. Výsledky ukazují, že FDG PET CT přispívá ke stagingu a následnému plánování onkologické léčby, upstaging těchto pacientek do vysoce rizikové skupiny potenciálně mění prognózu a indikuje i pooperační RT. (92)

Zhang et al popsali studii, ve které zkoumali, jestli zobrazovací techniky mohou rozpoznat pozitivní IMN u vysoce rizikové skupiny pacientek s klinickými cN2 či cN3 uzlinami. Autoři užívali UZ, CT, PET CT anebo MR a našli 112/809 pacientek s klinicky pozitivními IMN (13,8 %). (93)

Studie ukazují, že užitím zobrazovacích metod se můžeme vyhnout morbiditě ze samplingu či biopsie IMN. (74)

2.7. Radioterapie vnitřních mamárních uzlin

IMN jsou zobrazovány při detekci SLN pouze v asi 20 až 25 % případů, je tedy otázkou, jestli je přijatelné ozařovat IMN u všech 25 % pacientek s karcinomem prsu. Důvodem našich obav jsou možné následky RT. RT může snížit počet lokálních recidiv, ale vzhledem k nevyhnutelnému ozáření zdravých tkání a orgánů, může způsobit akutní (do 90 dnů), pozdní a velmi pozdní nežádoucí účinky na těchto orgánech. (74)

Mediální hranice plánovacího cílového objemu pro IMN se nachází na střední čáře sternu, laterální hranice 5-6 cm se nachází laterálně od střední čáry, kraniální hranice je dána 1. nebo 2. interkostálním prostorem a kaudální hranicí je processus xiphoideus. (57)

Ozařování IMN u časných stádií karcinomu prsu zvyšuje technickou náročnost RT, vede k nejistotě dávky v místě napojení polí a nemá signifikantní terapeutický benefit. (57)

Ozáření IMN vyžaduje obvykle použití separátního elektronového pole, přičemž energie elektronů je volena podle hloubky uložení IMN odečtené pomocí CT. Použití kolmého elektronového pole rezultuje v signifikantní oblast poddávkování mezi mediálním okrajem tangenciálního pole a elektronovým polem. Použití elektronového

pole s úhlem sledujícím sklon mediální hrany tečného pole tento problém řeší. Použití parasternálního elektronového pole bylo spojeno s vyšší dávkou na plíce, a především na srdce v některých studiích. (57)

Dávka na IMN je počítána na 4-5 cm pod povrchem kůže a doporučuje se 45-50 Gy/1,8-2 Gy pro frakci. (62)

Z rozsáhlých zkušeností si jsme vědomi akutních nežádoucích účinků. Nové léčebné modality, jako IMRT či ABC, mohou významně snížit riziko akutních nežádoucích účinků. V případě adjuvantní RT karcinomu prsu mluvíme o srdci, plicích a kontralaterálním prsu jako rizikových orgánech při plánování RT (jakož to i o brachiálním plexu, štítné žláze a kůži). Radioterapie IMN může výrazně zvýšit riziko pozdních nežádoucích účinků na srdce, a proto je třeba indikaci pečlivě zvážit. (74)

Ačkoliv jsou nová data z randomizovaných studií zabývajícími se rolí RT IMN jako součásti RT regionálních uzlin, zůstává tato role nadále nezodpovězena. Nedávná pozoruhodná data a moderní radioterapeutické techniky by měly pomoci identifikovat podskupinu pacientek, která by měla mít prospěch z RT IMN jako součásti RT regionálních uzlin, a měly by propůjčit nový pohled do rovnováhy mezi zlepšujícími se výsledky a akceptovatelnou toxicitou RT. RT regionálních uzlin prezentuje klíčovou součást lokoregionální terapie při léčbě karcinomu prsu a jako taková definuje hlavní drenážní cesty, u kterých je nezbytné optimalizovat regionální kontrolu a zároveň minimalizovat toxicitu. RT uzlin zahrnuje axilární, supraklavikulární a IMN. Ačkoliv se IMN nachází mediálně, jsou potenciální drenáží pro všechny kvadranty prsu včetně horního zevního kvadrantu, kde jsou nádory lokalizovány nejčastěji, i když je zde nižší míra výskytu drenáže do IMN než u nádorů lokalizovaných mediálně. (94)

Mnoho randomizovaných studií hodnotilo roli RT IMN během několika posledních desetiletí s využitím různých technik RT a kritérií pro zařazení pacientek. (94)

Randomizované studie

Prospektivní randomizovaná studie z Univerzitní nemocnice v Tampere z Finska byla navržena tak, aby zhodnotila 270 pacientek s I. a II. stadiem unilaterálního karcinomu prsu, které byly randomizovány do dvou skupin a buďto obdržely RT na oblast IMN nebo neobdržely RT na oblast IMN jako součást terapie po BCS mezi roky 1989 až 1991. Cílem studie bylo zjistit, zda existuje výhoda či nevýhoda, když jsou do cílového svazku záření zahrnuty IMN. 16 % a 19 % bylo z ozařovaných IMN jako součást RT regionálních uzlin a z kontrolní skupiny mělo pozitivní uzliny 75 % a 77 % bylo v laterálních kvadrantech. Pacientky byly léčeny dávkou 50-54 Gy na oblast celého prsu s nebo bez použití RT na oblast IMN technikou dvou protilehlých polí. Při mediánu sledování 2,7 roků nebyl zaznamenán rozdíl v akutní plicní toxicitě (18 % vs. 14 %, $p > 0,06$) a zaznamenali nesignifikantní zvýšení chronické plicní fibrózy (14 % vs. 7 %, $p > 0,06$). Vzhledem ke krátké době sledování byly výsledky stran přežití a kardiálních příhod limitované. Tato studie byla limitována staršími radiačními technikami, krátkou dobou sledování a nedostatkem klinických dat. (95)

Hennequin et al. uvedli nedávnou randomizovanou multicentrickou studii III. fáze s 1334 pacientkami, kde primární cíl bylo OS u pacientek s postižením axilárních uzlin a centrálními/mediálními tumory. Celkem 672 pacientek bylo randomizováno do větve, kdy obdržely RT IMN během RT regionálních uzlin a 662 pacientek bylo randomizováno do větve, kdy RT IMN během RT regionálních uzlin neobdržely. Pacientky a klinicko-patologické rysy byly vyrovnané včetně umístění nádoru, stavu uzlin a včetně obdržené chemoterapie. Všechny pacientky podstoupily RMME včetně disekce axilárních uzlin. Všechny pacientky po mastektomii podstoupily RT na oblast

hrudní stěny a supraklavikulárních uzlin s RT IMN během RT regionálních uzlin s užitím smíšeného pole s dodáním 12,5 Gy a dodáním 4-6 MV fotony a obdržely 32,5 Gy s 9-12 MeV elektrony na prvních 5 mezižebních prostorů. Při mediánu sledování 11,3 roků, nebyl zaznamenán žádný rozdíl v 10leté míře OS (62,6 % vs. 59,3 %, $p = 0,82$) nebyl zaznamenán žádný rozdíl v počtu lokoregionálních recidiv nebo počtu vzdálených metastáz. Nebyl zaznamenán žádný přínos pro RT IMN během RT regionálních uzlin při stratifikaci dle polohy nádoru, stavu uzlin a adjuvantní chemoterapie. Nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve 3. a 4. stupni toxicity. Silnou stránkou této studie je, že představuje přímé srovnání RT IMN během RT regionálních uzlin s pacientkami bez RT IMN během RT regionálních uzlin. Nicméně, studie byla poddimenzovaná (10 % přínos celkového přežití) a byly využity starší techniky RT. (96)

Randomizovaná multicentrická studie III. fáze (EORTC 22922/10925) randomizovala 4004 žen s histologicky ověřeným adenokarcinomem prsu stadia I, II, III se zevně lokalizovaným karcinomem s pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami (56%) anebo centrálně nebo mediálně lokalizovanými nádory bez ohledu na axilární postižení. Tyto pacientky byly randomizovány 1:1, část obdržela RT regionálních uzlin (na oblast IMN a mediálních supraklavikulárních uzlin) a část ji neobdržela. Všechny pacientky obdržely dávku 50 Gy v 25 frakcích na prs nebo hrudní stěnu (76 % mělo BCS) s nebo bez RT regionálních uzlin (mediálních supraklavikulárních uzlin a IMN). Primárním cílem bylo zhodnotit OS. Sekundárními cíli bylo DFS, DDFS a úmrtí na karcinom prsu. Po mediánu sledování 10,9 let bylo prokázáno zlepšení u skupiny, která podstoupila RT regionálních uzlin pro OS (82,3 % ve skupině, která ozařovala uzliny versus 80,7 % neozařovala uzliny, $p = 0,06$) spolu se zlepšením DFS (72,1 % ve skupině, která ozařovala uzliny versus 69,1 % neozařovala uzliny, $p = 0,04$) a DDFS (78 % versus 75

%, $p = 0,02$). Úmrtnost na karcinom prsu se také zlepšila (12,5 % versus 14,4 %, $p = 0,02$). Bylo zjištěno, že léčebné účinky byly nezávislé na všech stratifikačních faktorech. NNT, aby se zabránilo jednomu relapsu karcinomu prsu bylo 39 pro celou populaci. Nebylo zaznamenáno žádné zvýšení onemocnění srdce (6,5 % oproti 5,6 %, $p = 0,25$) nebo srdeční fibrózy (1,2 % oproti 0,6 %, $p = 0,06$). Ale s RT supraklavikulárních uzlin a IMN byl zjištěn signifikantní nárůst míry plicní fibrózy (4,4 % versus 1,7 %, $p < 0,0001$). Ve skupině která ozařovala regionální uzliny bylo nalezeno 191 sekundárních nádorů a 222 bylo diagnostikováno u kontrolní skupiny. Tato studie byla dobře provedená a představuje moderní studii, nicméně od doby, kdy byla tato studie provedena, došlo ke změnám v systémové terapii a managementu axilárních uzlin. (97)

Nedávno byly publikovány výsledky studie MA.20. Většina žen s karcinomem prsu po BCS podstoupí RT celého prsu. Tato studie zkoumala, zda přidání RT regionálních uzlin k RT celého prsu povede ke zlepšení výsledků. Studie se zúčastnilo celkem 1832 žen s karcinomem prsu po BCS se stadiem T1-T2 a N1 (85 %) nebo s vysokým rizikem a negativními uzlinami (10 %). Ženy byly randomizovány do dvou větví, jedna skupina podstoupila RT celého prsu a spádových lymfatických uzlin (axilárních, supraklavikulárních a IMN), druhá skupina jen RT prsu, bez RT uzlin. Za zmínku stojí, že 91 % pacientek v této studii dostávalo chemoterapii ve srovnání s 55 % ve studii EORTC, pravděpodobně vzhledem k většímu podílu pacientek s pozitivními uzlinami. Na prs a regionální lymfatické uzliny byla aplikována dávka 50 Gy. Po deseti letech, ačkoli bylo zaznamenáno nesignifikantní zlepšení OS (82,8 % vs. 81,8 %, $p = 0,38$) a úmrtnosti na karcinom prsu (10,3 % vs. 12,3 %, $p = 0,11$), autoři uvádějí zlepšení jak v lokoregionálním DFS (95,2 % vs. 92,2 %, $p = 0,009$) a DMFS (86,3 % vs. 82,4 %, $p = 0,03$) a předem plánovaná analýza podmnožiny prokázala přínos RT regionálních uzlin

u ER nebo PR negativních pacientek. I když srdeční toxicita nebyla RT regionálních uzlin zvýšena (0,9 % versus 0,4 %, $p = 0,26$), bylo zaznamenáno zvýšení radiační dermatitidy (49,5 % versus 40,1 %, $p < 0,001$), pneumonitidy (1,2 % versus 0,2 %, $p = 0,01$), a lymfedému (8,4 % versus 4,5 %, $p < 0,001$). Silné stránky této studie zahrnují použití moderních radioterapeutických technik. Nicméně, tato studie se zaměřuje více na RT regionálních uzlin, která zahrnovala IMN, spíše než přímé zhodnocení role RT IMN v rámci RT regionálních uzlin. (98)

Prospektivní studie

Během posledních dvou dekad hodnotilo více prospektivních nekontrolovaných studií roli RT IMN jako součást RT regionálních uzlin. Další práce Dánské Breast Cancer Study Group byla prezentována formou abstraktu na kongresu ESTRO 2014. Do této studie bylo zařazeno celkem 3072 pacientek s makrometastázami v jedné nebo více axilárních uzlinách po mastektomii (65 %) nebo lumpektomii (35 %). Pacientky podstoupily adjuvantní RT na oblast prsu / hrudní stěny v dávce 48 Gy po 24 frakcích u pacientek léčených pro pravostranný karcinom prsu s RT na IMN a pacientky s levostranným karcinomem prsu bez RT IMN. Při mediánu sledování sedmi let zemřelo 796 pacientek, OS byl zlepšeno u skupiny s RT na IMN (78 % vs. 75 %, HR 0,86, $p = 0,04$) s podobnými trendy bylo i 7leté DFS (HR 0,94) a 7leté DMFS (HR 0,94). Množství úmrtí na kardiální příčiny bylo srovnatelné v obou skupinách. Silnou stránkou této studie je srovnání RT IMN s využitím moderní RT. Nicméně, při porovnání pravostranných případů s RT IMN a levostranných případů bez RT IMN, potenciální srdeční toxicitu nelze dost dobře hodnotit. (99)

Studie z Milána hodnotila roli RT IMN v rámci RT regionálních uzlin v kohortě 68 pacientek s patologicky pozitivními IMN ze skupiny 663 pacientek s nádory ve vnitřních kvadrantech. Po kvadrantektomii a disekci uzlin, pokud byly pozitivní IMN,

byla provedena RT IMN smíšeným předním elektron-fotonovým polem v dávce 50 Gy. Po 5 letech nebyl zaznamenán žádný rozdíl v OS u pacientek s pozitivními IMN léčenými RT v porovnání s negativními IMN, které neobdržely RT na oblast IMN (95 % vs. 95 %, $p = 0,25$). Nebyl zaznamenán žádný rozdíl v OS ($p = 0,21$) u pacientek s pozitivními axilárními a IMN (96 %), negativními axilárními a IMN (97%), pozitivními axilárními a negativními IMN (91%) a negativními axilárními a pozitivními IMN (92%). Unikátní na této studii bylo, že RT IMN byla provedena pouze v případě, že IMN byly patologicky pozitivní, vzhledem k tomu, že většina ostatních studií zkoumala úlohu RT IMN u pacientek s klinicky / patologicky negativními IMN. (76)

3. Cíle dizertační práce

Tato práce si klade za cíl zhodnotit všechny pacientky s karcinomem prsu, u nichž byla provedena detekce SLN a zhodnotit skupinu pacientek s drenáží do IMN v souboru pacientek léčených od roku 2007 do roku 2012 ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL).

