

Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

PŘÍNOS CÍLENÉ AXILÁRNÍ DISEKCE U PACIENTŮ S KARCINOMEM PRSU

Disertační práce

MUDr. Monika Řezáčová

Olomouc 2026

Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

PŘÍNOS CÍLENÉ AXILÁRNÍ DISEKCE U PACIENTŮ S KARCINOMEM PRSU

Disertační práce

MUDr. Monika Řezáčová

Stupeň vzdělávání: doktorské studium

Název studijního programu: doktorský studijní program - chirurgie

Vedoucí práce: MUDr. Katherine Vomáčková, PhD

Olomouc 2026

Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

ZADÁNÍ DISERTAČNÍ PRÁCE

Akademický rok 2025/2026

Studentka:	MUDr. Monika Řezáčová
Číslo programu:	P0912D350024
Program:	doktorské studium
Specializace:	chirurgie
Téma práce:	Přínos cílené axilární disekce u pacientů s karcinomem prsu
Title:	Current advances of targeted axillary dissection in breast cancer patients
Vedoucí práce:	MUDr. Katherine Vomáčková, PhD

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem doktorskou práci vypracoval/a samostatně, že jsem řádně citoval/a všechny použité prameny a literaturu a že tato práce nebyla využita k získání stejného nebo jiného titulu nebo titulu neakademického. Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění, souhlasím se zveřejněním své doktorské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné databázi kvalifikačních prací Thesis.cz provozovaného Masarykovou univerzitou (Fakulta informatiky MU), a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Dále souhlasím, aby toutéž cestou byly zveřejněny posudky vedoucího a oponenta doktorské práce včetně záznamu o průběhu a výsledku obhajoby.

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování bych chtěla věnovat MUDr Katherine Vomáčkové, PhD. za vedení této doktorské práce, za její laskavý přístup a profesionální spolupráci.

ABSTRAKT

Chirurgická léčba rakoviny prsu, která metastazovala do lymfatických uzlin, byla historicky v rámci axily pouze kompletní axilární disekce. S rozvojem nových technik a poznatků se v několika posledních dekáдах od této praxe ustupuje. Je patrné, že v rámci axilárního managementu je možné využít méně invazivních přístupů při dosažení srovnatelných výsledků. Velkým mezníkem bylo zavedení sentinelové uzliny a v posledních letech cílené axilární disekce po neoadjuvantní terapii.

Pracoviště prsní chirurgie ve Fakultní nemocnici Olomouc začalo používat techniku cílené axilární disekce v roce 2019. Přestože od té doby změnilo způsob značení, tato technika je stále aktuální. Dle definice se používá metoda označení původně pozitivní nebo suspektní uzliny v kombinaci s odstraněním sentinelové uzliny.

V rámci této práce jsme se rozhodli nahlédnout do výsledků cílené axilární disekce a histopatologických nálezů, abychom určili, zda by bylo možné použít pouze značení uzlin nebo sentinelové uzliny, a tím více snížit zátěž pro pacienta i nemocnici.

Z našich nálezů vyplývá, že jsou nálezy velice podobné, a tudíž je zde potenciál do budoucna. Přestože jsme měli relativně malý vzorek, k totožným závěrům došly i jiné velké studie.

ABSTRACT

Surgical treatment of breast cancer which has already metastases to axillary lymph nodes, was in the past only axillary node clearance. This is becoming less frequent with the development of new techniques and new discoveries. In management of diseased axilla, it is obvious that we can have very similar results with less invasive approach. Big milestone was discovering sentinel lymph node biopsy technique and in recent years also targeted axillary dissection post neoadjuvant therapy.

Breast surgery department in University Hospital Olomouc has started to use targeted axillary dissection in 2019. Since then, they have changed a method of localisation, however the actual procedure is still being used. As per definition, the positive or suspicious lymph nodes are localised and removed in combination with sentinel lymph node biopsy.

As part of this dissertation, we have decided to look into results of targeted axillary dissection and the histopathological findings more closely to be able to determine if it would be possible to omit either of these techniques safely.

We can say that there is a definite potential for the future to explore this idea more as the results are promising. Although our sample is quite small, several other studies have been published with similar results.

OBSAH

1 ÚVOD	1
2 RAKOVINA PRSU	2
2.1 EPIDEMIOLOGIE	2
2.2 RIZIKOVÉ FAKTORY	2
2.2.1 Nemodifikovatelné rizikové faktory	3
2.2.1.1 Ženské pohlaví	3
2.2.1.2 Věk	4
2.2.1.3 Rodinná anamnéza	4
2.2.1.4 Genetické mutace	5
2.2.1.5 Rasa/etnicita	6
2.2.1.6 Těhotenství/kojení	6
2.2.1.7 Denzita prsní tkáně	6
2.2.1.8 Předěšlá diagnóza rakoviny prsu/nerakovinových změn	6
2.2.1.9 Ozáření prsní tkáně/hrudníku	7
2.2.2 Modifikovatelné rizikové faktory	7
2.2.2.1 Náhradní terapie hormonů	7
2.2.2.2 Fyzická aktivita	7
2.2.2.3 Nadváha/obezita	7
2.2.2.4 Kouření	8
2.2.2.5 Alkohol	8
2.2.2.6 Vystavení chemikáliím nebo lékům	8
2.2.2.7 Vysoce zpracované potraviny	8
2.3 HISTOLOGICKÁ KLASIFIKACE	9
2.3.1 Luminální typ rakoviny prsu	10
2.3.2 Her2 pozitivní nádory	10
2.3.3 Bazální nádory	11
2.3.4 Grading a genová assay	11
2.3.5 Biomarkery	12
2.3.5.1 Estrogenový receptor (ER)	12
2.3.5.2 Progesteronový receptor (PR)	12
2.3.5.3 Receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2 (Her2)	13
2.3.5.4 Antigen Ki-67	13
2.3.5.5 Mib1 (Ki-67 antibody)	13
2.3.5.6 E-Cadherin	13
2.3.5.7 Cirkulující cirkulární RNA (circRNAs)	14
2.3.5.8 TP53	14
2.3.5.9 MicroRNA	14
2.3.5.10 Tumor-Associated Macrophages	14
2.4 Strategie léčby	15
2.4.1 Chirurgické odstranění nádoru	15
2.4.2 Chemoterapie	18
2.4.3 Radioterapie	19

2.4.4 Hormonální/endokrinní terapie	20
2.4.5 Biologická léčba	20
3 AXILA	22
3.1 Anatomie axily	22
3.2 Historie operací axily	25
3.2.1 Sentinelová uzlina	25
3.2.2 Kompletní axilární disekce	27
3.2.3 Cílená axilární disekce (dále jen TAD – targeted axillary dissection)	28
3.3 Hlavní metody značení využity v rámci této studie	29
3.3.1 Uhlík	29
3.3.2 Zrno s radioaktivním jodem	30
3.4 Patologické hodnocení nálezu v uzlinách	31
3.5 Současný trend v managementu axily u pacientů s karcinomem mammy	32
3.5.1 Axilární výkony u pacientů s karcinomem mammy, kde léčba začíná chirurgickým výkonem	32
3.5.1.1 Pacienti s klinicky i obrazově negativní sentinelovou uzlinou	33
3.5.1.2 Pacienti s klinicky i obrazově negativní sentinelovou uzlinou, ale pozitivním nálezem	33
3.5.1.3 Pacienti s pozitivním nálezem v axile	33
3.5.2 Axilární výkony u pacientů s karcinomem mammy po NAT	34
3.5.2.1 Pacienti s klinicky i obrazově negativními uzlinami před i po NAT	34
3.5.2.2 Pacienti s pozitivním nálezem v axile před NAT, ale kompletní odpovědí po NAT	34
3.5.2.3 Pacienti s pozitivním nálezem v axile před NAT a reziduálním nálezem po NAT	34
4 METODOLOGIE	36
5 VÝSLEDKY	40
6 DISKUZE	67
6.1 Limitace	70
6.2 Prospekt	71
7 ZÁVĚR	72
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	i
PŘÍLOHA 1	xii

1 ÚVOD

Management axily u karcinomu mammy v případě její positivity a neoadjuvantní léčby prodělal za poslední desetiletí velký vývoj. Nové studie jsou publikovány každý rok a celková tendence je k de-eskalování chirurgického zákroku v axile. Celková axilární disekce, která byla v minulosti standardní součástí operace karcinomu mammy pomalu mizí a je nahrazována neoadjuvantní léčbou, minimálním chirurgickým výkonem v axile a případně radioterapií.

Velkou změnu s sebou přinesl koncept sentinelové uzliny, který sám o sobě změnil vnímání axily a operace v ní. Přestože byl tento koncept představen původně pro klinicky negativní nálezy v axile, je nyní možné jej využívat i u pacientů po neoadjuvantní terapii.

Dalším velkým mezníkem bylo zavedení značení patologických nálezů, jako například zrn s radioaktivním jódem, magnetických zrn nebo radiofrekvenčních tagů. Tyto umožnily značení nejen v rámci prsu, ale také v axile. Byl vytvořen koncept cílené axilární disekce.