1) Hlavním cílem dizertační práce bylo zhodnotit, zda drenáž radiokoloidu do IMN v průběhu biopsie axilární SLN ovlivňuje prognózu pacientek s časným karcinomem prsu ve smyslu celkového přežití, lokální kontroly nebo rizika diseminace onemocnění. Vyhodnotit, zda současná klinická praxe na našem pracovišti tyto uzliny nebioptovat, ani neozařovat je správná a nezhoršuje výsledky léčby.

2) Dalším cílem bylo zjistit, zda existují klinicko-patologické prediktivní faktory pro drenáž do IMN (věk pacientek, HER2 status, hormonální status, velikost nádoru, lokalizace nádoru, postižení axilárních uzlin, nádorový grade, index Ki-67, histologický typ nádoru) či prognostické podskupiny pacientek (Luminal A, Luminal B HER2 negativní, Luminal B HER2 pozitivní, HER2 – neluminální a Triple negativní), které by eventuálně bylo možné použít pro selekci podskupiny pacientek, u nichž je vhodné další řešení této skupiny uzlin, za předpokladu, že zvýšené riziko drenáže do IMN je spojeno s vyšším rizikem výskytu metastáz v těchto uzlinách.

4. Soubor pacientek a použitá metodika

Retrospektivně jsme analyzovali soubor pacientek s časným karcinomem prsu léčených v roce 2007-2012 ve FNOL a podstupujících v tomto období SLNB. Soubor pacientek s drenáží do IMN během detekce SLN při lymfoscintigrafii jsme srovnávali s kontrolním souborem pacientek bez drenáže do IMN. Při analýze jsme se snažili nalézt prediktivní faktory drenáže do IMN. Dále jsme hodnotili OS a DFS, počet recidiv (vzdálených i lokálních) a počet duplicit (jiných nádorů než karcinom prsu). První analýzu pacientek jsme provedli v roce 2013 a druhou analýzu v roce 2016. (70, 73)

4.1. Soubor pacientek

4.1.1. 1. hodnocení souboru pacientek v roce 2013

V roce 2013 jsme provedli retrospektivní analýzu všech záznamů o detekci SLN u pacientek s karcinomem prsu, léčených ve FNOL v letech 2007 až 2012. Výsledky histologického a imunohistochemického zpracování byly dodány Ústavem klinické a molekulární patologie FNOL a vybrány z programu Medea nemocničního systému FNOL. Do studie byly zařazeny pacientky s I. a II. stádiem s histologicky verifikovaným karcinomem prsu po BCS či mastektomii bez předchozí neoadjuvantní léčby s SLNB. Nejprve jsme identifikovali 127 pacientek ve věku 63 ± 11 (průměr \pm směrodatná odchylka) (rozmezí 24-89) let s drenáží do IMN a poté jsme ze skupiny pacientek bez drenáže do IMN náhodně vybrali 135 pacientek ve věku 67 ± 10 (průměr \pm směrodatná odchylka) (rozmezí 41-93) let jakož to kontrolní skupinu. U všech pacientek jsme poté hodnotili 10 potenciálních rizikových faktorů souvisejících s drenáží do IMN. A to věk pacientek (<50 a ≥ 50 let), hormonální status-ER a PR (u hormonální pozitivita byla stanovena hranice ≥ 1 %), velikost nádoru (T1,T2), lokalizaci nádoru (v kvadrantech-centrální, horní vnitřní, dolní vnitřní, horní zevní, dolní zevní), stav axilárních uzlin (metastázy či bez metastáz), HER2 status [negativita-0,1,

pozitivita-imunohistochemicky 2+ nebo 3+, v případě hodnoty 2+ byla doplněna fluorescence in situ hybridizace (FISH)], stupeň diferenciace-grade nádoru (G1,G2,G3), index Ki-67 (byla stanovena hranice 14 %), histologický typ nádoru (lobulární či ductální invazivní karcinom). Při hodnocení hormonálního stavu jsme museli 3 pacientky ze souboru s drenáží do IMN vyřadit, z důvodů nedostupnosti hormonálního statusu. Sampling IMN není ve FNOL rutinně prováděn a nebude rutinně prováděn v blízké budoucnosti kvůli vysoké míře komplikací (krvácení, pneumothorax) při této proceduře. (73)

4.1.2. 2. hodnocení souboru pacientek v roce 2016

V našem 2. hodnocení v roce 2016 jsme provedli retrospektivní analýzu 712 pacientek ve věku 60 ± 11 (průměr \pm směrodatná odchylka) (rozmezí 20-86) let s karcinomem prsu bez známek vzdálené diseminace v době diagnózy léčených ve FNOL v letech 2008 až 2012, které podstoupily SLNB. Nejčastěji byly zastoupeny pacientky ve věku 61-65 let. Z těchto pacientek bylo 131 (18,4 %) pacientek ve věku 57 ± 11 (průměr \pm směrodatná odchylka) (rozmezí 20-81) let s drenáží do IMN detekovaných během procesu lymfoscintigrafie SLN a 581 pacientek ve věku 60 ± 11 (průměr \pm směrodatná odchylka) (rozmezí 25-86) let bez drenáže do IMN. Hodnotili jsme tedy všechny pacientky, které podstoupily SLNB, abychom se vyhnuli jakémukoliv selekčnímu bias, které bylo kritizováno v naší první analýze z roku 2013. Do studie byly zařazeny pacientky s histologicky verifikovaným karcinomem prsu po BCS či mastektomii bez předchozí neoadjuvantní léčby. Výsledky histologického a imunohistochemického zpracování byly dodány Ústavem klinické a molekulární patologie FNOL a vybrány z programu Medea nemocničního systému FNOL. SLNB byla zavedena do klinické praxe v našem centru v roce 2008 a byly analyzovány všechny pacientky léčené do roku 2012 (abychom získali přibližně 5letý medián sledování). Podle standardů v našem centru,

SLNB podstupují všechny pacientky s nemetastatickým karcinomem prsu bez klinicky zjevných známek lymfadenopatie v axile. Vzdálené metastázy byly u pacientek vyloučeny užitím RTG srdce a plic, UZ břicha a scintigrafie skeletu. Patologická data zahrnovala: histologický typ nádoru, TNM klasifikaci, lokalizaci nádoru v prsu, hodnocení exprese HER2 receptoru, hormonální status-pozitivitu ER a PR (s ohledem na hodnotu ≥ 1 % jakož to cut-off pro hormonální pozitivitu), Ki-67 proliferační index a stupeň diferenciacie (grade). Dále jsme zpracovali data hodnotící lokální recidivy, vzdálené metastázy, přežívání pacientek a výskyt druhotných nádorů. Pacientky byly rozděleny podle věku při stanovení diagnózy a to pod 60 let nebo ≥ 60 let. Pacientky byly také stratifikovány dle nádorového fenotypu do pěti podskupin: Luminal A: nádory s expresí HR, HER2 negativní, nízký index Ki-67 a vysoká exprese PR; Luminal B: HER2 negativní, nízká exprese PR (20 % cut-off) nebo vysoký index Ki-67 (s 20% cut-off) nebo HER2 pozitivní s expresí HR; triple negativní: HER2 negativní, bez exprese HR; a HER2 neluminální: HER2 pozitivní bez exprese HR; dle doporučení ESMO Clinical Practice Guidelines. (11) Dále byly pacientky hodnoceny po rozdělení do dvou skupin na základě přítomnosti či nepřítomnosti drenáže do IMN zjištěné během scintigrafické detekce SLN. (70)

4.2. Metodika

4.2.1. Metoda detekce sentinelové uzliny

Ve FNOL na Klinice nukleární medicíny se při vyšetření SLN u všech pacientek s karcinomem prsu provádí lymfoscintigrafie den před plánovanou operací. Radionuklid ^{99m}Tc -nanokoloid (Nanocoll, GE Healthcare, Milan, Italy) s albuminovými částicemi menšími než 80 nm je aplikován v objemu 2,5 mL s totální aktivitou 300 MBq do oblasti okolo tumoru v 3-4 aplikacích. (73) V případě nehmatných nádorů, probíhá aplikace radiokoloidní látky (tzv. traceru) do příslušného kvadrantu prsní žlázy, kde se

nachází tumor dle zobrazovací metody. Peritumorální injekce radiokoloidu ^{99m}Tc den před chirurgickým zákrokem se používá jako standard. V našem souboru nebyla použita intratumorální nebo subdermální aplikace radiokoloidu. Lymfoscintigrafie (Siemens e.cam gama kamera, Erlangen, Německo), následuje 5-40 minut a 60-80 minut po aplikaci radiokoloidu ^{99m}Tc . Ve FNOL na Klinice nukleární medicíny jsou prováděny planární scintigramy v přední, šikmé a boční projekci, v případě potřeby (v případě abnormální lokalizace SLN) může být dokončen SPECT (jednofotonová emisní výpočetní tomografie) / low dose CT. Na kůži jsou zakresleny značky v přední a boční projekci k vizualizaci polohy SLN s cílem usnadnit postup biopsie. Během chirurgického zákroku je konkrétní SLN detekována pomocí gama sondy (Neoprobe GDS, Gamma Detection System, Dublin, OH, USA). Patentní modř pro účely identifikace SLN využita na našem pracovišti nebyla. (70)

4.2.2. Statistická analýza

4.2.2.1. *Statistická analýza č. 1 v roce 2013*

Data byla analyzována použitím programu the Statistica 8 (StatSoft, Inc.). Statistická významnost byla vztahována k hladině významnosti $p=0.05$. Užili jsme Chí kvadrát test s Bonferroniho korekcí, abychom ověřili závislost v kontingenční tabulce pro kategoriální proměnné. (73)

4.2.2.2. *Statistická analýza č. 2 v roce 2016*

Vztahy (závislost) mezi klinickými parametry a drenáží do IMN byly analyzovány použitím Chí-kvadrát testu pro kategoriální proměnné a párový Wilcoxonův test pro věk jako spojitou proměnnou. Veličiny s p -hodnotou pod 0,5 byly následně zahrnuty do mnohorozměrné logistické regrese s cílem najít prediktory drenáže do IMN. Výsledné signifikantní prediktory byly popsány pomocí odds ratio (poměr šancí, OR), 95 % konfidenčních intervalů (CI) a p -hodnot. (70)

Dále byla na data aplikována i analýza přežití, s cílem najít rizikové faktory pro OS a DFS, což je čas měřený od operace do relapsu onemocnění. Při jednorozměrné analýze byl použit log-rank test. Na základě výsledků této analýzy byly faktory s p-hodnotou nižší než 0,5 zahrnuty do mnohorozměrné analýzy přežívání, konkrétně byl použit Coxův model proporcionálních rizik. V rámci modelu byly vybrány signifikantní rizikové faktory, které byly detailněji popsány-hazard ratio (poměr rizika, HR), 95 % CI, p-hodnota testu. Statistické analýzy jsme provedli užitím statistického softwaru SAS/STAT® 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NCH, USA) a rozhodnutí o statistické významnosti bylo založeno na hladině významnosti $p=0,05$. (70)

5. Výsledky

5.1. Výsledky 1. hodnocení souboru pacientek v roce 2013

Ve skupině těchto pacientek s karcinomem prsu se hodnotilo 10 rizikových faktorů pro drenáž do IMN. Jako statisticky signifikantní faktory asociované s přítomností detekovatelné drenáže do IMN vyšly tyto faktory: věk pacientek <50 let, větší velikost nádoru (T2), pozitivní HER2 status, exprese PR, metastatické postižení axilárních uzlin, lokalizace nádoru v centrálním a vnitřním kvadrantu. (73) Výsledky jsou podrobně prezentované v tabulce 4.

Věk

U pacientek ve věku ≥ 50 byla u 103 pacientek přítomná drenáž do IMN a u 122 pacientek přítomna nebyla. U pacientek <50 let byla u 24 pacientek přítomná drenáž do IMN a u 13 pacientek přítomna nebyla. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,0313$, Bonferroniho korekce $p < 0,31$). (73)

Histopatologie

Na základě histopatologických nálezů, byly pacientky rozděleny do dvou skupin. U pacientek s invazivním duktálním karcinomem (IDCA) byla u 144 pacientek přítomná drenáž do IMN a u 127 pacientek přítomna nebyla. U pacientek s invazivním lobulárním karcinomem (ILCA) byla u 12 pacientek přítomná drenáž do IMN a u 8 pacientek přítomna nebyla. Tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní ($p < 0,28$). (73)

Status axilárních uzlin

Pacientky byly rozděleny na základě přítomnosti či absence metastáz v axilárních uzlinách do dvou skupin. U Pacientek s přítomnými metastázami v axilárních uzlinách byla frekvence drenáže do IMN častější než v případě negativních axilárních uzlin (26

ku 13 pacientkám). Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,01$, Bonferroniho korekce $p < 0,1$). (73)

Hormonální status

Hodnotili jsme hormonální pozitivitu a negativitu jako možnou prediktivní hodnotu týkající se drenáže do IMN. Pacientky byly rozděleny dle positivity a negativity HR a to na ER pozitivní/negativní a PR pozitivní/negativní do čtyř skupin a jako hodnota positivity byla brána hladina ER či PR nad 1 %. Ze skupiny s drenáží do IMN byly 3 pacientky vyřazeny z důvodů nedostupnosti hormonálního statusu v patologickém vzorku. (73)

U pacientek s přítomnou drenáží do IMN byly pozitivní ER u 104/124 případů a pozitivní PR u 109/124 případů. Pacientky, u kterých nebyla přítomna drenáž do IMN, měly pozitivní ER u 111/135 případů a pozitivní PR u 92/135 případů. PR byly statisticky signifikantní pro predikci drenáže do IMN ($p < 10^{-4}$), Bonferroniho korekce $p < 10^{-3}$). (73)

Stupeň diferenciaci (grade)

Pacientky byly rozděleny podle stupně diferenciaci do 3 skupin na G1, G2, G3. Ve vztahu k nádorové diferenciaci (grade) nebyl nalezen signifikantní rozdíl ($p < 0,65$). (73)

Velikost nádoru

Pacientky byly rozděleny do dvou skupin na základě velikosti primárního nádoru na T1 nádory a T2 nádory. V první skupině (T1 nádory) mělo 98 pacientek drenáž do IMN a 116 pacientek nemělo drenáž do IMN. Ve druhé skupině (T2 nádory) bylo 24 pacientek s drenáží do IMN a 12 bez drenáže do IMN. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,017$, Bonferroniho korekce $p < 0,17$). (73)

Proliferační index Ki-67

Pacientky byly rozděleny do dvou skupin na základě proliferačního indexu Ki-67 na skupinu s Ki-67 pod 14 % a s indexem Ki-67 nad 14 %. V první skupině mělo 81 pacientek drenáž do IMN a 93 pacientek drenáž do IMN nemělo. Ve druhé skupině bylo 43 pacientek s drenáží do IMN a 42 bez drenáže do IMN. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,632$). (73)

HER2 status

V první skupině (HER2 pozitivní) mělo 23 pacientek drenáž do IMN a 12 drenáž do IMN nemělo. Ve druhé skupině (HER2 negativní) bylo 101 pacientek s drenáží do IMN a 123 bez drenáže do IMN. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,025$, Bonferroniho korekce $p < 0,25$). (73)

Lokalizace nádoru

Hodnotili jsme lokalizaci nádoru a její vliv na drenáž do IMN. Ve skupině pacientek, kde byla detekována drenáž do IMN byl primární nádor lokalizován u 16 pacientek centrálně, u 42 pacientek v horním vnitřním kvadrantu, u 29 pacientek v dolním vnitřním kvadrantu, u 59 pacientek v horním zevním kvadrantu a u 26 pacientek v dolním zevním kvadrantu. Ve skupině pacientek, kde drenáž do IMN nebyla detekována, byla lokalizace primárního nádoru u 7 pacientek centrálně, u 32 pacientek v horním vnitřním kvadrantu, u 20 pacientek v dolním vnitřním kvadrantu, u 89 pacientek v horním zevním kvadrantu a u 31 pacientek v dolním zevním kvadrantu. Byl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi dvěma skupinami (vnitřními a centrálními tumory) oproti zevním tumorům. Tumory s vnitřní a centrální lokalizací drénovaly do IMN ($p < 0,012$, Bonferroniho korekce $p < 0,12$). (73)

Tabulka 4: Parametry asociované s detekcí drenáže do vnitřních mamárních uzlin. Upraveno dle: Lukesova L et al. Predictive parameters for internal mammary node drainage in patients with early breast cancer. Tumori. 2014; 100(3): 254-8. Statisticky významné hodnoty jsou zvýrazněny tučně. IMN-vnitřní mamární uzliny.

	Detekovaná drenáž do IMN	Bez drenáže do IMN	Chi-kvadrát test (hodnota p)	Bonferroniho korekce (hodnota p)
Věk			p <0,0313	p <0,31
<50 let	24	13		
≥50 let	103	122		
Histologie			p <0,28	
Invazivní lobulární karcinom	12	8		
Invazivní duktální karcinom	114	127		
Grade			p <0,65	
1	31	42		
2	60	62		
3	28	30		
Velikost nádoru			p <0,017	p <0,17
T1	98	116		
T2	24	12		
Status axilárních uzlin			p <0,01	p <0,1
Pozitivní	26	13		
Negativní	98	122		
Status estrogenového receptoru			p <0,73	
Pozitivní	104	111		
Negativní	20	24		
Status progesteronového receptoru			p <10⁻⁴	p <10⁻³
Pozitivní	109	92		
Negativní	15	43		
Expresí Ki-67			p <0,632	
vysoká (>14%)	43	42		
nízká (<14%)	81	93		
HER2 status			p <0,025	p <0,25
Pozitivní	23	12		
Negativní	101	123		
Lokalizace nádoru (Kvadrant)			p <0,012	p <0,12
Centrální	16	7		
Horní vnitřní	42	32		
Dolní vnitřní	29	20		
Horní zevní	59	89		
Dolní zevní	26	31		

5.2. Výsledky 2. hodnocení souboru pacientek v roce 2016

Od roku 2008 do roku 2012 bylo ve FNOL provedeno 712 SLNB u pacientek s karcinomem prsu ve věku 20-86 let (medián 60 let). Z těchto pacientek bylo identifikováno 131 (18,4 %) pacientek s drenáží do IMN detekovaných během procesu lymfoscintigrafie SLN a u 3 těchto pacientek byla pozorována i drenáž do infraklavikulárních uzlin. Během procesu lymfoscintigrafie bylo identifikováno celkem 581 pacientek bez drenáže do IMN z nichž u 12 pacientek byla pozorována drenáž do infraklavikulárních uzlin. U žádné z pacientek nebyla během procesu lymfoscintigrafie SLN detekována drenáž do supraklavikulárních uzlin. Žádná z pacientek nepodstoupila biopsii IMN ani infraklavikulárních uzlin k potvrzení či vyloučení přítomnosti metastáz do těchto uzlin. (70)

V období sledování s mediánem 58 měsíců bylo zaznamenáno 7 lokálních recidiv (6 ve skupině pacientek bez drenáže do IMN a 1 ve skupině s drenáží do IMN). Celkem 43 pacientek mělo vzdálené metastázy (34 ve skupině pacientek bez drenáže do IMN a 9 ve skupině s drenáží do IMN). Celkem zemřelo 31 pacientek a to (27 ve skupině pacientek bez drenáže do IMN a 4 ve skupině s drenáží do IMN). V období sledování s mediánem 58 měsíců byl u 7 pacientek diagnostikován další primární tumor, který byl jiného histologického typu a lokality a nebyl tedy považován za recidivu karcinomu prsu a ani zahrnut mezi počet recidiv v naší analýze. Jednalo se především o nádory zažívacího traktu (pankreas, žlučník), gynekologické malignity, nádory plic a mnohočetný myelom. (69, 70) U všech pacientek jsme hodnotili klinické a patologické parametry (věk pacientek, hormonální status, velikost nádoru, lokalizaci nádoru, postižení axilárních uzlin, HER2 status, grade, histologický typ a jednotlivé podtypy karcinomu prsu dle expresních genových profilů), které by mohly souviset s drenáží do IMN, výsledky jsou shrnuty v tabulce 5. (70)

Jediné potenciální faktory spojené s drenáží do IMN byly věk jako kontinuálně proměnná a lokalizace nádoru v dolním vnějším kvadrantu, dolním vnitřním kvadrantu nebo horním vnitřním kvadrantu (viz tabulka 6). (70)

Riziko lokální nebo vzdálené recidivy nesouvisí s drenáží do IMN či vizualizací IMN během SLNB (viz tabulka 7). (70)

Rostoucí věk v naší analýze koreluje s horším OS ($p = 0,0001$), viz graf na obrázku 8 a HER2 negativita ($p = 0,0412$) koreluje s lepším OS. (70)

Drenáž do IMN nebyla identifikována jako rizikový faktor pro OS ($p = 0,4055$) (viz tabulka 8, graf na obrázku 9). (70)

Vyšší věk ($p = 0,0071$) byl identifikován jako potenciální rizikový faktor pro recidivu nemoci (lokální nebo vzdálenou) viz graf na obrázku 6. Lokalizace nádoru, grade, exprese HR, staging či velikost tumoru T, stav uzlin, histologický typ, HER2 a prognostické podskupiny nebyly shledány jako rizikové faktory pro DFS. Současné údaje neprokázaly roli drenáže do IMN jako rizikového faktoru pro recidivu onemocnění ($p = 0,7684$), viz graf na obrázku 7. Souhrn rizikových faktorů pro recidivu onemocnění je uveden v tabulce 9. (70)

Tabulka 5: Charakteristika nádorů a pacientů jakožto rizikových faktorů pro drenáž do vnitřních mamárních uzlin (IMN). Statisticky významné hodnoty jsou zvýrazněny tučně.

Charakteristika	Celkem	Drenáž do IMN	Bez drenáže do IMN	p-Hodnota
	712	131	581	
Věk				
Průměr	60	57	60	0,0020
Medián	60	58	61	
Rozsah	20-86	20-81	25-86	
Expresse ER, n (%)				
Pozitivní	598 (84,1)	107 (81,68)	491 (84,66)	0,4001
Negativní	113 (15,89)	24 (18,32)	89 (15,34)	
Chybějící	1			
Expresse PR, n (%)				
Pozitivní	482 (67,79)	83 (63,36)	399 (68,79)	0,2293
Negativní	229 (32,21)	48 (36,64)	181 (31,21)	
Chybějící	1			
Lokalizace nádoru, n (%)				
Centrální	58 (8,2%)	10 (7,63)	48 (8,28)	<0,0001
HVK	102 (14,3%)	25 (19,08)	77 (13,28)	
HZK	458 (64,4%)	65 (49,62)	393 (67,76)	
DVK	70 (9,8%)	20 (15,27)	50 (8,62)	
DZK	23 (3,2%)	11 (8,40)	12 (2,07)	
Klasifikace nádoru, n (%)				
TIS	115 (16,2)	23 (17,56)	92 (15,83)	0,8554
T1	487 (68,4)	89 (67,94)	398 (68,5)	
T2	105 (14,7)	19 (14,5)	86 (14,8)	
T3	3 (0,4)	0	3 (0,52)	
T4	2 (0,3)	0	2 (0,34)	
Uzliny, n (%)				
Pozitivní	115 (16,2)	22 (16,79)	93 (16,01)	0,8250
Negativní	597 (83,8)	109 (83,21)	488 (83,99)	
Histologie, n (%)				
DCIS	111 (15,6)	24 (18,32)	87 (14,97)	0,7865
LCIS	3 (0,4)	1 (0,76)	2 (0,34)	
Invazivní duktální karcinom	534 (75)	93 (70,99)	441 (75,9)	
Invazivní lobulární karcinom	45 (6,3)	9 (6,87)	36 (6,2)	
Ostatní	19 (2,7)	4 (3,05)	15 (2,58)	
HER2, n (%)				
Pozitivní	113 (15,9)	21 (16,03)	92 (15,86)	0,9620
Negativní	598 (84,1)	110 (83,97)	488 (84,14)	
Prognostická podskupina				
Luminal A	328 (46,1)	55 (41,98)	273 (46,99)	0,7804
Luminal B, HER 2-	202 (28,4)	39 (29,77)	163 (28,06)	
Luminal B, HER 2+	69 (9,7)	13 (9,92)	56 (9,64)	
Her2+, neluminální	44 (6,2)	8 (6,11)	36 (6,20)	
Triple negativní	69 (9,7)	16 (12,21)	53 (9,12)	
Grade				
1	170 (23,9)	34 (25,95)	136 (23,41)	0,7565
2	384 (53,9)	67 (51,15)	317 (54,56)	
3	158 (22,2)	30 (22,9)	128 (22,03)	

Upraveno dle: Lukesova L et al., Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. Anticancer Res. 2016; 36(12):6641-6.

HVK: horní-vnitřní kvadrant, HZK: horní-zevní kvadrant, DVK: dolní-vnitřní kvadrant, DZK: dolní-zevní kvadrant, DCIS: duktální karcinom in situ, LCIS: lobulární karcinom in situ, ER: estrogenový receptor, PR: progesteronový receptor, HER2: receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor, TIS: tumor in situ.

Tabulka 6: Logistická regrese statisticky signifikantních prediktorů drenáže do vnitřních mamárních uzlin. Statisticky významné hodnoty jsou zvýrazněny tučně.

Faktor	p-hodnota	OR	95 % CI	
Věk ^a	0,0013	0,971	0,954	0,989
Lokalizace tumoru	<0,0001			
DZK vs. HZK	<0,0001	5,684	2,382	13,567
DVK vs. HZK	0,0014	2,624	1,454	4,735
HVK vs. HZK	0,0088	2,026	1,195	3,435
Centrální vs. HZK	0,46	1,319	0,633	2,751

Upraveno dle: Lukesova L et al., Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2016; 36(12):6641-6.

HVK: horní-vnitřní kvadrant, HZK: horní-zevní kvadrant, DVK: dolní-vnitřní kvadrant, DZK: dolní-zevní kvadrant, OR: poměr šancí (odds ratio), CI: interval spolehlivosti (confidence interval). ^a Jako kontinuálně proměnné.

Tabulka 7: Drenáž do vnitřních mamárních uzlin (IMN) jako rizikový faktor pro lokální a vzdálené recidivy a celkové přežití.

	Drenáž do IMN n (%)	Bez drenáže do IMN n (%)	p-hodnota
Vzdálená recidiva			
Ano	9 (6,87)	34 (5,85)	0,6585
Ne	122 (93,13)	547 (94,15)	
Lokální recidiva			
Ano	1 (0,76)	6 (1,03)	0,7778
Ne	130 (99,24)	575 (98,97)	
Celkové přežití			
Žijící	127 (96,95)	554 (95,35)	0,4194
Mrtví	4 (3,05)	27 (4,65)	

Upraveno dle: Lukesova L et al., Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2016; 36(12):6641-6.

Tabulka 8: Rizikové faktory ve vztahu k celkovému přežití. Statisticky významné hodnoty jsou zvýrazněny tučně.

Faktor	Log-rank test	Coxova regrese		
	p-hodnota	HR	p-hodnota	95% CI
Věk (<60/≥60)	0,0048^a	1,076	0,0001^b	1,036-1,116
Drenáž do IMN (přítomna, nepřítomna)	0,4055			
Lokalizace tumoru (centrální, HZK, DZK, HVK, DVK)	0,1089			
Grade (1,2,3)	0,9120			
Expres ER (pozitivní, negativní)	0,6085			
Expres PR (pozitivní, negativní)	0,4573			
(T klasifikace) primární nádor (TIS, T1, T2, T3, T4)	0,0572			
Stav uzlin (pozitivní, negativní)	0,1528			
HER2 (pozitivní, negativní)	0,1685	0,409	0,0412	0,173-0,965
Prognostické podskupiny (Luminal A, Luminal B, Triple negativní, HER 2 neluminální)	0,7337			
Histologie (DCIS, LCIS, invazivní duktální, invazivní lobulární, další)	0,2173			

Upraveno dle: Lukesova L et al., *Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. Anticancer Res. 2016; 36(12):6641-6.*

IMN: vnitřní mamární uzliny, HR: poměr rizik (hazard ratio), CI: interval spolehlivosti (confidence interval), HVK: horní-vnitřní kvadrant, HZK: horní-zevní kvadrant, DVK: dolní-vnitřní kvadrant, DZK: dolní-zevní kvadrant, DCIS: duktální karcinom in situ, LCIS: lobulární karcinom in situ, ER: estrogenový receptor, PR: progesteronový receptor, HER2: receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor, ^a<60/≥60 let ^b jako kontinuálně proměnné.