S ohledem na současné trendy a publikované studie jsme se rozhodli provést vlastní retrospektivní studii, která by zhodnotila, zda by bylo možné ještě více eliminovat cílenou axilární disekci. Ta je v současné době definována jako kombinace odstranění značené uzliny a uzliny sentinelové. Pokud by bylo možné prokázat, že jsme schopni podat adekvátní informace o stádiu choroby odstraněním pouze značené nebo pouze sentinelové uzliny, došlo by k ještě větší eliminaci chirurgického zákroku v axile, a navíc ke značné úspoře peněz.

Jelikož se tato metoda používá na našem pracovišti pouze od roku 2019 bylo jasné, že bude vzorek relativně malý. Proto jsme se rozhodli porovnat data s jinými již zveřejněnými studiemi.

2 RAKOVINA PRSU

Rakovina prsu je jedním z nejčastěji diagnostikovaných nádorů a pátou nejčastější příčinou úmrtí na rakovinu s odhadovaným počtem 2,3 milionů nových případů ročně (dle GLOBOCAN dat 2020). V roce 2022 byla rakovina prsu zodpovědná za 670 000 úmrtí. [1] Úmrtí spojená s rakovinou prsu jsou více přítomna v rozvojových zemích jako je západní Afrika, Mikronésie či Polynésie ve srovnání se zeměmi rozvinutými. Toto je částečně způsobeno preventivními programy a screeningem v daných zemích, které umožňují efektivní odhalení a léčbu časných stádií rakoviny. V současné době je za přípravu celosvětových protokolů a doporučení zodpovědná Breast Health Global Initiative (BHGI). [2]

2.1 Epidemiologie

Dle dat Světové zdravotnické organizace (dále jen WHO) je rakovina prsu celosvětově nejčastěji diagnostikovanou rakovinou u žen, s 2,26 milionů nových případů v roce 2020 v 157 ze 185 monitorovaných zemí. [3] Rakovina prsu se u mužů vyskytuje v mnohem menším měřítku a z celkového počtu případů pokrývá pouze 0,5-1 %.

Přestože se jedná o globální data, při bližším zkoumání je velmi patrný rozdíl mezi 5-letým přežitím u lokálního, případně regionálního nálezu v rozvinutých zemích (89,6 % a 75,4 %), a v rozvojových zemích (76,3 % a 47,4 %). [4]

Incidence a počet úmrtí se za poslední tři dekády zvýšil alespoň dvojnásobně, v některých zemích i více. [5] Jedním z důvodů je zavedení screeningových programů, které svou funkcí zvyšují incidenci, neboť umožňují brzké odhalení časných stádií. Nicméně v zemích s nízkým socioekonomickým statusem má na daná čísla, převážně zvyšování počtu úmrtí, velký vliv přejímání západního stylu života v kontextu původních zdravotnických systémů a možností.

2.2 Rizikové faktory

Rizikové faktory vzniku rakoviny prsu je možné rozdělit na faktory modifikovatelné a nemodifikovatelné. Jejich základní přehled je uveden v následující tabulce a další informace budou rozebrány v následujícím textu.

Nemodifikovatelné rizikové faktory	Ženské pohlaví
	Věk
	Rodinná anamnéza
	Genetické mutace
	Rasa/etnicita
	Těhotenství a kojení
	Menstruace a menopauza
	Denzita prsní tkáně
	Předešlá diagnóza rakoviny prsu/nerakovinových změn
	Ozáření prsní tkáně/hrudníku
Modifikovatelné rizikové faktory	Náhradní terapie hormony (HRT)
	Fyzická aktivita
	Nadváha/obezita
	Kouření
	Alkohol
	Vystavení chemikáliím nebo lékům
	Vysoce zpracované potraviny

Tab 1. Rizikové faktory vzniku rakoviny prsu

2.2.1 Nemodifikovatelné rizikové faktory

2.2.1.1 Ženské pohlaví

Ženské pohlaví při narození nebo vystavení ženským pohlavním hormonům (ať endogenním nebo exogenním) je největším rizikovým faktorem z hlediska vzniku rakoviny prsu. Tato skutečnost je reflektována i při porovnání výskytu rakoviny prsu u žen a u mužů. V

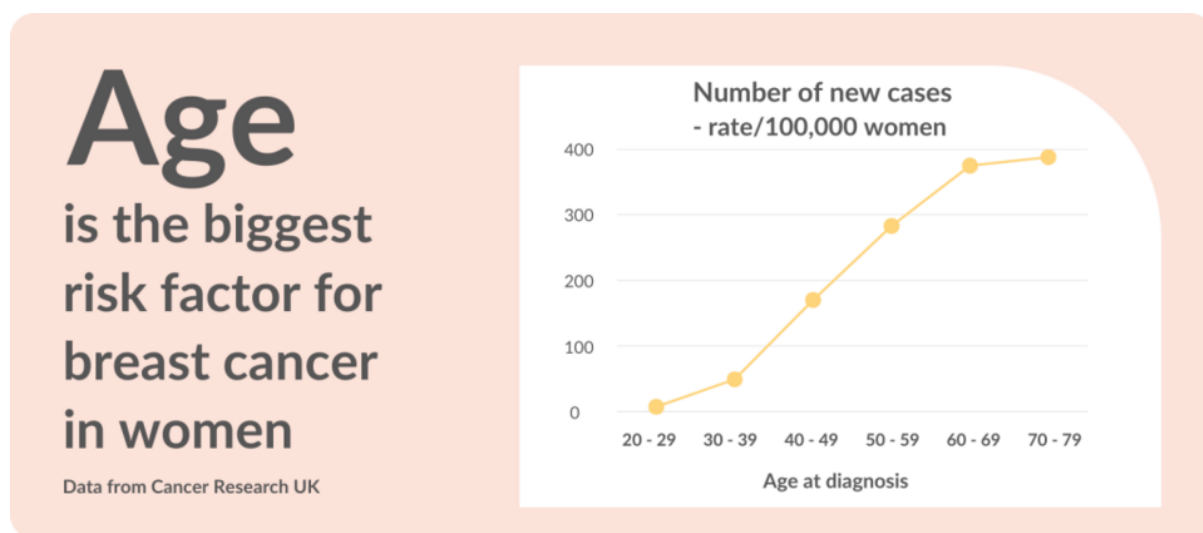
rámci této práce budeme používat termín muž/žena jakožto pohlaví přiřazené při narození bez hormonální změny v pozdějším věku.

Množství volně cirkulujících estrogenů a androgenů v krvi zvyšuje riziko výskytu rakoviny prsu. [6]

U mužů se rakovina často vyskytuje v souvislosti s genetickou zátěží v rodině nebo s dalšími přidruženými rizikovými faktory.

2.2.1.2 Věk

Věk je druhým největším rizikovým faktorem vzniku rakoviny prsu a pokud vezmeme v úvahu pouze ženskou populaci, pak je faktorem největším. V současné době je okolo 80 % pacientů diagnostikováno ve věku nad 50 let, více než 40 % pak nad 65 let. [7] Riziko rakoviny prsu se s věkem zvyšuje, a to v přibližně následujícím trendu – riziko 1,5 % ve 40, 3 % v 50 a více než 4 % ve věku 70 let. [8] Vztah věku a nových diagnóz je názorně demonstrován v následujícím grafu, který jsem převzala z dat národního institutu pro zdraví a výzkum.



Graf 1. Vztah věku a výskytu nových případů rakoviny prsu u žen

2.2.1.3 Rodinná anamnéza

Rodinná anamnéza rakoviny prsu je významným rizikovým faktorem. U pacientů s diagnostikovanou rakovinou prsu se ve 13-19 % případů vyskytuje příbuzný v 1. stupni příbuzenství s diagnózou rakoviny prsu. [9] Kromě samotného počtu příbuzných s rakovinou je velmi důležitý i věk v době diagnózy. Celkově je v rodinách s pozitivní rodinnou anamnézou vyšší riziko výskytu rakoviny prsu. To je dáno jednak podobnými environmentálními faktory,

ale v případě přidružených nádorů vaječníků, či jiných malignit i genetickými mutacemi (viz dále).

2.2.1.4 Genetické mutace

Mnoho genetických mutací zvyšuje riziko výskytu rakoviny prsu. Mezi dva nejznámější a nejlépe prozkoumané geny patří BRCA 1 a BRCA 2. Mutace těchto genů jsou spojeny primárně s výskytem rakoviny prsu a dědí se převážně autosomálně dominantně, nicméně existují důkazy i o sporadických mutacích. Vyjma zvýšeného rizika rakoviny prsu se jejich mutace podílejí i na zvýšeném riziku rakoviny vaječníků.[10]

Mezi další geny s vysokou penetrací se řadí TP53, CDH1, PTEN, a STK11.[11] Jejich mutace se podílejí nejen na zvýšeném výskytu rakoviny prsu, ale i zvýšeném výskytu rakoviny vaječníků.[12]

Přehled genů se stupněm rizika je uveden v následující tabulce.