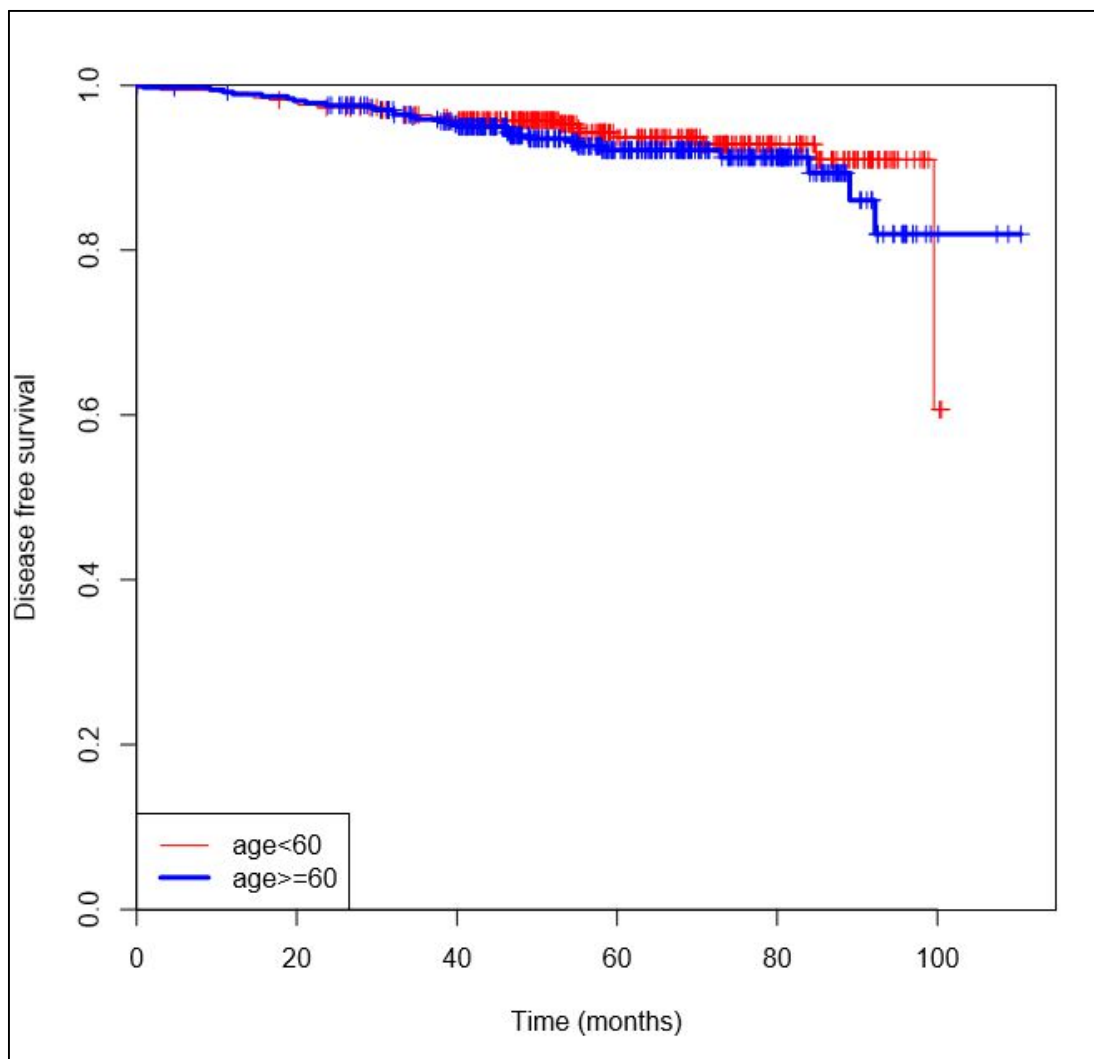
Tabulka 9: Rizikové faktory ve vztahu k recidivám onemocnění. Statisticky významné hodnoty jsou zvýrazněny tučně.

Faktor	Log-rank test		Coxova regrese	
	p-hodnota	HR	p-hodnota	95% CI
Věk	<60/≥60	0,3806^a	1,033	0,0211^b 1,005-1,063
Drenáž do IMN (přítomna, nepřítomna)		0,7684		
Lokalizace tumoru (centrální, HZK, DZK, HVK, DVK)		0,3190		
Grade (1,2,3)		0,1384		
Expres ER (pozitivní, negativní)		0,0886		
Expres PR (pozitivní, negativní)		0,0362		
(T klasifikace) primární nádor (TIS, T1, T2, T3, T4)		0,0029		
Stav uzlin (pozitivní, negativní)		0,8499		
HER2 (pozitivní, negativní)		0,2621		
Prognostické podskupiny (Luminal A, Luminal B, Triple negativní, HER2 neluminální)		0,4182		
Histologie (DCIS, LCIS, invazivní duktální, invazivní lobulární, další)		0,2582		

Upraveno dle: Lukesova L et al., *Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. Anticancer Res. 2016; 36(12):6641-6.*

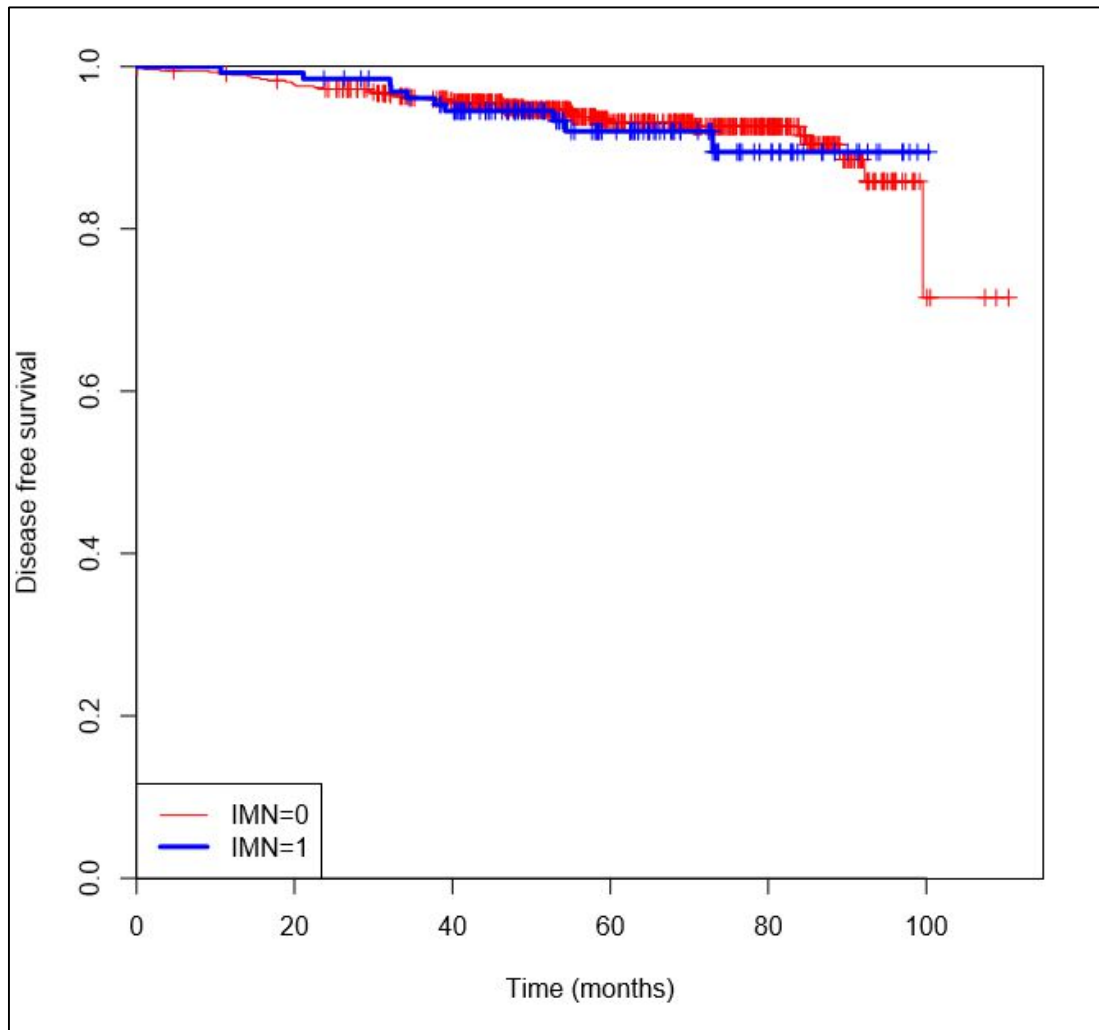
IMN: vnitřní mamární uzliny, HR: poměr rizik (hazard ratio), CI: interval spolehlivosti (confidence interval), HVK: horní-vnitřní kvadrant, HZK: horní-zevní kvadrant, DVK: dolní-vnitřní kvadrant, DZK: dolní-zevní kvadrant, DCIS: duktální karcinom in situ, LCIS: lobulární karcinom in situ, ER: estrogenový receptor, PR: progesteronový receptor, HER2: receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor, ^a<60/≥60 let; ^b jako kontinuálně proměnné.

Obrázek 6: Pravděpodobnost přežití bez známek nemoci (DFS) u pacientek s věkem < 60 let ve srovnání s pacientkami s věkem ≥ 60 let (celý soubor).



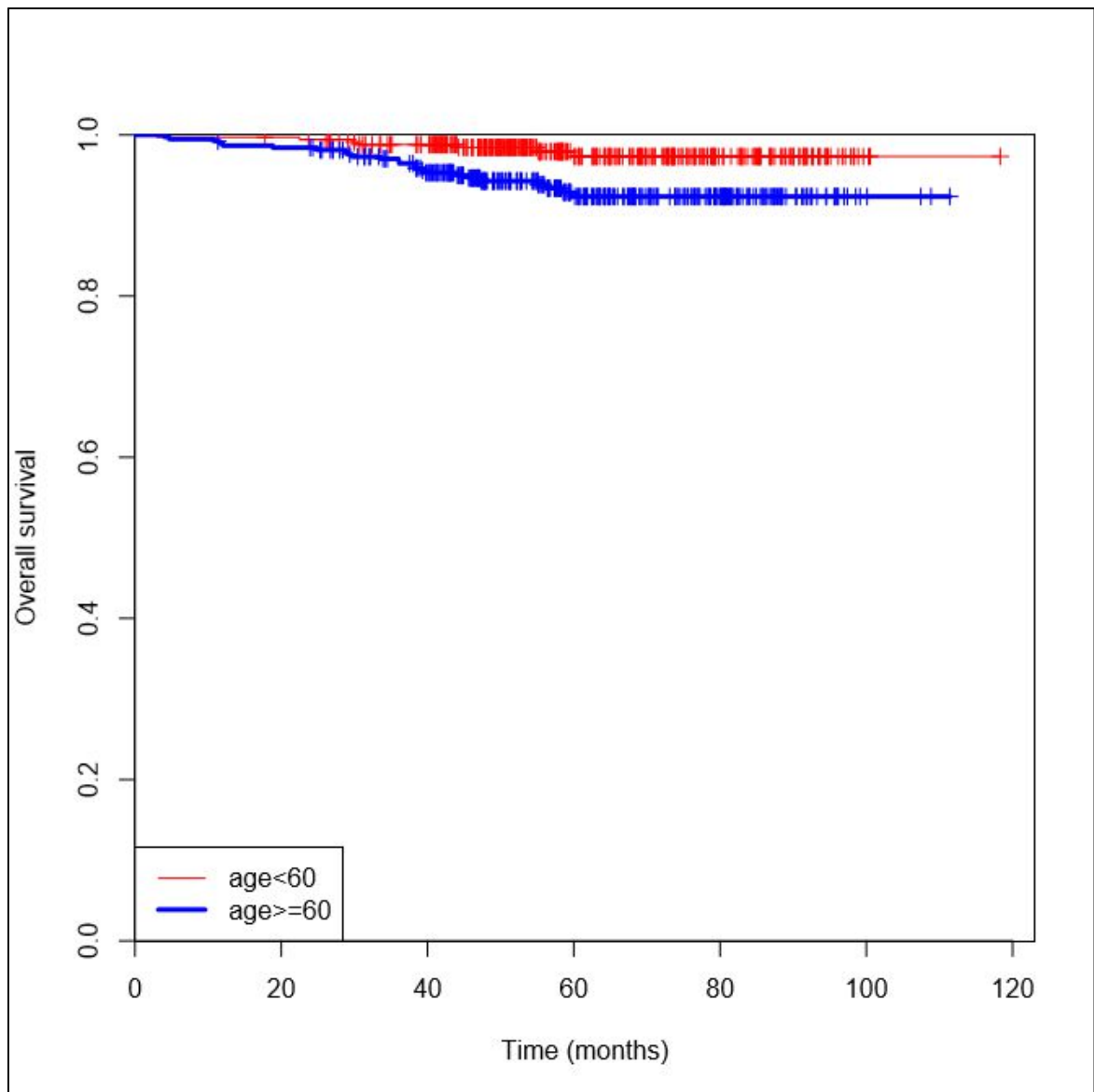
Vyjádřeno v podobě Kaplan-Meierovy křivky pravděpodobnost přežití bez známek nemoci (DFS) u pacientek s věkem < 60 let (červená čára) ve srovnání pacientkami s věkem ≥ 60 let (modrá čára) (medián sledování 58 měsíce, $p = 0,3806$, $n = 712$).

Obrázek 7: Pravděpodobnost přežití bez známek nemoci (DFS) u pacientek s drenáží do vnitřních mamárních uzlin ve srovnání s pacientkami bez drenáže do vnitřních mamárních uzlin (celý soubor).