	GEN	ZVÝŠENÉ RIZIKO RAKOVINY/JINÉ CHOROBY
VYSOKÉ RIZIKO	BRCA1	prs, ovária, slinivka, Fanconiho anémie
	BRCA2	prs, ovária, slinivka, prostata, vejcovody, žlučový systém, melanom, Fanconiho anémie, glioblastom, medulloblastom, Wilmsův tumor
	TP53	prs, kolorektum, hepatocelulární karcinom, slinivka, nasopharynx, Li-Fraumeniho syndrom, osteosarkom, kůra nadledvin
	CDH1	prs, ovária, endometrium, žaludek, prostata
	PTEN	prs, prostata, syndrom Cowden 1, syndrom Lhermitte-Duclos
	STK11	prs, slinivka, varlata, melanom, Peutz-Jeghersův syndrom
STŘEDNÍ RIZIKO	ATM	prs, lymfom, T-cell leukémie, ataxia teleangiectázie
	PLAB2	prs, slinivka, Fanconiho anémie
	BRIP1	prs, Fanconiho anémie
	CHECK2	prs, Li-Fraumeniho syndrom, prostata, osteosarkom

Tab 2. Přehled genů, jejichž mutace zvyšují riziko vzniku rakoviny prsu

2.2.1.5 Rasa/etnicita

Vztah rasy/etnicity není ještě plně prozkoumán. Z dostupných dat je patrné, že nejvyšší incidence je u bílých žen (bez hispánského původu). Naopak úmrtnost na rakovinu prsu je nejvyšší ve skupině žen afroamerického původu. Tato skupina má kromě vysoké úmrtnosti i nižší celkové přežití. [13]

2.2.1.6 Těhotenství/kojení

Mnohé studie prokázaly, že vystavení estrogenům (ať již endogenním nebo exogenním) zvyšuje riziko výskytu rakoviny prsu. Z toho důvodu jsou těhotenství, kojení, menarche a menopauza s jejich délkou důležitým ukazatelem. První těhotenství v termínu, především v mladším věku (20-25 let) a celkový počet těhotenství výrazně snižují riziko rakoviny prsu. Kromě toho těhotenství samotné působí protektivně proti rakovině prsu. Toto bylo ovšem prokázáno pouze u těhotenství trvajících alespoň 34 týdnů. [14]

Preeklampsie také snižuje riziko rakoviny prsu. [15] Dysregulace hormonů během preeklampsie vede ke zvýšené hladině progesteronu a snížené hladině estrogenů (společně s dalšími hormony jako insulin, kortizol, ILGF1, HCG, a jiné), což má protektivní vliv proti karcinogenezi v prsní tkáni. Podobný efekt má také kojení.

Naopak brzký nástup menarche a pozdní menopauza jsou považovány za faktory rizikové, neboť dochází k prodloužení doby, po kterou je tělo vystaveno zvýšené hladině estrogenů. [16] Navíc je brzká menarche spojena s horší prognózou v případě diagnózy. Naproti tomu časná/předčasná menopauza je faktorem snižující riziko rakoviny prsu.

2.2.1.7 Denzita prsní tkáně

Denzita prsní tkáně je proměnná během života. Nicméně klinická praxe ukazuje, že vyšší denzita je spojena se zvýšeným rizikem rakoviny prsu, a to platí pro pre- i postmenopauzální období. Všeobecně je větší prsní denzita spojována s mladším věkem, těhotenstvím či kojením, ale také s užíváním náhradní terapie hormonů (HRT). [17] Sledování denzity tkáně je jedna z metod, která má slibné vyhlídky do budoucna, a to i v rámci screeningů. [18]

2.2.1.8 Předešlá diagnóza rakoviny prsu/nerakovinových změn

Osobní anamnéza rakoviny prsu je sama o sobě rizikovým faktorem pro novou diagnózu. I jiné proliferativní a neproliferativní léze (atypická hyperplázie, carcinoma in situ a

jiné) zvyšují významně riziko rakoviny. [19] Společně s rodinnou anamnézou je tato historie nejvýznamnější v rámci rizik.

2.2.1.9 Ozáření prsní tkáně/hrudníku

Riziko rakoviny spojené s předchozím ozářením je velice individuální a je určeno především věkem v době ozáření (ozáření před 30. rokem věku výrazně zvyšuje riziko). Toto je patrné u pacientů, kteří byli léčeni ozářením hrudníku/celého těla v mladém věku v rámci léčby lymfomu. [20] Riziko ozáření ve spojení s rodinnou anamnézou výrazně zvyšuje možný rozvoj rakoviny. Na druhou stranu, Bartelink prokázal, že ozáření nádorového lože dávkou 16 Gy v kombinaci se standardní radioterapií snižuje riziko místní rekurence. [21]

2.2.2 Modifikovatelné rizikové faktory

2.2.2.1 Náhradní terapie hormony (hormon replacement therapy, dále jen HRT)

Téma HRT je velmi diskutovatelné a nadále zůstává kontroverzním. Přestože má HRT své místo po totální hysterektomii nebo pro zvládání symptomů menopauzy, všeobecné doporučení je přerušit léčbu po 5-7 letech nebo okolo 60. roku života. Je prokázáno, že dlouhodobé užívání HRT nebo její užívání v pokročilém věku zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu. [22]

2.2.2.2 Fyzická aktivita

Přestože konkrétní mechanismus protektivního působení fyzické aktivity nebyl ještě prokázán, Chen ve své práci uvedl, že i u žen s rodinnou anamnézou rakoviny prsu, měly fyzicky aktivní pacientky snížené riziko výskytu rakoviny v postmenopauzálním období. [23] Na druhou stranu Thune popisuje tento efekt více u premenopauzálních žen.

Fyzická aktivita je jednoznačným protektivním faktorem u obou skupin. Teorie o tom, proč tomu tak je, popisují snižování vlivu endogenních pohlavních hormonů na tkáň během fyzické aktivity, změnu imunitních reakcí či hladiny IGF1.

2.2.10 Nadváha/obezita

Obezita je spojena se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny prsu u postmenopauzálních žen. Nicméně bez ohledu na menopauzální status, obezita zvyšuje riziko komplikací a má horší výsledky léčby. [24] Vědci také zjistili, že je obezita spojována s agresivnějšími druhy nádoru a metastázami do uzlin. S největší pravděpodobností jde o efekt tělesného tuku na zánětlivé

reakce a množství cirkulujících hormonů. BMI nad 25 je spojováno s horší klinickou prognózou. [25] Toto je ovšem multifaktoriální a část může prezentovat reakci na léčbu a přidružená rizika spojená s nadváhou či obezitou.

2.2.11 Kouření

Karcinogeny obsažené v tabáku jsou transportovány do prsní tkáně, kde výrazně ovlivňují potenciální mutace především u onkogenů a tumor supresorových genů jako TP53. Proto je nebezpečné nejen aktivní, ale i pasivní kouření. [26]

2.2.12 Alkohol

Již bylo prokázáno, že nadměrné užívání alkoholu vede ke zvýšenému riziku vzniku rakoviny gastrointestinálního traktu, nicméně se v posledních letech objevily důkazy o efektu alkoholu na vznik rakoviny prsu. Alkohol zvyšuje hladinu estrogenů a takto vzniklé výchyly v hladinách hormonů mohou vést ke kancerogenezi. [27] Mimo to, alkohol způsobuje zvýšení podílu tělesného tuku a tím dále riziko zvyšuje. Jiné teorie hovoří o možnosti přímé kancerogeneze alkoholových metabolitů.

2.2.13 Vystavení chemikáliím nebo lékům

Opakované vystavování chemikáliím je velkým rizikovým faktorem, jelikož způsobuje epigenetické transformace. Mezi nejznámější patří dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) a polychlorovaný biphenyl (PCB), které dokáží ovlivňovat vývoj mléčné žlázy. Nicméně i jiné chemikálie jsou zkoumány ve vztahu ke vzniku rakoviny prsu.

Léky užívané v době těhotenství, jako například diethylstilbestrol, [28] prokázaly zvýšené riziko rakoviny prsu nejen u těhotné, ale i u plodu. Toto riziko se zvyšuje se zvyšující se dávkou a věkem pacientky.

Některé studie prokázaly souvislost zvýšeného výskytu rakoviny prsu s tricyklickými antidepresivy (paroxetim) a selektivními inhibitory serotoninu. [29] Lawlor ukázal podobnou spojitost i při dlouhodobém užívání antibiotik [30] a Friedman u tetracyklinů. [31]

2.2.14 Vysoce zpracované potraviny

Podle WHO bylo vysoce průmyslově zpracované maso klasifikováno jako karcinogen skupiny 1, který může způsobovat nejen rakovinu gastrointestinálního traktu, ale i rakovinu prsu.[32] Podobné nálezy se pak objevily i u zvýšeného příjmu nasycených tuků. Konzumace vysoce zpracovaných potravin zvyšuje riziko obezity a s tím i riziko rakoviny prsu.

2.3 Histologická klasifikace

Invazivní rakovina prsu zahrnuje široké spektrum nádorů, které mají rozličnou klinickou prezentaci, chování a morfologii. WHO rozlišuje nejméně 18 různých histologických druhů nádorů. [33] Jejich výčet je uveden v následujícím seznamu:

- Blíže nespecifikovaný typ (NST – no special type)
- Invazivní lobulární karcinom
- Tubulární karcinom
- Cribriformní karcinom
- Karcinom s medulárními znaky
- Metaplastický karcinom
- Karcinom s apokrinními znaky
- Adenoidní cystický karcinom
- Mucoepidermoidní karcinom
- Polymorfni adenokarcinom
- Mucinózní karcinom a karcinom z prstenčitých buněk
- Karcinom s neuroendokrinními znaky
- Invazivní papilární karcinom
- Invazivní mikropapilární karcinom
- Sekretorní karcinom
- Oncocytický karcinom
- Sebaceózní karcinom
- Karcinom bohatý na tuky (lipid-rich carcinoma)
- Karcinom buněk bohatých na glykogen (glycogen-rich clear cell carcinoma)
- Karcinom acinárních buněk

Nejčastěji se vyskytujícím nádorem je nádor blíže nespecifikovaného typu (dříve též invazivní duktální karcinom), který se vyskytuje ve 40-80 % případů. Jeho jméno v klasifikaci bylo pozměněno, protože jeho charakteristikou je, že jej není možné zařadit do žádné specifické kategorie.

Naprosto samostatně od histologické klasifikace pak stojí klasifikace molekulární, která rozděluje nádory do skupin dle exprese mRNA. V roce 2000 Perou rozdělil rakovinu prsu na 4 molekulární subtypy (dle microarray exprese genu) na lumenální, Her2 pozitivní, bazální a podobné normální prsní tkáni. Později byla skupina lumenálních rozdělena na 2 podskupiny, A

a B. Poslední skupina, tedy skupina podobná normální prsní tkáni byla nakonec eliminována, jelikož se zřejmě jednalo o kontaminaci vzorků zdravou tkání. [34]

V roce 2009 Parker vyvinul postup stanovení 50 genových subtypů (PAM50), na jehož základě je založeno testování Prosigna®. Prosigna kombinuje nejen výsledky testů, ale také klinické informace o nádoru u postmenopauzálních žen a je používáno ve spoustě zemí světa jako indikátor adjuvantní chemoterapie. [35]

2.3.1 Luminální typ rakoviny prsu

Luminální typ rakoviny prsu je v západních zemích nejčastější, a to v téměř 70 % případů. Tento typ je estrogen receptor (dále jen ER) pozitivní a většinou se vyskytuje jako blíže nespecifikovaný typ, nicméně byla popsána i přeměna do specifických typů. Dle dvou biologických procesů, regulace proliferační a luminální dráhy, je možné jej rozdělit na subtyp A a subtyp B. [36]

Pro luminální tumory A je charakteristická přítomnost ER a/nebo progesteronového receptoru (dále jen PR) a nepřítomnost receptoru lidského epidermální růstového faktoru 2 (dále jen Her2). V tomto subtypu ER transkripční faktory aktivují geny, jejichž exprese se projevuje v luminálním epitelu mamárních duktů. Zároveň mají nízkou expresi genů buněčné proliferace. Klinicky toto vede k tumoru nízkého gradingu, které rostou pomalu a mají nejlepší prognózu.

Naproti tomu, luminální tumory B jsou vyššího gradingu a mají horší prognózu. Jsou ER pozitivní a mohou být PR negativní a/nebo Her2 pozitivní. Navíc mají zvýšenou expresi genů proliferace.

2.3.2 Her2 pozitivní nádory

Tyto nádory zahrnují 10–15 % případů rakoviny prsu. Je pro ně charakteristická vysoká exprese Her2 za nepřítomnosti ER a PR. Tyto nádory produkují primárně geny proliferace a podporují mutagenézi. [37] Z tohoto důvodu rostou rychleji než luminální typy a v době před objevením anti-Her2 terapie měly i výrazně horší prognózu.

2.3.3 Bazální nádory

Známé též jako triple negativní, tvoří skupinu nádorů, která je ER, PR a Her2 negativní. Tato skupina zahrnuje asi 20 % případů a vyskytuje se hojně u žen mladších 40 let a žen afro-amerického původu. Většina nádorů vycházející z mutace genu BRCA1 (až 80 %) je triple negativní, na druhou stranu pouze 11–16 % všech triple negativních nádorů nese mutaci genu BRCA1 nebo BRCA2.[38] Přestože je nomenklatura bazální a triple negative nádorů často považována za zaměnitelnou, ve skutečnosti ne všechny triple negativní nádory mají bazální charakteristiku. Existuje dělení na další histologické subtypy, které je ovšem rezervované pro pathology a v běžné praxi se tolik nevyužívá.

V poslední době se pak vyčlenila skupina tzv. Claudin-low tumory. Tyto jsou převážně ER negativní, PR negativní a Her2 negativní. Mají nízkou expresi genů pro buněčnou adhezi včetně claudinu a E-cadherinu, na druhou stranu ale mají vysokou expresi genů pro epiteliální mezenchymální tranzici. Mimo jiné mají také vysoký stupeň infiltrace imunitních a stromálních buněk. [39] Tato nová skupina ještě není hojně používána, a proto budeme v rámci této práce používat členění bez ní.

Přehled typů [40] je uveden v následující tabulce a jednotlivé biomarkery budou vysvětleny dále.

SUBTYP	ER	PR	HER2	Ki67
Luminal A	+	+/-	-	<14 %
Luminal B	+	+/-	+/-	≥14 %
Her2+	-	-	+	≥14 %
Bazální	-	-	-	≥14 %

Tab 3. Přehled molekulárních subtypů rakoviny prsu

2.3.4 Grading a genová assay

Patologické zhodnocení a genetické testování se stalo nedílnou součástí klinického hodnocení a určování terapie. Velice často patologové využívají tzv. Nottingham grading systém, u kterého rozhoduje určení následujících faktorů:

- Formace tubulů
- Počet mitóz
- Variabilita, velikost a tvar jadérek

Konečné hodnocení pak ukáže grade 1 (dobře diferencovaný, skóre 3-5) až grade 3 (nediferencovaný, skóre 8-9). [41]

Kromě gradingu a biomarkerů je možné využít i genové assay. V USA se používá systém 21-genové assay, známé pod názvem Oncotype DX ®. Ta využívá zpětnou transkripci a polymerázovou řetězovou reakci a je vhodná pro pacienty s ER a/nebo PR pozitivním a Her2 negativním nádorem. Výsledkem je tzv. recurrence score (skóre rekurence), které se dá využít k plánování adjuvantní terapie. Skóre méně než 11 je spojeno s vynikající prognózou, disease free survival u 98,6 % pacientů přežívajících 6,9 let s použitím pouze endokrinní terapie. Přestože je tento systém registrován v USA, je schválen k užití v 90 zemích světa, včetně České republiky, a v rámci Evropy doporučován Evropskou onkologickou společností (ESMO) a St Gallen. [42]

Klasifikací a prognostických nástrojů byla v historii vymyslena řada a jejich výčet není předmětem této práce.

2.3.5 Biomarkery

2.3.5.1 Estrogenový receptor (ER)

Estrogenový receptor patří mezi významné prognostické faktory, jelikož je přítomen u 70–75 % případů invazivních karcinomů mammy. Současná klinická praxe ukazuje, že je důležité tyto receptory zkoumat nejen na primárních invazivních nálezech, ale i na případné rekurenci. [43] Jelikož se exprese může změnit, je toto doporučováno jako hlavní determinant endokrinní terapie a prediktor odpovědi na ni. Pacienti se silně pozitivní expresí ER mají celkově lepší klinický výstup.

2.3.5.2 Progesteronový receptor (PR)

Expres PR je často spojena s expresí ER (PR je silně pozitivní u více než 50 % pacientů s ER pozitivním nádorem). Na druhou stranu je velice vzácné najít nádory silně PR pozitivní a ER negativní. Dle dat, která máme k dispozici, je vyšší exprese PR pozitivním faktorem v rámci celkového přežití, období bez návratu nemoci či selhání léčby. [44] Použití PR jako samostatného prediktivního faktoru ovšem zůstává kontroverzní.

2.3.5.3 Receptor lidského epidermální růstového faktoru 2 (Her2)

Exprese Her2 se objevuje asi u 15–25 % případů rakoviny prsu a výrazně zvyšuje riziko metastáz či rekurence (z 50 % na více než 80 %).[45] Současné výzkumy také ukazují potenciál určení sérové hladiny Her2, která by se mohla uplatnit v rámci časně detekce rekurence.[46] Amplifikace Her2 vede k aktivaci pro-onkogenické signální dráhy, což má za následek nekontrolovatelné dělení buněk. Toto je jedním z důvodů, proč je nadměrná aktivace Her2 spojována s horší prognózou a kratší dobou bez návratu nemoci (disease free survival).