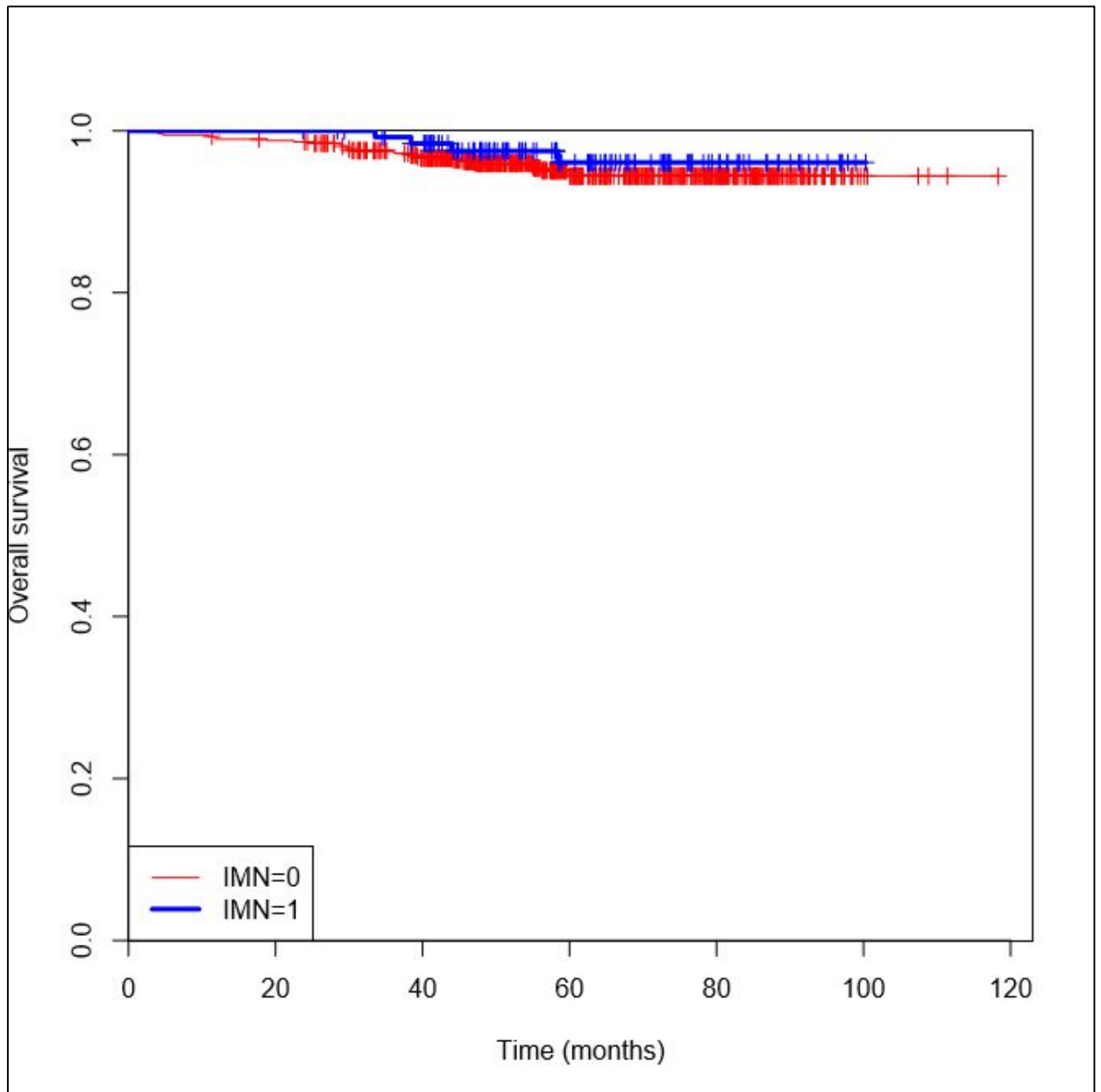
Vyždřeno v podobě Kaplan-Meierovy křivky pravděpodobnost přežití bez známek nemoci (DFS) u pacientek bez drenáže do vnitřních mamárních uzlin (červená čára) ve srovnání s pacientkami s drenáží do vnitřních mamárních uzlin (modrá čára) (medián sledování 58 měsíce, $p=0,7684$, $n=712$).

Obrázek 8: Pravděpodobnost celkového přežití (OS) u pacientek s věkem < 60 let ve srovnání s pacientkami s věkem ≥ 60 let (celý soubor).



Vyždřeno v podobě Kaplan-Meierovy křivky pravděpodobnost celkového přežití (OS) u pacientek s věkem < 60 let (červená čára) ve srovnání s pacientkami s věkem ≥ 60 let (modrá čára) (medián sledování 58 měsíce, $p=0,0048$, $n=712$).

Obrázek 9: Pravděpodobnost celkového přežití (OS) u pacientek s drenáží do vnitřních mamárních uzlin ve srovnání s pacientkami bez drenáže do vnitřních mamárních uzlin (celý soubor).



Vyjádřeno v podobě Kaplan-Meierovy křivky pravděpodobnosti celkového přežití (OS) u pacientek bez drenáže do vnitřních mamárních uzlin (červená čára) ve srovnání s pacientkami s drenáží do vnitřních mamárních uzlin (modrá čára) (medián sledování 58 měsíce, $p = 0,4055$, $n = 712$).

6. Diskuze

Klinický management IMN během léčby karcinomu prsu zůstává nadále kontroverzním tématem i přes to, že byl a je zkoumán více než tři dekády, nejspíše i v důsledku obtížného posuzování postižení IMN a konfliktu důkazů týkajících se efektivity léčby zaměřené na IMN. (27)

V naší první prezentované analýze, kterou jsme provedli v roce 2013, jsme hodnotili prediktivní faktory pro drenáž do IMN bez bioptického ověření těchto uzlin. S drenáží do IMN byly asociované tyto parametry-věk pacientek <50 let, velikost nádoru nad 2 centimetry (T2 a výše), overexprese HER2, exprese PR, metastatické postižení axilárních uzlin a lokalizace nádoru v centrálním a vnitřním kvadrantu. (73)

Několik dalších autorů se snažilo identifikovat potenciální rizikové faktory drenáže do IMN a metastáz do IMN během procesu SLNB a kombinace rizikových faktorů, které by pomohly identifikovat podskupinu pacientek vhodných k dalšímu řešení (biopsii nebo RT IMN).

Estourgie et al. také hodnotili drenáž do IMN z rozdílných částí prsu. Míra drenáže z mediálních/centrálních nádorů byla 33 % a tedy vyšší než ze zevních kvadrantů 15 % (72), což je v souladu s výsledky naší první analýzy.

Paredes et al. také udává, že prediktivním faktorem pro drenáž do IMN byla lokalizace nádoru ve vnitřních kvadrantech ($p < 0,001$) (86), což je ve shodě s našimi prezentovanými výsledky obou analýz.

Hyndie et al. hodnotila drenáž do IMN u 6 studií s celkem 3876 pacientkami. Prediktivními faktory pro drenáž do IMN byly lokalizace nádoru v laterálních kvadrantech a přítomnost metastáz v axilárních uzlinách. (82) V naší první analýze jsme

také pozorovali přítomnost metastáz v axilárních uzlinách jako rizikový faktor drenáže do IMN.

V naší druhé analýze v roce 2016 jsme hodnotili všechny pacientky s SLNB od roku 2008 do roku 2012, aby se zabránilo jakémukoliv selekčnímu bias, které bylo kritizováno v naší první analýze z roku 2013. Po rozšíření studované skupiny pacientek tak, aby zahrnovala všechny pacientky, které podstoupily SLNB, předchozí pozorované statisticky významné rozdíly z 1. analýzy z roku 2013 vymizely. Zjistili jsme, že věk a lokalizace nádoru v dolním vnějším kvadrantu, dolním vnitřním kvadrantu a horním vnitřním kvadrantu jsou statisticky významnými prediktory pro drenáž do IMN. (70)

Coombs et al. popsali možné rizikové faktory pro drenáž do řetězce IMN: věk do 35 let, grade 3 nádoru a lymfovaskulární invazi. (81) Věk pacientek jsme také pozorovali jako rizikový faktor pro drenáž do IMN v obou našich analýzách.

V našich analýzách jsme biopsii IMN neprováděli, avšak je několik studií, ve kterých jejich autoři při drenáži do IMN biopsii indikovali a posuzovali poté rizikové faktory pro metastázy do IMN.

Huang et al. hodnotili IMN u 1679 pacientek v Číně. Došli k závěru, že existují skupiny pacientek, které mají více jak 20 % riziko metastáz ve IMN a jsou definovány kombinací těchto rizikových faktorů. Pacientky s více než třemi pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami, s umístěním nádoru v mediálních kvadrantech a pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami, u pacientek s nádory větší než 5 cm a věkem do 35 let, pacientky s nádory většími než 2 cm a pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami ve stejnou dobu, pacientky s nádory většími než 2 cm, nacházejícími se v mediálních kvadrantech. (83)

Van der Ent et al. zkoumali metastazování do IMN u 256 pacientek s karcinomem prsu. Lymfoscintigrafie ukázala SLN v axile v 95 % (243/256) a další v oblasti IMN v 25,3 % (65/256). Tato studie uvádí, že metastázy do IMN byly u 26,8 % (11/41 případů). Pozitivita axilárních uzlin byla spojena s vyšší mírou postižení IMN. Metastázy ve IMN bez postižení axilárních uzlin byly detekovány v 7,3 % (3/41). (26)

Galimberti et al. identifikovali IMN u 160 pacientek. 146 případů (94,4 %) bylo negativních a u 14 (8,8 %) byly nalezeny metastázy v IMN. Deset ze 14 pacientek mělo postižené i axilární uzliny, což nám prokazuje, že pozitivita axilárních uzlin je v případě drenáže do IMN silným prediktivním faktorem pro přítomnost metastáz ve IMN. (100)

Ve studii reportované Zengem, která zahrnovala 88 pacientek s karcinomem prsu, které podstoupily biopsii IMN, byly jako rizikové faktory pro metastázy do IMN identifikovány histologický grade a lymfovaskulární invaze. (84)

Incidence drenáže do IMN se pohybuje mezi 9 % až 44 %, což koresponduje s našimi výsledky drenáže do IMN u 18,4 % pacientek. (70) Toto široké rozpětí je dáno jednak druhem použitého traceru (patentní modři či radiokoloidu), ale i místem jeho aplikace (intratumorálně, peritumorálně či intradermálně). (70) Zvyšující se zkušenosti chirurgů a případné zvýšení radioaktivity dávky a koncentrace koloidních částic má za následek zlepšení identifikace uzlin ze 70 % na 84 %. (90) Užití patentní modři není u IMN ku prospěchu. (72) Na našem pracovišti patentní modř k identifikaci SLN neúčinně. Používáme pouze ^{99m}Tc -nanokoloid a peritumorální způsob aplikace traceru, což umožňuje lepší zobrazení IMN než intradermální aplikace traceru. Intradermální aplikace traceru drénuje téměř vždy do axily a téměř nikdy nedrénuje do IMN.

Coombs et al. pozorovali drenáž do IMN u 18,4 % (90/490) (81), což naprosto koreluje s výsledkem naší druhé analýzy souboru pacientek z roku 2016, kde byla zjištěna drenáž do IMN u 18,4 %. (70)

Byrd et al. identifikovali drenáž do řetězce IMN u 18 % pacientek, všechny kvadranty mohou drénovat do IMN, ačkoliv v jejich studii byla častější drenáž ze všech kvadrantů mimo horního zevního kvadrantu. (101) Tyto výsledky naprosto korelují s výsledky naší druhé analýzy.

V naší druhé analýze bylo dosaženo mediánu sledování téměř 5 let, což nám poskytuje údaje týkající se míry sekundárních malignit, (lokálních a vzdálených) recidiv a také některých předběžných údajů o přežití pacientek. (70)

Je důležité položit si otázku, zda je lymfatická drenáž do IMN negativním prognostickým faktorem pro pacientovo přežití a počet lokálních a vzdálených recidiv. Naše současná analýza z roku 2016 neprokázala při mediánu sledování 58 měsíců statisticky významné rozdíly v počtu lokálních nebo vzdálených recidiv nebo v OS u pacientek s drenáží versus bez drenáže do IMN. (70)

Tyto výsledky jsou částečně v rozporu se studií prezentovanou Kongem et al., který posuzoval 1,772 pacientek s karcinomem prsu prostřednictvím databáze výběru pacientek léčených na University of Texas MD Anderson Cancer Center v letech 1996 až 2005. Kong et al. hodnotili 334 (18,8%) pacientek s karcinomem prsu s drenáží do IMN. Pacientky s drenáží do IMN byly signifikantně mladší, méně pravděpodobně měly nádory v horním zevním kvadrantu, více pravděpodobně měly menší a mediální tumory než pacientky bez drenáže do IMN. Míra ozáření IMN se nelišila mezi dvěma skupinami. Medián sledování byl 7,4 roků. Po multivariační analýze byla drenáž do IMN spojena s horším přežitím bez známek vzdálené recidivy (DDFS) (hazard ratio,

1,6, 95 % CI, 1,03-2,6, $p=0,04$), ale nezaznamenali žádné rozdíly v OS a množství lokoregionálních recidiv (LRR). (102) V této studii však byl delší medián sledování než v naší analýze.