2.3.5.4 Antigen Ki-67

Protein Ki-67 je buněčným markerem proliferace a jeho proliferační index je dobrým obrazem dělení rakovinných buněk, zejména u rakoviny prsu. Proliferační index nejen odpovídá agresivitě nádoru, ale je také dobrým ukazatelem odpovědi na léčbu a dobu k rekurenci. [47] Přestože má Ki-67 velký potenciál, konečná čísla jsou limitována schopností analyzovat imunohistochemický obraz, což by mělo být bráno v úvahu při rozhodování o léčbě. Objevily se studie, které poukázaly na možnosti Ki-67 jako predikčního markeru, nicméně těchto je stále minimum a mají množství nedostatků.

2.3.5.5 Mib1 (Ki-67 antibody)

Mib1 je protilátka proti Ki-67. Je možné použít její proliferační index podobně jako u Ki-67. Pokles exprese Mib1 a Ki-67 je výborným markerem odpovědi na neoadjuvantní léčbu. Vysoké hodnoty Mib1 byly zaznamenány u pacientů s mutací p53.[48] Ukazuje se, že využití Mib1 může dobře sloužit u malých vzorků tkáně, např. z biopsií, kde není dostatek materiálu pro určení standardního mitotického indexu.

2.3.5.6 E-Cadherin

E-cadherin je protein epiteliální-mezenchymální transformace a ztráta jeho exprese vede k postupné změně na mezenchymální fenotyp, což zvyšuje riziko výskytu metastáz. Nízké nebo zcela vymizelé hladiny E-cadherinu se dají využít ke stanovení subtypu rakoviny prsu. Bylo prokázáno, že nízké hladiny E-cadherinu jsou spojovány s vyšším výskytem metastáz do lymfatických uzlin.[49]

2.3.5.7 Cirkulující cirkulární RNA (circRNAs)

CircRNA patří do skupiny nekódující RNA, která je spojována s apoptózou, zvýšenou proliferací a zvýšeným metastatickým potenciálem. Vyskytuje se mnoho druhů, z nichž některé jsou spojovány se specifickými druhy rakoviny prsu, jako např. s triple negativní (circFBXW7). Kromě specifických circRNA je významné i stanovení interakce s microRNA.[50] Studie těchto interakcí jsou ovšem stále ve stádiu výzkumu.

2.3.5.8 TP53

Mutace, které vedou ke ztrátě funkce genu TP53, byly prokázány u velkého množství tumorů, např. osteosarkomů, leukémie, nádorů mozku, nádorů kůry nadledvin a nádorů prsu. Tento gen používá usměrňování buněčného stresu pro správné fungování buněčné homeostázy a čtení genomu. U rakoviny prsu je 80 % všech TP53 mutací ve skupině triple negativních tumorů a pouze 10 % u lumenálních A. [51]

2.3.5.9 MicroRNA

MicroRNAs (miRNA) jsou jednou z velkých skupin nekódujících RNA molekul, které ovlivňují nepřeberné množství drah od vývoje, progresu a odpovědi tumoru na terapii. Nadměrná exprese miRNA-210 se objevuje u triple negativních nádorů prsu a je spojována se zvýšenou invazivitou a proliferací. Navíc negativně ovlivňuje expresi genu PTEN.

Na opačné straně spektra se vyskytuje miRNA-145, která působí protinádorově inhibicí migrace a proliferace buněk rakoviny prsu (regulací TGF- β 1). Proto se u rakoviny prsu nalézá snížená exprese miRNA-145. [52]

2.3.5.10 Tumor-Associated Macrophages

Dle fenotypů se dají makrofágy rozdělit do dvou kategorií, M1 (vylučují IL-12 a TNF) a M2 (produkují cytokiny, včetně IL-10, antagonistu II receptoru IL-1 receptor a návnada receptoru IL-1). Z těchto důvodů jsou makrofágy s M1 fenotypem spojovány s lepším průběhem nemoci, zatímco ty s M2 fenotypem s horším průběhem. To je s největší pravděpodobností zapříčiněno imunosupresí, usnadnění angiogeneze, proliferace a invaze nádorových buněk. V literatuře jsou také popisovány makrofágy spojené s nádorem (tumor-associated macrophages, TAMs), které mají úzký vztah M2 makrofágům. Dle metaanalýzy publikované Zhaem je vysoká koncentrace TAMs spojena s celkovým přežitím bez návratu nemoci. [53]

M1 makrofágy jsou též spojovány s lepším přežitím, zejména pak u pacientů, kteří jsou Her2 pozitivní. [54]

Všechny tyto studie jsou všeobecně limitované, ale ukazují potenciál výzkumu do budoucna.

Jako jiné markery pro nádory obecně se dají použít modely založené na zánětlivé odpovědi organismu. Ukázalo se, že je možné posuzovat poměr neutrofilů k leukocytům (neutrophils-to-leucocytes ratio, NLR), lymfocytů k monocytům (lymphocytes-to-monocytes ratio, LMR) a destiček k lymfocytům (platelets to lymphocytes ratio, PLR). Studie zaměřující se na tyto poměry stále probíhají a jejich výsledky jsou odbornou komunitou napjatě očekávány.

2.4 Strategie léčby rakoviny prsu

Léčba rakoviny prsu je multifaktoriální a skládá se v závislosti na typu nádoru a jeho pokročilosti z chirurgického odstranění, chemoterapie, radioterapie a endokrinní terapie nebo nejčastěji z jejich kombinací.

1.4.1 Chirurgické odstranění nádoru

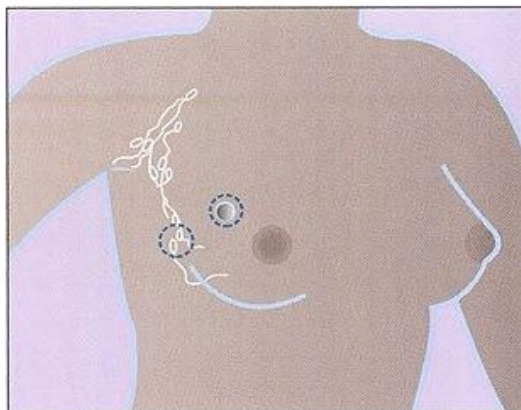
Operační zásahy na prsu jsou zásadně dvojího druhu – prs zachovávající výkony nebo mastektomie. V minulosti byla vysoce preferována radikálnost. Současné studie ale ukazují, že kombinace prs zachovávajícího výkonu a radioterapie má nejlepší výsledky nejen z hlediska prognózy, přežití a rekurence, ale i kvality života po operaci. Přestože se změnila nomenklatura a z minulosti používané termíny lumpektomie či částečná mastektomie byly nahrazeny termínem prs zachovávající výkony, princip je stále stejný – odstranění nádoru s okrajem normální tkáně. Tento vzorek je poté označen dle své původní polohy ve tkáni, aby napomohl dalšímu směřování terapie.

Breast Conserving Surgery

Lumpectomy:

The surgeon removes the breast cancer and some normal tissue around it (in order to get **clear margins**).

This procedure usually results in removing all the cancer, while leaving you with a breast

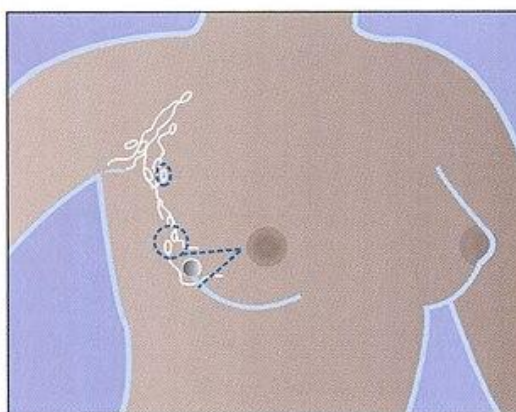


that looks much the same as it did before surgery. Usually, the surgeon also takes out some of the lymph nodes under the arm to find out if the cancer has spread. Women who have lumpectomies almost always have radiation therapy as well. Radiation therapy is used to destroy any cancer cells that may not have been removed by surgery.

(See page 35.)

Partial or segmental mastectomy:

Depending on the size and location of the cancer, this surgery can conserve much of the breast. The surgeon removes the cancer, some of the breast tissue, the



lining over the chest muscles below the tumor, and usually some of the lymph nodes under the arm. In most cases, radiation therapy follows.

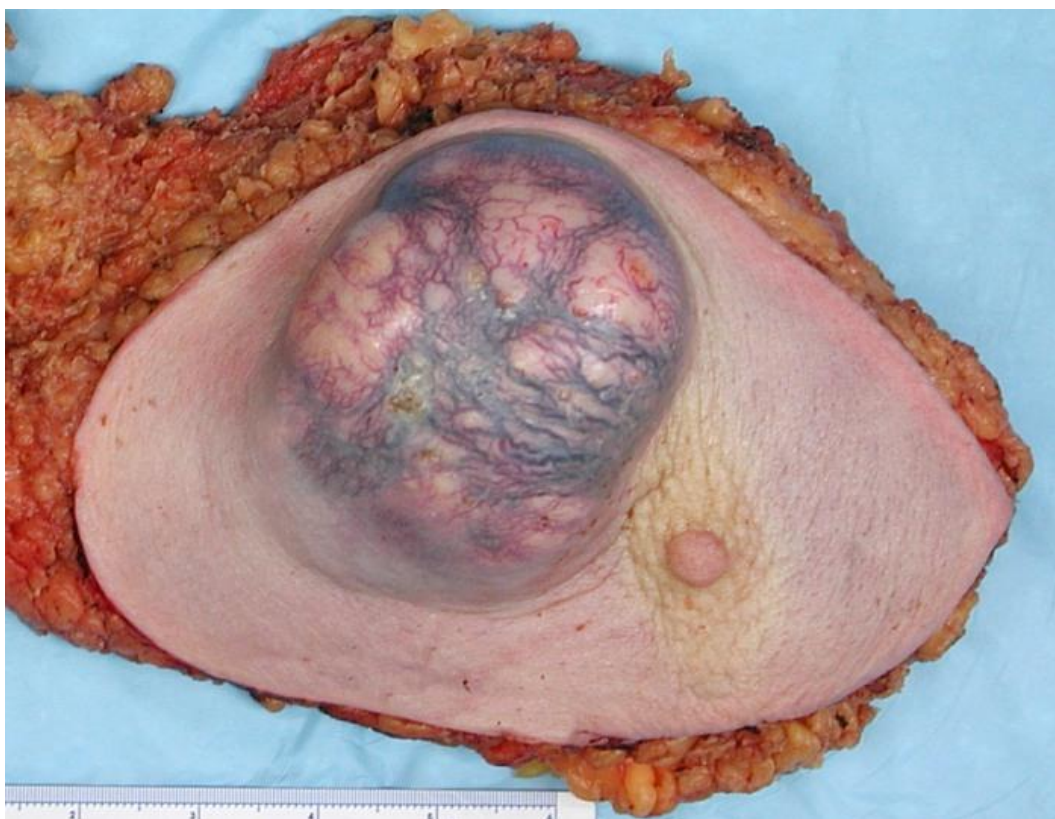
Obr 1. Porovnání lumpektomie a částečné mastektomie



Obr 2. Jizva po prs zachovávajícím výkonu pro kacinom mammy

Prs zachovávající výkony mohou být buď jednoduché, kdy dochází k minimálnímu posunu tkání nebo složité, kdy dochází k využití onkoplastických technik nebo místních štěpů (např. LICAP). Jen samotný popis jednotlivých technik by vydal na samostatnou práci a postupy se liší pracoviště od pracoviště, ba i chirurg od chirurga. Jejich výčet není předmětem této práce.

I přes všechny dostupné studie o výhodách prs zachovávajících výkonů, je mastektomie někdy nezbytná, nebo je prováděna jako riziko snižující operace (např. u BRCA mutace).



Obr 3. Mastektomie, fotografie preparátu po chirurgickém odstranění

Chirurgické procesy v rámci axily jsou popsány v samostatné kapitole dále.

1.4.2 Chemoterapie

Chemoterapie je systemová léčba rakoviny prsu, kterou je možno aplikovat neoadjuvantně, adjuvantně i v rámci sekundární rakoviny. Neoadjuvantní léčbu lze indikovat v několika případech:

- Lokálně pokročilý nádor
- Inflamatorní rakovina prsu
- Zmenšení (downstaging) pro umožnění prs zachovávajících výkonů
- Menší nádory s horší prognózou, jako např. Her2 a triple negative

Léčba je aplikována intravenózně nebo perorálně a většinou zahrnuje kombinaci 2-3 léků z následujících skupin:

- Karboplatina
- 5-fluorouracil/capecitabine

- Taxany – paclitaxel, dacetaxel
- Antracykliny – doxorubicin, epirubicin

Výběr léčiv závisí na subtypu nádoru, aplikaci před či po operaci, zkušenostech pracoviště a onkologa a také na specifických vlastnostech (komorbiditách) pacienta.

Přestože je chemoterapie považovaná za velice účinnou léčbu, nese s sebou spoustu nežádoucích účinků, které jsou odvislé od volby léčby, režimu a individuální reakce pacienta. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří:

- Ztráta vlasů a ochlupení
- Nevolnost a zvracení
- Průjem
- Vředy ústní dutiny a afty
- Únava
- Snížení činnosti až útlum kostní dřeně a s ní spojená leukocytopenie a anémie
- Kardiomyopatie
- Neuropatie
- Zhoršení mentálních funkcí
- U mladších žen pak poruchy cyklu a problémy s početím během léčby, ale i do budoucna [55]

Proto je třeba pacienty před zahájením léčby řádně vyšetřit a u pacientek, které jsou v mladším věku a/nebo ještě nemají děti, tyto okolnosti vzít v potaz a případně zahájit urgentní odběr vajíček.

1.4.3 Radioterapie

Radioterapie je lokální léčba rakoviny prsu, která je využívána buďto jako komplementární léčba společně s léčbou chirurgickou nebo systémovou. [56] Zároveň je možné ji použít samostatně pro zlepšení symptomů u metastáz. Cílem radioterapie je zničení všech buněk rakoviny prsu lokálně a předcházení místní rekurenci. Radioterapie se stále více dostává do popředí v rámci axily, kde již ve spoustě případů nahradila kompletní axilární disekci.

Radioterapie se většinou provádí 6-8 týdnů po ukončení léčby chirurgické a aplikuje se jako:

- Radioterapie ložiska v prsu (vždy po prs zachovávajícím výkonu)
- Radioterapie hrudní stěny (v některých případech po mastektomii)
- Boost (zvýšená dávka radioterapie)

Ačkoliv je radioterapie poměrně dobře snášena, i ona má nežádoucí účinky:

- Ztmavnutí a zvýšená citlivost kůže
- Únava
- Lymfedém

1.4.4 Hormonální/endokrinní terapie

Endokrinní terapii je možno používat v několika modalitách:

- Neoadjuvantní
- Adjuvantní (nejčastější)
- Primární (u pacientů, kteří nemohou podstoupit chirurgickou léčbu z hlediska komorbidit anebo s chirurgickou léčbou nesouhlasí)
- U rekurence či metastáz (často velice efektivní, i když ne nutně kurativní)

Základem endokrinní terapie je, že snižuje hladinu estrogenů, čímž brání stimulaci buněk rakoviny prsu. Většinou se používají látky z následujících skupin:

- SERM – selektivní modulátory estrogenového receptoru (tamoxifen)
- SEDR – selektivní degradátory estrogenového receptoru (fluvestrant)
- AI – inhibitory aromatázy (letrozole, anastrozole, exemestane) [57]

Přestože je endokrinní léčba velmi účinná, až polovina pacientů s hormonálně pozitivní rakovinou prokazuje během léčby progresivní rezistenci. Kombinace s chemoterapií zvyšuje její účinnost a snižuje riziko mortality.

1.4.5 Biologická léčba

Biologická nebo též cílená léčba je možná jako neoadjuvantní či adjuvantní a používá se nejčastěji u Her2 pozitivních pacientů. Má prokazatelně lepší účinky, pokud je používána v kombinaci s chemoterapií.

Mezi základní léky řadíme:

- Trastuzumab
- Pertuzumab

- Trastuzumab deruxtecan
- Lapatinib
- Neratinib
- Rekombinantní humanizovaný monoklonální anti-VEGF antibody (rhuMAb VEGF)
- Bevacizumab

U luminiálních subtypů Her2 negativních u premenopauzálních žen se využívá TOR inhibitor everolimus s exemestanem, zatímco u postmenopauzálních CDK 4–6 inhibitor palbociclib či ribociclib. U triple negativních nádorů se používá atezolizumab, zatímco lék ze stejné skupiny denosumab je využíván u metastáz do kostí. [58]

3 AXILA

3.1 Anatomie axily

Porozumění anatomie axily a lymfatické drenáže prsu je jedním za základních kamenů úspěšné operace v podpaží. Hodnocení pozitivitu (výskytu rakovinových buněk) v lymfatických uzlinách je součástí stagingu rakoviny prsu a pomáhá v rozhodování o rozsahu chirurgického výkonu v axile. Axilární drenáž je zodpovědná za 95% celkové lymfatické drenáže prsu.

Axila je popisována jako prostor ve tvaru pyramidy s vrcholem směřujícím k bázi krku. Přední stěnu tvoří musculus pectoralis major and minor s jejich obaly, zadní stěnu musculus latissimus dorsi, laterálně humerus se svaly a strukturami paže a mediálně je stěna hrudníku kryta musculus serratus anterior.