Koo et al. hodnotili 525 pacientek s karcinomem prsu, u nichž byla pozorována drenáž do IMN u 77 pacientek. U 393 pacientek byla pozorována drenáž do axilárních uzlin a u 55 pacientek se při lymfoscintigrafii nezobrazily žádné SLN. U skupiny pacientek s drenáží do IMN byl medián sledování 107 měsíců a u skupiny s drenáží do axily 118 měsíců. Míra 5letého přežití nebyla mezi těmito 2 skupinami rozdílná ($p=0,306$). Míra celkové rekurence a lokoregionální rekurence nebyla taktéž mezi těmito 2 skupinami rozdílná ($p=0,835$ a $p=0,582$). (103) Tyto výsledky jsou ve shodě s naší analýzou. Avšak Koo et al. nezaznamenali žádný klinicko-patologický faktor, který by ovlivňoval drenáž do IMN. (103) Což se s našimi výsledky neshoduje. (70) (73)

Jedním z možných vysvětlení rozdílů ve výskytu lokálních a zejména vzdálených metastáz ve starších studiích, může být účinnost systémové léčby a rozdíly v její indikaci v různých zdravotních zařízeních. Rychle se rozvíjející nová systémová léčba, není zahrnuta ve starších studiích před jejím zavedením do denní praxe. Příkladem je trastuzumab (protilátka proti HER2 receptoru). (70)

Zdá se, že lymfatická drenáž do IMN není vhodným znakem, podle kterého bude možno zvolit podskupinu pacientek s vyšším rizikem recidivy nádorového onemocnění. Drenáž do IMN s největší pravděpodobností dle našich výsledků nebude zhoršovat výsledky přežití a recidiv pacientek, avšak bude potřeba delší doby sledování. (70)

Kromě vlivu drenáže do IMN na OS, jsme sledovali v naší druhé analýze i další parametry, které by mohly mít vliv na OS. Jako signifikantní parametry vyšly věk a HER2 overexprese. (70)

Rostoucí věk ($p = 0,0001$) koreloval v naší druhé analýze s horším OS. (70) Špatná prognóza u starších žen do značné míry souvisí s často pokročilým stádiem nemoci, s nádory většími než 5 cm, s větším počtem postižených lymfatických uzlin. Toto je většinou vysvětleno opožděním v diagnóze v této věkové skupině, jelikož ženy přicházejí k lékaři s již pokročilým tumorem prsu. (104) HER2 negativita ($p = 0,0412$) koreluje v naší druhé analýze s lepším OS. (70) Starší pacientky mají však obvykle příznivější biologickou charakteristiku nádoru prsu s vyšším stupněm exprese ER a PR, menší mírou HER2 overexprese a nižší mírou peritumorální vaskulární invaze a proliferační aktivity. U starších pacientek se častěji vyskytují indolentní typy karcinomu prsu jako lobulární, mucinózní a papilární karcinom. (104)

Vyšší věk ($p = 0,0071$) byl v naší analýze identifikován jako potenciální rizikový faktor pro recidivu nemoci (lokální nebo vzdálenou). (70)

Anders et al. pozorovali ve své studii se 784 pacientkami s časným karcinomem prsu horší DFS u pacientek s HER2 overexpresí. (105) Což koreluje s našimi výsledky. (70)

Klinik stojí často před dilematem, jestli ignorovat, ozářit nebo operovat oblast IMN. (81)

Dle publikovaných dat pouze u jedné pětiny pacientek s drenáží do IMN budou tyto uzliny postiženy metastázou. (27) (73) Tudíž celkově pouze okolo 4-5 % pacientek s karcinomem prsu má metastázy ve IMN. (73)

To vysvětluje, proč není vhodné ozařovat IMN u všech pacientek s karcinomem prsu. Drenáž do IMN predikuje, že nádorové buňky mohou drénovat do IMN. Vzhledem k tomu, že metastázy ve IMN jsou silným negativním prognostickým faktorem, bylo by jistě užitečné identifikovat rizikové faktory pro výběr podskupiny pacientek s karcinomem prsu, které by mohly mít prospěch z RT IMN. (73)

Chen et al. udávají, že metastázy ve IMN mají podobný prognostický význam jako postižení axilárních uzlin. (27).

Veronesi et al. publikovali v roce 1999 studii s 737 pacientkami s karcinomem prsu, u kterých provedli resekci IMN během Halstedovy mastektomie nebo pouze Halstedovu mastektomii bez resekce IMN. Po 10 letech sledování prokázali, že disekce IMN neměla žádný význam na DFS a OS pacientek. Tento výkon je navíc zatížen nezanedbatelnou morbiditou (krvácení, pneumotorax), a proto je obvykle považován pouze za experimentální, a nikoliv standardní postup managementu karcinomu prsu. (106) Tato studie potvrdila, že vynechání resekce IMN neohrožuje výsledek pacienta.

Operační řešení IMN s sebou nese riziko morbidity, a proto není ve většině center rutinně prováděno. (27) Odběr SLN z řetězce IMN je obtížné srovnávat s odběrem SLN v axile. Je to delikátní procedura s potenciálně možnými komplikacemi jako je krvácení z poraněných cév, poškození pleury a riziko pneumothoraxu. Úspěšné hodnocení se pohybuje okolo 80 % u zkušeného operačního týmu. Navíc s gamma sondou je obtížné zacházet v omezeném interkostálním prostoru. (81)

IMN nejsou obecně větší než několik milimetrů a jsou obvykle umístěny za žebrem v počtu 4-5 uzlin, obvykle v 1.-3. mezižebří. Mezižeberní prostory jsou někdy neprostupné kvůli deformacím kostí nebo umístění žeber blízko sebe. (20) Avšak přes všechny komplikace biopsie IMN umožňuje identifikovat pacientky s postižením IMN a vyhnout se tak možnému podstážování (patologické klasifikace uzlin z pN3 na pN1 nebo pN0), čímž se zabraňuje potenciálnímu podléčení při vynechání adjuvantní terapie pacientek. (107)

Budoucí výzkum hodnotící další neinvazivní metody hodnocení IMN by mohl mít signifikantní vliv na management těchto pacientek. (27). MR, která se běžně užívá ke

stážování uzlin u jiných solidních nádorů (108) nebo PET CT by mohlo pomoci, jelikož prokázalo nadřazenost oproti konvenčním diagnostickým technikám v detekci extraaxilárních uzlinových metastáz, zvláště u IMN. (71)

Je důležité identifikovat pacientky, které by měly benefit z RT IMN ještě před tím, než se indikuje RT, která může potenciálně snížit OS u pacientek s negativními IMN. (73)

Mnoho institucí doporučuje RT IMN založenou na anatomickém umístění primárního nádoru v centrálním nebo mediálním kvadrantu prsu, když je podezření na metastatické postižení IMN na PET CT nebo MR nebo v případě, že je identifikována SLN v IMN během lymfoscintigrafie, ale není biopticky ověřena. (109)

Ačkoliv kardiotoxicita z RT IMN s použitím moderních radioterapeutických technik značně poklesla, i přesto nevymizela. (82)A je tedy nutné každou indikaci RT IMN pečlivě zvážit.

Hooning et al. studovali dlouhodobou léčebně-specifickou incidenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientek přežívajících 10 let po léčbě karcinomu prsu, které byly léčeny od roku 1970 do roku 1986. Z pacientek, které obdržely RT IMN po roce 1979 pokleslo riziko infarktu myokardu, ačkoliv riziko kongestivního srdečního poškození a chlopenní dysfunkce trvale vzrostlo. (110)

Dnešní chemoterapeutické režimy s antracyklíny, stejně tak jako cílená anti HER2 léčba jsou rovněž kardiotoxické. Plicní toxicita je další nežádoucí účinek RT. Ve studii EORTC byla plicní toxicita (fibróza, dušnost a pneumonitis) více frekventovaná u pacientek, které podstoupily RT IMN a mediálních supraklavikulárních uzlin (4,3 % v.s. 1,3 %, $p < 0,0001$). (111)

Mnoho studií zkoumalo, jestli může mít RT IMN, bez ohledu na drenáž do IMN, vliv na zlepšení DFS a OS. (70)

Fowle et al. sledovali 1383 žen s karcinomem prsu I. a II. stádia, z nichž 114 podstoupilo RT IMN a 1269 RT IMN nepodstoupilo. Pacientky, které podstoupily RT IMN měly pozitivní axilární uzliny (40 % vs. 25 %, $p = 0,002$), tumory v centrálním či vnitřním kvadrantu (61 % vs. 40 %, $p = 0,001$) a měly T2 tumory (47 % vs. 31 %, $p = 0,001$). Všechny pacientky s pozitivními axilárními uzlinami obdržely adjuvantní chemoterapii anebo Tamoxifen. Při mediánu sledování 6 let neshledali rozdíl v DFS a OS, (89) stejné výsledky týkající se DFS a OS prezentovali i Olson et al., kdy nebyl zaznamenán statisticky signifikantní vliv na OS při RT IMN versus při vynechání RT IMN (85 % versus 83 %, $p = 0,06$). (88)

Stemmer et al. zkoumali výsledky pacientek vysoce rizikového stadia II a IIIA s nebo bez léčby IMN. Při mediánu sledování 77 měsíců bylo DFS s RT IMN vyšší (73 % versus 51 %, $p = 0,02$). Ale nebyl shledán statisticky signifikantní rozdíl pro OS (79 % versus 64 %, $p = 0,08$). (112)

Obedian et al. sledovali 946 žen s T1 či T2 karcinomem prsu, z nichž 535 podstoupilo RT IMN a 411 RT IMN nepodstoupilo. Pacientky, které podstoupily RT IMN měly pozitivní axilární uzliny, tumory ve vnitřním kvadrantu, nejasné okraje a T2 tumory. Při mediánu sledování 13 let neshledali rozdíl v 10letém OS a 10letém DMFS. (113)

Hlavní nevýhodou těchto studií bylo neprovedení biopsie IMN k potvrzení případných rizikových faktorů pro přítomnost metastáz v IMN. Biopsie IMN není rutinně prováděna ani na našem pracovišti bez ohledu na drenáž do IMN v průběhu lymfoscintigrafie SLN. Naše současná praxe ohledně IMN je vyhnout se biopsii, jakož i ozařování těchto uzlin bez ohledu na vizualizaci IMN během procesu SLNB. Jedinou

nespornou indikací pro RT / biopsii IMN jsou klinicky zvětšené IMN. Nedomníváme se, že existuje dostatečný důkaz, že drenáž do IMN má významný dopad na OS a DFS pacientek, oproti morbiditě z biopsie nebo RT IMN, která by mohla převážit nad potenciálním přínosem těchto léčebných technik. (70)

Hlavní výhodou naší studie ve srovnání s publikacemi hodnotící historické skupiny pacientek je skutečnost, že zahrnuje léčbu novými systémovými metodami, jako je například trastuzumab, který má prokazatelně významný vliv na výsledky pacientek v adjuvantní léčbě HER2 pozitivního karcinomu prsu vzhledem k tomu, že tato látka byla zavedena do každodenní praxe poměrně nedávno. Tato výhoda nemůže být zhodnocena ve starších studiích (např. Veronesi (80)). Naše současná retrospektivní analýza má určitá zjevná omezení. Ačkoli medián sledování se blížil 5 letům, data mohou být stále považována za nezralá z důvodu nízkého počtu událostí. To znamená, že výsledky mohou být stále považovány za předběžné. Různé podtypy nádorů prsu ve skutečnosti představují různé poruchy. Po rozdělení pacientek na jednotlivé podskupiny (Luminal A, Luminal B HER2 pozitivní, Luminal B HER2 negativní, HER2 neluminální, Triple negativní), může být počet pacientek ve skupinách příliš nízký, než aby detekoval vzájemné vztahy. (70)

7. Závěr

Díky pokrokům v medicíně se prognóza pacientek s karcinomem prsu výrazně zlepšila. Především zlepšením v diagnostice se odhalí řada karcinomů prsu již v časných stádiích, ale i podstatně modernějšími léčebnými postupy a rozvojem účinnější terapie se řada pacientek dožívá delšího přežití, než tomu bylo dříve. V mnoha případech jsme schopni dosáhnout dlouhodobé remise a nádorová choroba nabývá rázu chronického onemocnění, či je pacientka trvale vyléčena.

Z výše uvedených výsledků analýz je zřejmá absence negativního prognostického významu drenáže do IMN na OS či recidivu onemocnění (lokální nebo vzdálenou). Tento výsledek je v souladu s celosvětově publikovanými daty. Z analýzy výsledků s ohledem na klinicko-patologická data se nepodařilo vyselektovat podskupinu pacientek s drenáží do IMN, která by byla vhodná k další terapii (RT IMN či biopsii IMN). Strategie péče o pacientky s karcinomem prsu by neměla být vedena na základě pozorování drenáže do IMN během lymfoscintigrafie při procesu SLNB.

Nadále je však třeba dalšího výzkumu k identifikaci podskupiny pacientek, která by eventuálně profitovala z dalšího řešení IMN, a to zejména s ohledem na nezanedbatelnou morbiditu biopsie IMN a toxicitu RT IMN.

8. Citovaná literatura

1. Dušek L, Májek O, Mužík J, Pavlík T, Gregor J, Skovajsová M, Daneš J. Vývoj epidemiologie zhoubných nádorů prsu u žen dle nových dat Národního onkologického registru ČR a dalších datových zdrojů. *Prakt Gyn.* 2013; 17(1): 31-39.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. www.svod.cz. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. 10. 12 2015.
3. www.uzis.cz/registry-nzis/nor. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR). [Online] 8. 12 2015.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dickshit J, Sultan E, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer.* 2015; 136(5):E359–E386.
5. Petráková K. Karcinom prsu. [autor knihy] Tomášek Jiří a kol. *Onkologie minimum pro praxi.* Praha : Axonite CZ, 2015, s. 311-323. ISBN 978-80-88046-01-1.
6. Prausová J. Karcinom prsu – problém i v 21. století. *Interní med.* 2010; 12(1): 26-32.
7. Klener P, Abrahámová J. Nádory prsu. [autor knihy] Klener Pavel. *Klinická onkologie.* Praha : Galén, 2002, s. 495-512. ISBN 80-7262-151-3.
8. Šachlová M, Skovajsová M, Dvořák V, Májek O. Screeningová vyšetření. [autor knihy] Tomášek Jiří a kol. *Onkologie minimum pro praxi.* Praha : Axonite CZ, 2015, s. 165-172. ISBN 978-80-88046-01-1.
9. Petráková K, Tesařová P, Novotný J, Vítek P, Pavlišta D, Zimovjanová M, Halámková J. Karcinom prsu. [autor knihy] Novotný Jan, Vítek Pavel a kol. *Onkologie*

v klinické praxi.1.Vyd. Praha : Mladá fronta a.s., 2012; Aeskulap, s. 257-294. ISBN 978-80-204-2663-5.

10. Bohanes T, Gatěk J. Princip a klinický dopad biopsie sentinelové uzliny. [autor knihy] Neoral Čestmír, Bohanes Tomáš et al. Biopsie sentinelové uzliny. Praha : Galén, 2012, s.17-34. ISBN 978-80-7262-882-7

11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S and Cardoso F. ESMO Guidelines Committee.Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26(suppl 5): v8-30.

12. Haagensen CD. Diseases of the Breast. 3 rd ed. Anatomy of the mammary gland. Philadelphia : WB Saunders Company, 1986, 1-16.