Obsahem axily jsou cévy (arteria axillaris a vena axillaris se svými přítoky a větvemi), nervy (převážně větve plexus brachialis), svaly a jejich úpony či šlachy, lymfatické uzliny a tuk. Obsah je velmi variabilní, a proto je znalost anatomie klíčová pro správné a bezpečné provedení operací v této oblasti. Arteria axillaris je pokračováním arteria subclavia vycházející zpoza prvního žebra. Na spodním okraji musculus teres major se arterie mění na arterii brachialis. Vena axillaris vzniká obdobně přechodem ve vena brachialis a pokračuje jako vena subclavia zpět do hrudníku. Obě cévy pak obklopuje brachiální plexus. Výčet všech větví brachiálního plexu a obou axilárních cév s popisem jejich průběhu by zabral značnou část textu, a proto se zaměříme pouze na struktury důležité pro operace v axile. Kritická je znalost průběhu nervus thoracodorsalis, který je větví zadního fasciculu. Společně se stejnojmennou arterií a vénou vyživují musculus latissimus dorsi a v případě jejich přerušení může dojít k atrofii daného svalu. Dalším důležitým nervem je nervus thoracicus longus, který vychází přímo z kořenů C5, C6 a běží po mediální stěně axily k inervaci musculus serratus anterior. Posledním z nervů, který se v rámci chirurgie axily často zmiňuje, je nervus intercostobrachialis, který je senzorickým nervem pro malou oblast mediální části paže. Jeho průběh je převážně transversálně přes axilu, což může provedení kompletní disekce axily ztěžovat. Z tohoto důvodu je často nutné nerv chirurgicky přerušit.

Lymfatické uzliny se nacházejí v tukové výplni axily a mohou se klasifikovat do 5 skupin:

1. Skupina přední (anterior, pectoralis) - podél spodní hranice musculus pectoralis minor poblíž a. et v. thoracica lateralis

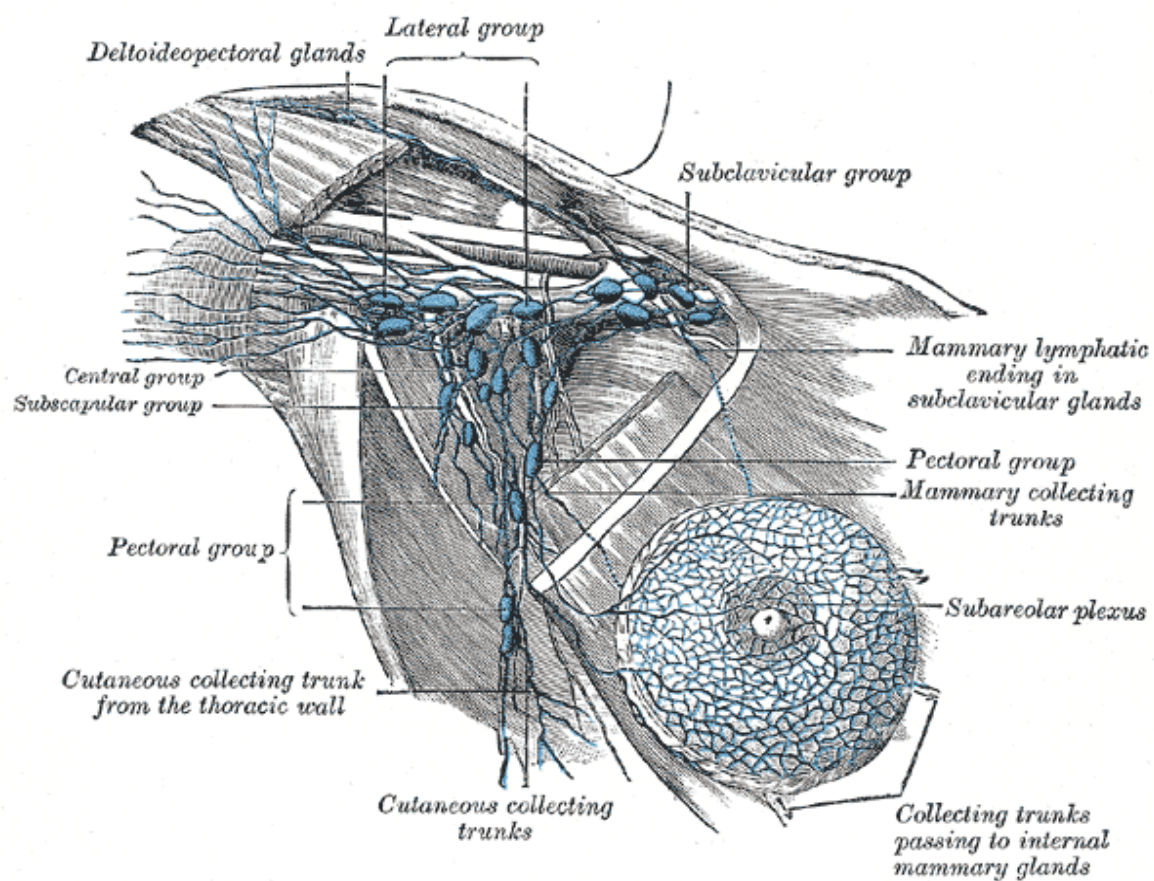
2. Skupina zadní (posterior, subscapularis) – podél zadní stěny axily poblíž spodního okraje musculus subscapularis
3. Skupina laterální (humerus) – podél laterální stěny axily
4. Skupina centrální – v bázi axily
5. Skupina apikální – ve vrcholu axily a odebírají lymfu ze všech předchozích skupin

Přestože existuje mnoho klasifikací lymfatických uzlin, v rámci chirurgie se používá dělení do úrovní (level) a jako anatomická hranice se používá musculus pectoralis minor.

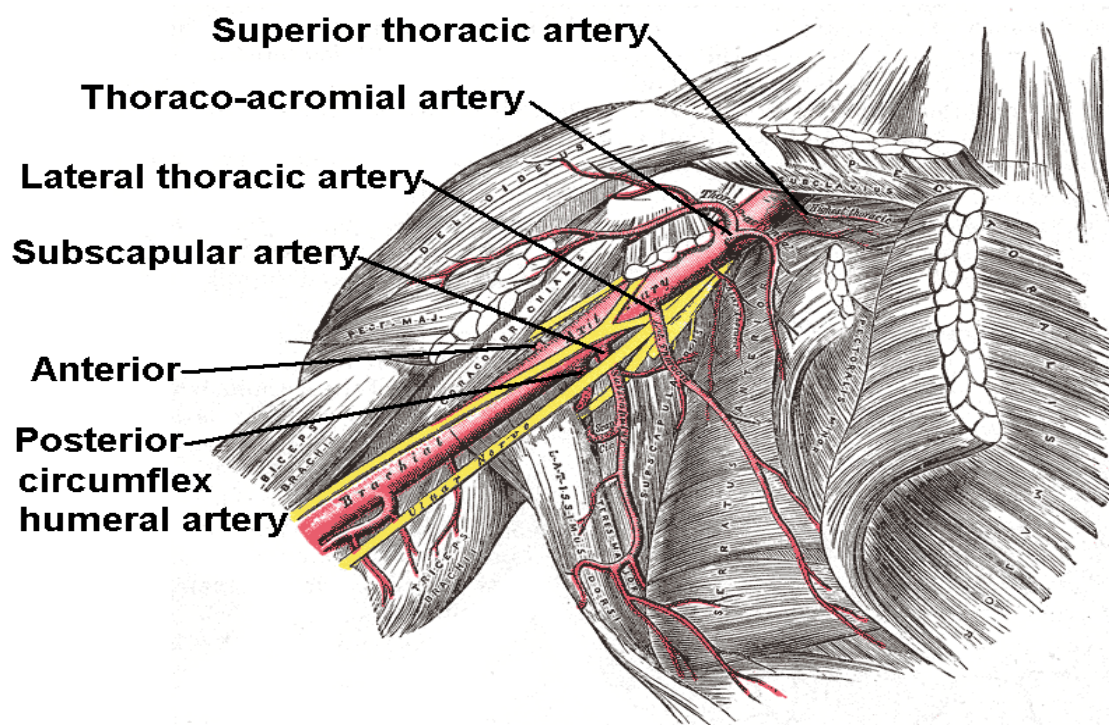
1. Level I se nachází laterálně
2. Level II se nachází přímo za, a
3. Level III se nachází mediálně od musculus pectoralis minor

Během operací chirurgové často narazí na Rotterovy (interpektorální) uzliny. Ty se nachází mezi prsními svaly a často mohou představovat, tzv. skip pathway. [59] Tímto způsobem se mohou objevit metastázy v uzlinách v level III při normálním nálezu v level I a II. Většina lymfatické tkáně se nachází v level I (60-70 %) a level II (20-30 %). [60] Toto je důvodem, proč se standardní operace axily zaměřuje na odstranění level I a II. K odstranění level III se přistupuje v případech velmi agresivní rakoviny prsu nebo u maligního melanomu.