13. Diaz NM, Cox CE, Ebert M, Clark JD, Vrcel V, Stonwel N, Sharma A, Jakub JW, Cantor A, Centeno BA, Dupont E, Muro-Cacho C, Nicosia S. Benign mechanical transport of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes. Am J Surg Pathol. 2004; 28(12):1641-1645.

14. Turner- Warwick R. The lymphatic of the breast. Br J Surg. 1958; 46:574-582.

15. Borgstein P, Meijer S, Pijpers R, Diest R. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. Ann surg. 2000; 232(1):81-89.

16. Anson BJ, McVay CB. Thoracic walls: Breast or mammary region. Surgical anatomy Vol.I. Philadelphia : WB Saunders company, 1971, 330-369.

17. Halsell JT, Smith JR, Bentlage CR, Park OK, Humphreys JW Jr. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Ann Surg. 1965; 162:221-226.

18. Pavlišta D, Eliška O. Mapa povrchových lymfatických uzlin prsu a jejich vztah k sentinelové uzlině. Čes gynek. 2005; 70:193-197.
19. Handley RS, Thackrayray AC. The internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast. Lancet. 1949; 2:276-278.
20. Gatěk J. Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu. [autor knihy] Neoral Čestmír, Bohanes Tomáš et al. Biopsie sentinelové uzliny. 1. Vyd. Praha : Galén, 2012, s. 59-77. ISBN 978-80-7262-882-7
21. Strnad P. Nádory prsu. [autor knihy] Šimša Jaromír a kol. Sentinelová uzlina. Lymfadenektomie u solidních nádorů. Praha : Maxdorf, 2010, s.142-163. ISBN 978-80-7345-213-1
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. Nádory prsu. TNM klasifikace zhoubných nádorů. 7. Vydání 2009. Praha : Ústav zdravotnických informací a statistiky. Česká verze 2011, s.150-158. ISBN 978-80-904259-6-5.
23. Silverstein M J, Skinner K A, Lomis T J. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. World J Surg. 2001;25(6): 767-772.
24. Cox C E, Pendas S, Cox J M, Joseph E, Shons A R, Yeatman T, Ku N N, Lyman G H, Berman C, Haddad F, Reintgen DS. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. Ann Surg. 1998;227:645–653.
25. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, Dei Bei E, Greco M, Magni A, Merson M. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. Cancer. 1987;59(4): 682-687.

26. Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2001; 234(1): 79-84.
27. Chen RC, Lin NU, Golshan M, Harris JR, Bellon JR. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management – a systematic review. *J Clin Oncol.* 2008; 26(30): 4981-4989.
28. Škorpil F. *Obecná a soustavná patologie novotvarů.* Praha : SZN, 1950.
29. Neoral Č., Bohanes T.,. *Úvod. Biopsie sentinelové uzliny.* Praha : Galén, 2012, s. 13-14. ISBN 978-80-7262-882-7.
30. Šuk J, Petruželka L. *Nádory prsu.* [autor knihy] Krška Zdeněk, Hoskovec David, Petruželka Luboš a kol. *Chirurgická onkologie.* Praha : Grada Publishing a.s., 2014, s. 295-321. ISBN 978-80-247-4284-7.
31. Heroková J a Gatěk J. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu.* Duda Ladislav a kol. *Základní výkony ve všeobecné chirurgii. Speciální chirurgie.* Olomouc. 2016.
http://portal.chirurgie.upol.cz/portal_final/?page_id=2634
32. Neumannová R. *Role intersticiálního boostu v léčbě časných stádií karcinomu prsu.* Brno : Masarykova univerzita, 2006.
33. Gatěk J, Kotoč J , Kotočová K, Katrušák J, Vážan P, Duben J, Hnátek L, Dudešek B. Lokoregionální recidivy po konzervativních výkonech u časného karcinomu prsu. *Rozhl. Chir.* 2010; 89(10): 604–611.
34. Fowble B, Yeh IT, Schultz DJ, Solin LJ, Rosato EF, Jardines L, Hoffman J, Eisenberg B, Weiss MC, Hanks G. The role of mastectomy in patients with stage I-II

breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27(3):567-573.

35. Gatěk J, Hnátek J, Hradská K. Kontroverze v radikalitě resekce při konzervativním chirurgickém léčení časného karcinomu prsu. Sborník přednášek „Onkologie v gynekologii a mammologii“. Brno. 2006; s. 52-55. ISBN 80-239-6459-3.

36. Gatek J, Vrana D, Lukesova L, Pospiskova M, Vazan P, Melichar B. Significance of resection margin as a risk factor for local control of early stage breast cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157(3):209-213.

37. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* 1998; 16(2):441-452.

38. Strnad P, Rob L, Křížová H, Zuntová A, Chod J, Halaška M. Biopsie sentinelové lymfatické uzliny u karcinomu prsu v praxi. *Čes Gynek.* 2005;70(4): 291-295.

39. Fowble B, Solin JI, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relaps, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(4): 703-710.

40. Konopásek B, Petruželka L. Karcinom prsu, 1. vydání. Praha : Grada, 1997, s. 125. ISBN 80-85824-66-3.

41. Keramopoulos A, Tsionou C, Minaretzis D, Michalas S, Aravantinos D. Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: A multivariate approach. *Oncology.* 1993;50(6):445-449.

42. Pecha V, Kolařík V, Menzlová E, Dvorská M, Trnková M. Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu. *Onkologie*. 2011;5(1):16–22.
43. Guliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann surg*. 1994;220:391-401.
44. Fait V., Chrenko V., Krejčí E. Sentinelová biopsie u karcinomu prsu. Již standard nebo nadále kontroverzní? Brno : MOU, 2006. „Onkologie v gynekologii a mammologii“. 58-62.
45. Cox CE, Bass SS, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, Bolano M, Wang J, Peltz E, Cox S, Salud C, Reintgen DS, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med*. 2000; 51:525-542.
46. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Metaanalysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br. J. Surg*. 2005; 92(9):1068–1080.
47. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K. One step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res*. 2007;13:4807–4816.
48. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology*. 2002;40(5): 403–439.
49. ASCO Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2005;1(4):134–136.
50. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, Nortier JW, Rutgers EJ, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bult P, Tjan-Heijnen VC.

Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(7):653-663.

51. Patani N, Mokbel K. The clinical significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009;114(3):393–402.

52. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN. 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(4):297-305.

53. 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;17 (Suppl. 3):343-351.

54. Krag D N, Anderson S J, Julian T B, Brown A M, Harlow S P, Costantino J P, Ashikaga T. 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; 11(10):927–933.

55. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-575.

56. Krsička P, Coufal O, Zapletal O. Pozitivní sentinelová uzlina ukarcinomu prsu – kdy a proč doplňovat axilární disekci? *Rozhl Chir.* 2013; 92(12):684–689.
57. Petera Jiří, Filip Stanislav. *Nechirurgická léčba časných stadií karcinomu prsu.* Praha : Galén, 2001. s.10-70 . ISBN 978-80-7262-117-3.
58. Soumarová R. Radioterapie karcinomu prsu. *mojemedicina.* [Online] 22. 3 2010. <https://www.mojemedicina.cz/pro-lekare/onemocneni/zhoubne-nadory-prsu-1/radioterapie-3/radioterapie-karcinomu-prsu/>.
59. Vrána D, Čwierka K, Lukešová L. Adjuvatní radioterapie karcinomu prsu s využitím Active breathing control – moderate inspiration breath-hold – kazuistika. *Klin Onkol.* 2013;26(2):143– 146.
60. Burkoň P, Čoupek P, Princ D, Šlampa P, Simoničová L. 7. Zhoubné nádory prsu. [autor knihy] Šlampa Pavel. *Radiační onkologie v praxi.4.aktualiz. vyd.* Brno : MOÚ, 2014, s.140-161. ISBN: 978-80-86793-34-4.
61. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Müller RP, Dubois JB, Bolla M, Van Der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Horiot JC. EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Group. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother.* 2008;12(6-7):565-570.
62. Dolečková M, Šlampa P, Králová D,. *Karcinomy prsu.* [autor knihy] Šlampa Pavel a Petera Jiří. *Radiační onkologie.1.vyd.* Praha : Galén, 2007, s. 205-231. ISBN 978-80-7262-469-0.

63. Vujovic O, Cherian A, Yu E, Dar AR, Stitt L, Perera F. The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2006;66(3):687-690.
64. Pierquin B, Huart J, Raynal M, Otmezguine Y, Calitchi E, Mazon JJ., Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). *Radiother Oncol.* 1991;20:16–23.
65. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.
66. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-1241.
67. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.*1997; 337(14):949–955.
68. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in

international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol.* 3 2007; 82(3):247-253.

69. Lukešová L, Vrána D, Vlachová Z, Cwiertka K, Melichar B, Součková A, Švach I. Výskyt druhotných zhoubných nádorů u pacientek s časným karcinomem prsu léčených v letech 2007–2012. Brno : MOU, 2015. 2015 XXXIX. Brněnské onkologické dny a XXIX. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. *Klin Oncol.* 2015;28 (Suppl 1):S38.

70. Lukesova L, Vrana D, Svach I, Zlamalova N, Gatek J, Vlachova Z, Matzenauer M, Koranda P, Hruzova K, Tichy T, Melichar B. Prognostic significance of internal mammary node drainage in early stage breast cancer patients. *Anticancer Research.* 2016; 36:6641-6646.

71. Liu Y. Role of FDG PET-CT in evaluation of locoregional nodal disease for initial staging of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(5):982-989 .

72. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8):935-941.

73. Lukesova L, Vrana D, Gatek J, Koranda P, Cwiertka K. Predictive parameters for internal mammary node drainage in patients with early breast cancer. *Tumori.* 2014;100: 254-258.

74. Vrana D, Gatek J, Cwiertka K, Lukesova L, Koranda P. Internal mammary node management in breast cancer. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157(3):261-265.

75. Heuts EM, van der Ent FW, von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer-A study on 1008 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2009;25(3): 252-257.
76. Veronesi U, Arnone P, Veronesi P. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer: Results on a large series. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1553–1560.
77. Farrús B, Vidal-Sicart S, Velasco M, Zanón G, Fernández PL, Muñoz M, Santamaría G, Albanell J, Biete A. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int Radiat Oncol.* 2004; 60:715-721.
78. Bevilacqua J L, Gucciardo G, Cody H S, MacDonald K A, Sacchini V, Borgen P I, Van Zee KJ. A selection algorithm for internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(8): 603-614.
79. Purushotham A D, Cariati M. Internal mammary nodes and breast cancer. *British Journal of Surgery.* 2005;92(2):131–132.
80. Veronesi U, Cascinelli N , Greco M , Bufalino R, Morabito A , Galluzzo D , Conti R, De Lellis R, Delle Donne V, Piotti P. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg.* 1985;202(6):702–707.
81. Coombs N, Boyages J, French J, Ung O. Internal mammary sentinel nodes: ignore, irradiate or operate? *Eur J Cancer.* 2009;45:789-794.
82. Hindié E, Groheux D, Hennequin C, Zanotti-Fregonara P , Vercellino L, Berenger N, Toubert ME, Maylin C, Vilcoq JR, Espié M. Lymphoscintigraphy can select breast

cancer patients for internal mammary chain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4): 1081-1088.

83. Huang O, Wang L, Shen K, Lin H, Hu Z, Liu G, Wu J, Lu J, Shao Z, Han Q, Shen Z. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):379-387.

84. Zeng J, Xie H, Lu Y, Feng Z, Li F. Clinical implications of micrometastasis detection in internal mammary nodes of breast cancer patients. *Breast Care (Basel).* 2001;234(1): 79-84.

85. Leidenius M H, Krogerus L A, Toivonen T S, Leppänen E A, von Smitten K A. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(3):321-326.

86. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Fernández PL, Velasco M, Santamaría G, Ortín J, Duch J, Pons F. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(11):1283-1287.

87. Caudle AS, Yi M, Hoffman KE, Mittendorf EA, Babiera GV, Hwang RF, Meric-Bernstam F, Sahin AA, Hunt KK. Impact of identification of internal mammary sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(1):60–65.

88. Olson RA, Woods R, Speers C, Lau J, Lo A, Truong PT, Tyldesley S, Olivetto IA, Weir L. Does the intent to irradiate the internal mammary nodes impact survival in women with breast cancer? A population population-based analysis in British Columbia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(1):35-41.

89. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson, E, Boraas M, Torosian M, Goldstein L. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(4):883-894.
90. Valdés Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Jansen L, Muller SH, Rutgers EJT, Kooi MLK, Kroon BBR. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun.* 2001;22:579-586.
91. Wang CL, Eissa MJ, Rogers JV, Aravkin AY, Porter BA, Beatty JD. F-FDG PET/CT-positive internal mammary lymph nodes: pathologic correlation by ultrasound-guided fine-needle aspiration and assessment of associated risk factors. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(5):1138-1144.
92. Koolen BB, Valdés Olmos RA, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Rodenhuis S, Rutgers EJ, Elkhuisen PH. Pre-chemotherapy 18F-FDG PET/CT upstages nodal stage in stage II-III breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(2): 249-254.
93. Zhang YJ, Oh JL, Whitman GJ, Iyengar P, Yu TK, Tereffe W, Woodward WA, Perkins G, Buchholz TA, Strom EA. Clinically apparent internal mammary nodal metastasis in patients with advanced breast cancer: incidence and local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77(4):1113-1119.
94. Verma V, Vicini F, Tendulkar R, Khan A J, Wobb J, Edwards-Bennett S, Desai A, Shah Ch,. Role of Internal Mammary Node Radiation as a Part of Modern Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95(2):617–631.

95. Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. *Radiother Oncol.* 1995; 26(3):172-176.
96. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, Carrie C, Rouillet B, Suchaud JP, Teissier E, Lucardi A, Gerard JP, Belot A, Iwaz J, Ecochard R, Romestaing P. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(5):860-866.
97. Poortmans PS, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach B, Struikmans H, Collette L. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:317-327.
98. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-316.
99. Thorsen L B J, Berg M, Brodersen H J, Danø H, Jensen I, Overgaard J, Overgaard M, Pedersen A N, Zimmermann S J, Offersen B V. OC-0148: Improved survival with internal mammary node irradiation: a prospective study on 3,072 breast cancer patients. *Radiotherapy & Oncology.* 2014;111(Suppl 1):S57.
100. Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M, Zurrada S, Sacchini V, Gennari R, Vento A, Luini A, Veronesi U. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(9):924-928.

101. Byrd D, Dunnwald LK, Mankoff DA, Anderson BO, Moe RE, Yeung RS, Schubert EE, Eary JF. Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(3):234-240.
102. Kong A, Tereffe W, Hunt K, Yi M, Kang T, Weatherspoon K, Mittendorf E, Bedrosian I, Hwang R, Babiera G, Buchholz T, Meric-Bernstam F. Impact of internal mammary lymph node drainage identified by preoperative lymphoscintigraphy on outcomes in patients with stage I to III breast cancer. *Cancer.* 2012;118(24): 6287-6296.
103. Koo MY, Lee SK, Bae SY, Choi MY, Cho DH, Kim S, Lee JE, Nam SJ and Yang JH. Long-Term Outcome of Internal Mammary Lymph Node Detected by Lymphoscintigraphy in Early Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2012;15(1):98-104.
104. Saux LO, Ripamonti B, Bruyas A, Bonin O, Freyer G, Bonnefoy M, Falandry C. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015;10:157–174.
105. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3324-3330.
106. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur. J. Cancer.* 1999;35(9):1320–1325.

107. Heuts E M, van der Ent F W, Hulsewé K W, von Meyenfeldt M F, Voogd A C. Results of tailored treatment for breast cancer patients with internal mammary lymph node metastases. *Breast*. 2009;18(4):254–258.
108. Koyama T, Tamai K, Togashi K. Staging of carcinoma of the uterine cervix and endometrium. *Eur Radiol*. 2007;17:2009-2019.
109. Avisar E, Schuman S. Internal Mammary Nodes in Breast Cancer: A Review of the Literature and Practical Surgical Recommendations. *Global Journal of Breast Cancer Research*. 2015;3(2):33-41.
110. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM. Long-term risk of cardiovascular disease in 10- year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 365-375.
111. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, van Tienhoven G. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol*. 2010;49(1):24–34.
112. Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, Adamo A, Neumann A, Goffman J, Brenner HJ, Pfeffer MR. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2713-2718.
113. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a trend? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(5):997-1003.

114. Rubin P, Constine III LS, Fajardo LF, Phillips T L, Wasserman T L. EORTC Late Effects Working Group. Overview of late normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol.* 1995;35(1):9-10.

115. Vrana D, Gatek J, Lukesova L, Vazan T, Melichar B, Pospiskova M, Svach I. Omission of adjuvant radiation therapy in elderly patients with low risk breast cancer undergoing breast-conserving surgery - two center experience. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(4):461-464.

9. Seznam obrázků

Obrázek 1: Incidence zhoubných nádorů prsu (C 50) u žen v mezinárodním srovnání. 10	
Obrázek 2: Incidence a mortalita zhoubných nádorů prsu C50, ženy. 11	
Obrázek 3: Časový vývoj zastoupení klinických stádií zhoubných nádorů prsu C50, ženy. 11	
Obrázek 4: Spádové lymfatické oblasti prsu. 22	
Obrázek 5: Vnitřní mamární uzliny. 24	
Obrázek 6: Pravděpodobnost přežití bez známek nemoci (DFS) u pacientek s věkem < 60 let ve srovnání s pacientkami s věkem ≥ 60 let (celý soubor) 86	
Obrázek 7: Pravděpodobnost přežití bez známek nemoci (DFS) u pacientek s drenáží do vnitřních mamárních uzlin ve srovnání s pacientkami bez drenáže do vnitřních mamárních uzlin (celý soubor) 87	
Obrázek 8: Pravděpodobnost celkového přežití (OS) u pacientek s věkem < 60 let ve srovnání s pacientkami s věkem ≥ 60 let (celý soubor)..... 88	
Obrázek 9: Pravděpodobnost celkového přežití (OS) u pacientek s drenáží do vnitřních mamárních uzlin ve srovnání s pacientkami bez drenáže do vnitřních mamárních uzlin (celý soubor) 89	

10. Seznam tabulek

Tabulka 1: TNM klasifikace-karcinom prsu.....	18
Tabulka 2: Rozdělení do stadií-karcinom prsu.	19
Tabulka 3: Shrnutí rizikových faktorů asociovaných s drenáží do vnitřních mamárních uzlin a/nebo patologickou pozitivitou.	58
Tabulka 4: Parametry asociované s detekcí drenáže do vnitřních mamárních uzlin.	79
Tabulka 5: Charakteristika nádorů a pacientů jakožto rizikových faktorů pro drenáž do vnitřních mamárních uzlin (IMN).	82
Tabulka 6: Logistická regrese statisticky signifikantních prediktorů drenáže do vnitřních mamárních uzlin.....	83
Tabulka 7: Drenáž do vnitřních mamárních uzlin (IMN) jako rizikový faktor pro lokální a vzdálené recidivy a celkové přežití.	83
Tabulka 8: Rizikové faktory ve vztahu k celkovému přežití.	84
Tabulka 9: Rizikové faktory ve vztahu k recidivám onemocnění.....	85

11. Seznam zkratek

ABC-metoda řízeného dýchání (active breathing control)

ACOSOG-American College of Surgeons Oncology Group

ASR (W)- počet nově diagnostikovaných nádorů na 100 000 žen věkově standardizovaný na světový věkový standard

BCS-prs zachovný výkon (breast conserving surgery)

BRCA 1- breast cancer gene 1 (FANCS)

BRCA 2- breast cancer gene 2 (FANCD1)

CA15-3- karbohydrát antigen 15-3

CEA-karcinoembryonální antigen (carcinoembryonic antigen)

CI-interval spolehlivosti (confidence interval)

CK-cytokeratin

CT-výpočetní tomografie (computed tomography)

ČR-Česká republika

DCIS-duktální karcinom in situ (ductal carcinoma in situ)

EBC-časný karcinom prsu (early breast cancer)

DBCG-Danish Breast Cancer Cooperative group

DFS-přežití bez známek nemoci (disease-free survival)

DDFS-datum první vzdálené recidivy (date of first distant recurrence)

DMFS-celkové bezpříznakové přežití (Distant metastasis-free Survival)-(Čas od dosažení kompletní remise (CR) do relapsu onemocnění. Není možno stanovit u pacientů bez dosažení kompletní remise.)

EBCTCG-Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

ECOG-The Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC-European for Research and Treatment of Cancer

ER-estrogenové receptory

FDG-fluorodeoxyglukóza

FISH-fluorescence in situ hybridizace

FNOL-Fakultní nemocnice Olomouc

Gy-gray

HER2-receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 (human epidermal growth factor receptor 2)

H&E-hematoxylin a eosin

HR-hormonální receptory

HR-poměr rizika (hazard ratio)

IBCSG-the International Breast Cancer Study Group

IMN-vnitřní mamární uzliny (internal mammary node)

IMRT-radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiotherapy)

ITC-izolované nádorové buňky (isolated tumor cells)

Ki-67- bílkovina, která je přítomna jen v buňkách, které se dělí (proliferují). Při mikroskopickém vyšetření se mimo jiné hodnotí počet buněk, ve kterých je tato bílkovina a které se tedy dělí. Jedná se o proliferační index.

LCIS-lobulární karcinom in situ (lobular carcinoma in situ)

LRR-výskyt lokoregionální recidivy (locoregional recurrence rate)

M-vzdálené metastázy (TNM systém)

MFS- přežití bez známek metastáz (metastasis free survival)

MG-mamografie (mammography)

MIRROR-Micrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust or Rubbish

MR-magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)

mRNA-mediátorová ribonukleová kyselina (messenger ribonucleic acid)

N-stav spádových uzlin (TNM klasifikace)

NCI-National Cancer Institut

NNT-number needed to treat

NPI-Nottinghamský prognostický index

NSABP-National Surgical Breast and Bowel Project

OR-odds-ratio (poměr šancí)

OS-overal survival (celkové přežití)

OSNA – one-step nucleic acid amplification

P53-tumor supresorový gen

PET-pozitronová emisní tomografie (positron emission tomography)

PET CT-pozitronová emisní tomografie v kombinaci s CT

PR-progesteronové receptory

pTNM-patologický klasifikační systém nádorů (tumor, node, metastasis)

RMME-radikální modifikovaná mastektomie

RT-radioterapie

RT-PCR-polymerázové řetězcové reakce s reverzní transkripcí (reverse transcriptase-polymerase chain reaction)

RTG-rentgen

SLN-sentinelová uzlina (sentinel lymph node)

SLNB-biopsie sentinelové uzliny (sentinel lymph node biopsy)

SPECT-jednofotonová emisní výpočetní tomografie (single photon emission computed tomography)

T-nádor (TNM systém)

Tis-tumor in situ

TNBC-triple negativní karcinom prsu (triple negative breast cancer)

TNM-klasifikační systém nádorů (tumor, node, metastasis)

UZ-ultrazvuk (ultrasound)

WBRT-radioterapie celého prsu (whole breast radiotherapy)

ZN-zhoubný nádor

12. Seznam publikací autorky dizertace

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopisech s IF

Šrámek V., Melichar B., Indráková J., Študentová H., Kalábová H., Vrána D., **Lukešová L.**, Adam T., Hlídková E., Juranová J., Petrová P., Kujovská Krčmová L., Solichová D. Risk factors of atherosclerosis in patients with history of breast cancer
Pteridines, 2013; 24(3), 201-210. IF 0,963

Šrámek V., Melichar B., Studentová H., Kalábová H., Vrána D., **Lukešová L.**, Adam T., Hlídková E., Juranová J., Kujovská Krčmová L., Solichová D. Systemic immune response and peripheral blood cell count in patients with a history of breast cancer
Pteridines, 2013; 24(3), 211-217. IF 0,963

Gatek J, Vrana D, **Lukesova L**, Pospiskova M, Vazan P, Melichar B. Significance of resection margin as a risk factor for local control of early stage breast cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157(3):209-213. IF 1,661

Vrana D, Gatek J, **Lukesova L**, Vazan T, Melichar B, Pospiskova M and Svach I. Omission of adjuvant radiation therapy in elderly patients with low risk breast cancer undergoing breast-conserving surgery – two center experience. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014; 158(3): 461-464. IF 1,2

Lukesova L, Vrana D, Gatek J, Koranda P, Cwiertka K, Radova L, Melichar B, Prouzova Z, Sramek V and Svach I. Predictive parameters for internal mammary node drainage in patients with early breast cancer. *Tumori.* 2014; 100(3): 254-258. IF 1,269

Lukesova L, Vrana D, Svach I, Zlamalova N, Gatek J, Vlachová Z, Matzenauer M, Koranda P, Hruzova K, Tichy T, Melichar B. Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2016; 36(12):6641-6646. IF 1,895

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech bez IF

Vrána D, Cwiertka K, **Lukešová L**. Adjuvantní radioterapie karcinomu prsu s využitím active breathing control-moderate inspiration breath-hold-a case report. Klin Onkol. 2013; 26(2):143-146.

Vrána D, Cwiertka K, **Lukešová L**, Kalita O, Ehrmann J, Buřval S, Koranda P. Patient with Atypical Neurocytoma-Case Report. Klin Onkol.2013;26(5):362-364.

Přehledné /souborné publikace in extenso uveřejněné v časopise s IF.

Vrana D, Gatek J, Cwiertka K, **Lukesova L** and Koranda P. Internal mammary node management in breast cancer. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157(3):261-265. IF 1,661

Publikovaná abstrakta v časopisech s IF.

Vrana D, **Lukesova L**, Gatek J, Melichar B, Vlachova Z. Management of internal mammary nodes in early-stage breast cancer: response to comments by De Cicco et al. Tumori. 2016;102(1): e7. IF 1,269

Publikovaná abstrakta v časopisech bez IF.

Vrána D, Gatěk J, Cwiertka K, **Lukešová L**, Šrámek V. Jaká je optimální vzdálenost resekčního okraje v chirurgické léčbě karcinomu prsu po prs zachovném výkonu? XX. Jihočeské onkologické dny. Český Krumlov, Sborník přednášek diagnostika a léčba karcinomu prsu 2013; S 111.

Vrána D, Součková A, **Lukešová L**, Cwiertka K, Šrámek V, Švach I. Je drenáž do vnitřních mammárních uzlin v průběhu detekce sentinelové uzliny u časného karcinomu prsu negativním prognostickým faktorem? 2014 XXXVIII. brněnské onkologické dny a XXVIII. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Klin Onkol. 2014; 27 (Suppl 1): S 50.

Vlachová Z, Vrána D, Cwiertka K, Svozilová K, Matzenauer M, **Lukešová L**.
Brachyterapie rozsáhlého bazaliomu-kazuistika. 2015 XXXIX. brněnské onkologické
dny a XXIX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Klin Onkol. 2015; 28
(Suppl 1): S 85.

Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech.

Lukešová L; Vrána D; Cwiertka K. ACTIVE BREATHING CONTROL-MODERATE
INSPIRATION BREATH-HOLD-KAZUISTIKA ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE
PACIENTKY S KARCINOMEM PRSU. 2013 XXXVII. Brněnské onkologické dny a
XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brněnské onkologické
dny. Brno, 2013.

Lukešová L., Vrána D., Gatěk J., Melichar B., Švach I., Šrámek V. Možnosti
vynechání adjuvantní radioterapie u pacientek starších 70 let. XX. Jihočeské
onkologické dny. Český Krumlov, 2013.

Lukešová L, Vrána D, Vlachová Z, Cwiertka K, Melichar B, Součková A, Švach I.
Výskyt druhotných zhoubných nádorů u pacientek s časným karcinomem prsu léčených
v letech 2007-2012. 2015 XXXIX. brněnské onkologické dny a XXIX. konference pro
nelékařské zdravotnické pracovníky. Brněnské onkologické dny. Brno, 2015.

Lukešová L, Melichar B, Beneš P, Vrána D. Kazuistika pacienta s inoperabilním
neuroendokrinním tumorem pankreatu léčeným everolimem. 2015 XXXIX. brněnské
onkologické dny a XXIX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky.
Brněnské onkologické dny. Brno, 2015.

Ostatní publikace (např. v nerecenzovaných sbornících).

Lukesova L, Vrana D, Melichar B. Strategie a taktika léčby lokálně pokročilého
hormonálně dependentního karcinomu prsu. Farmakoterapie. 2013; 9(5):486-492.