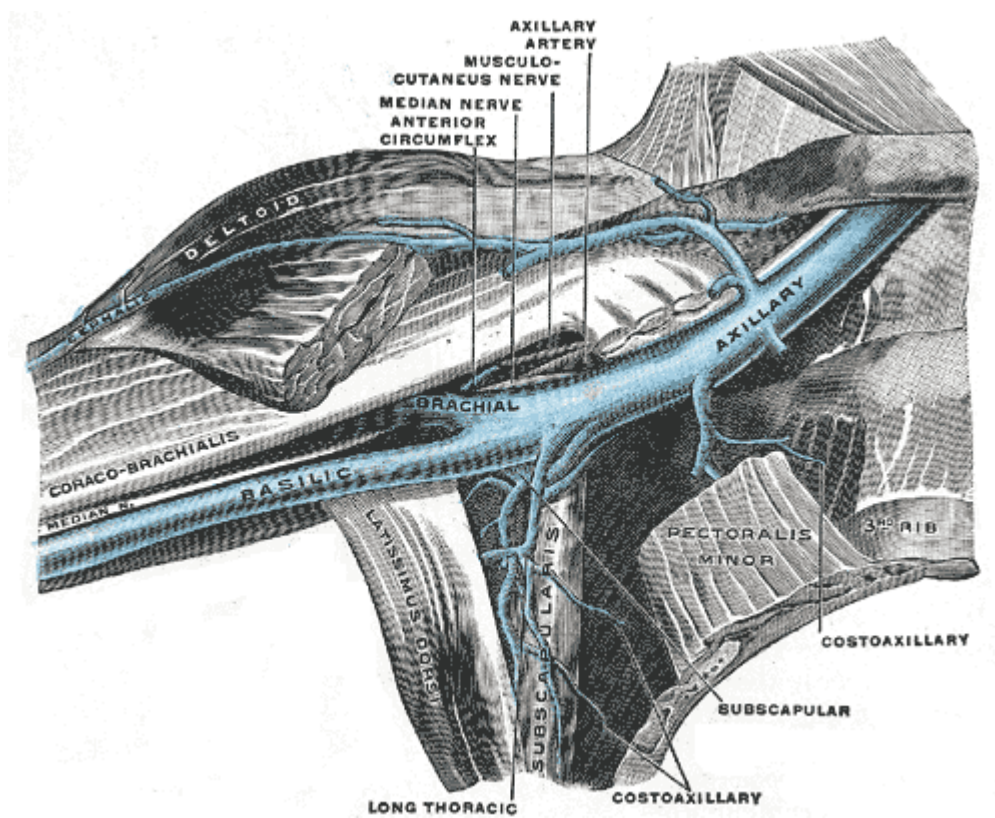
Komplexita axilární anatomie je jedním z důvodů zvýšeného výskytu komplikací a rizik. Je jasné, že v takto topograficky nabyté oblasti hrozí větší riziko poranění okolních struktur. I z tohoto důvodu se začalo se zkoumáním, zda je možné limitovat výkony v axile při podobném nebo stejném dlouhodobém výsledku z hlediska onkologického.



Obr 4. Lymfatické uzliny axily



Obr 5. Tepny axily



Obr 6. Žíly axily

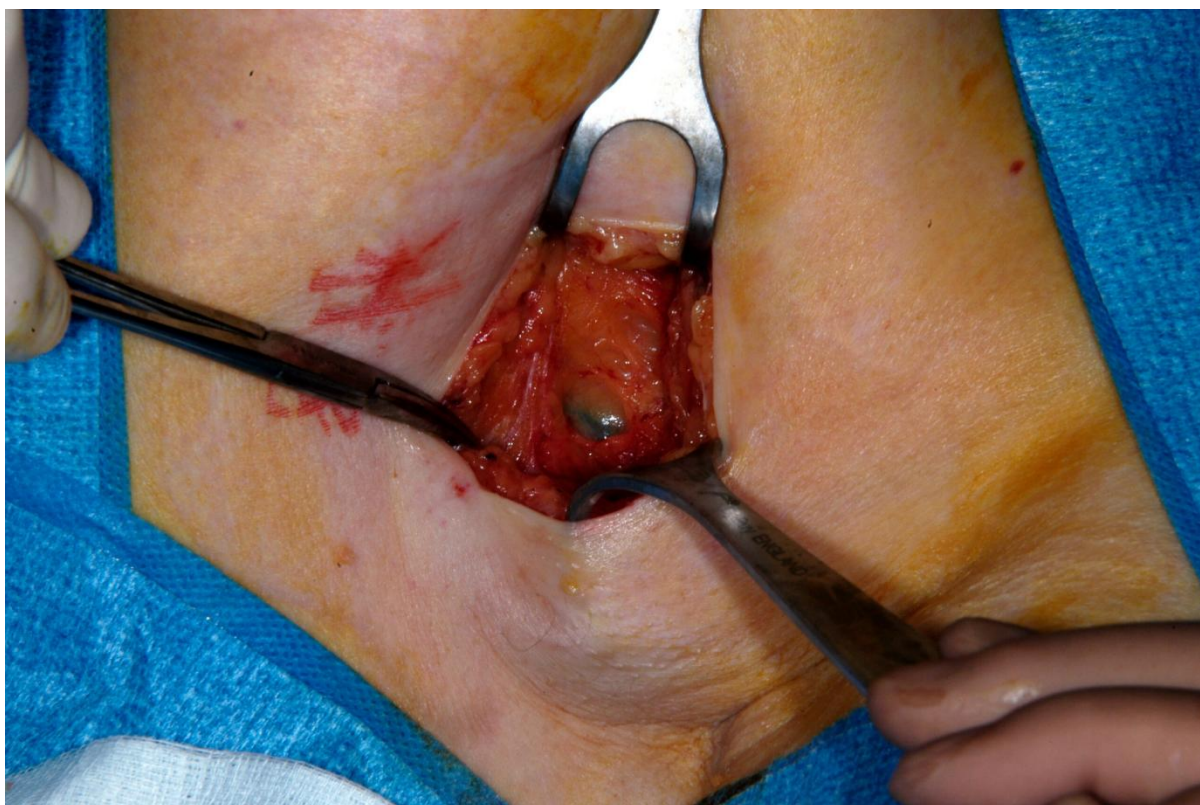
3.2 Historie operací axily

Již historické prameny dokazují, že součástí odstraňování tumoru mammy bylo i odstranění uzlin z axily. Toto se často provádělo en-block. Asi největším propagátorem novodobé historie byl William Halstead, který popsal radikální mastektomii společně s odstraněním obsahu axily v roce 1894. Tato operace byla zlatým standardem až do poválečného období, kdy se objevila, tzv. modifikovaná radikální mastektomie, která ovšem výkon v axile neměnila. Kompletní disekce axily zůstala součástí operací rakoviny prsu až do 90. let, kdy poprvé italský chirurg Giuliano použil techniku sentinelové uzliny i pro operace prsu. Od té doby proběhlo a stále probíhá mnoho výzkumů, které dokazují, že méně je více. V následujících částech této práce budou popsány techniky operací v axile a současné trendy v závislosti na posledních výzkumech a odborných konsenzech.

3.2.1 Sentinelová uzlina

Sentinelová uzlina je první uzlina drénující danou oblast. Díky komplexitě anatomie axily a značnému počtu lymfatických uzlin v ní, je sentinelová uzlina specifická pro nádor a pacienta. Je proto nutné mít možnost danou uzlinu označit a být schopen ji lokalizovat pro vyjmutí. Koncepce sentinelové uzliny, jakožto první uzliny drénující danou oblast, se objevila v 60. letech minulého století. Jako první použil tuto techniku v roce 1977 Cabanas při operaci pro karcinom penisu. Velkého rozmachu se poté dočkala v 90. letech, kdy byla zdokonalována v rámci operací melanomu Mortonem a Cochranem.[61] V roce 1994 představil tuto techniku v operacích karcinomu prsu Giuliano s použitím modrého barviva. [62] Tato technika se pak dále prozkoumávala a v letech 1994-1995 byla publikována práce McMasterse, která potvrzovala nejvyšší přesnost s použitím kombinované nebo též dualní techniky využívající modré barvivo a radioaktivní izotop.[63] V roce 1997 pak proběhla první randomizovaná kontrolní klinická studie vedená Veronesim, který prokázal, že biopsie sentinelové uzliny je bezpečnou alternativou kompletní axilární disekci.[64] Po přelomu tisíciletí se objevují nové metody značení sentinelových uzlin. Jsou často spojené s výzkumem značení nehmavných nálezů v prsu, jako např. Magseed či indocyaninová zeleň.

Přestože se uzliny v axile používají jako stagingový nástroj a dlouhou dobu byly používány i jako rozhodující element u chemoterapie, díky výzkumu bylo prokázáno, že pacienti s negativním nálezem v axile v době diagnózy nádoru mohou těžit z minimálně invazivního výkonu, jakýmž je biopsie sentinelové uzliny. Toto napomůže získat histologický materiál pro zhodnocení lymfatických metastáz a staging za cenu minimálních komplikací ve srovnání s kompletní axilární disekcí. V dalším oddíle této práce budu dále pojednávat o trendech a výzkumu, který posunul dál i rozhodnutí o managementu v případě positivity sentinelové uzliny.



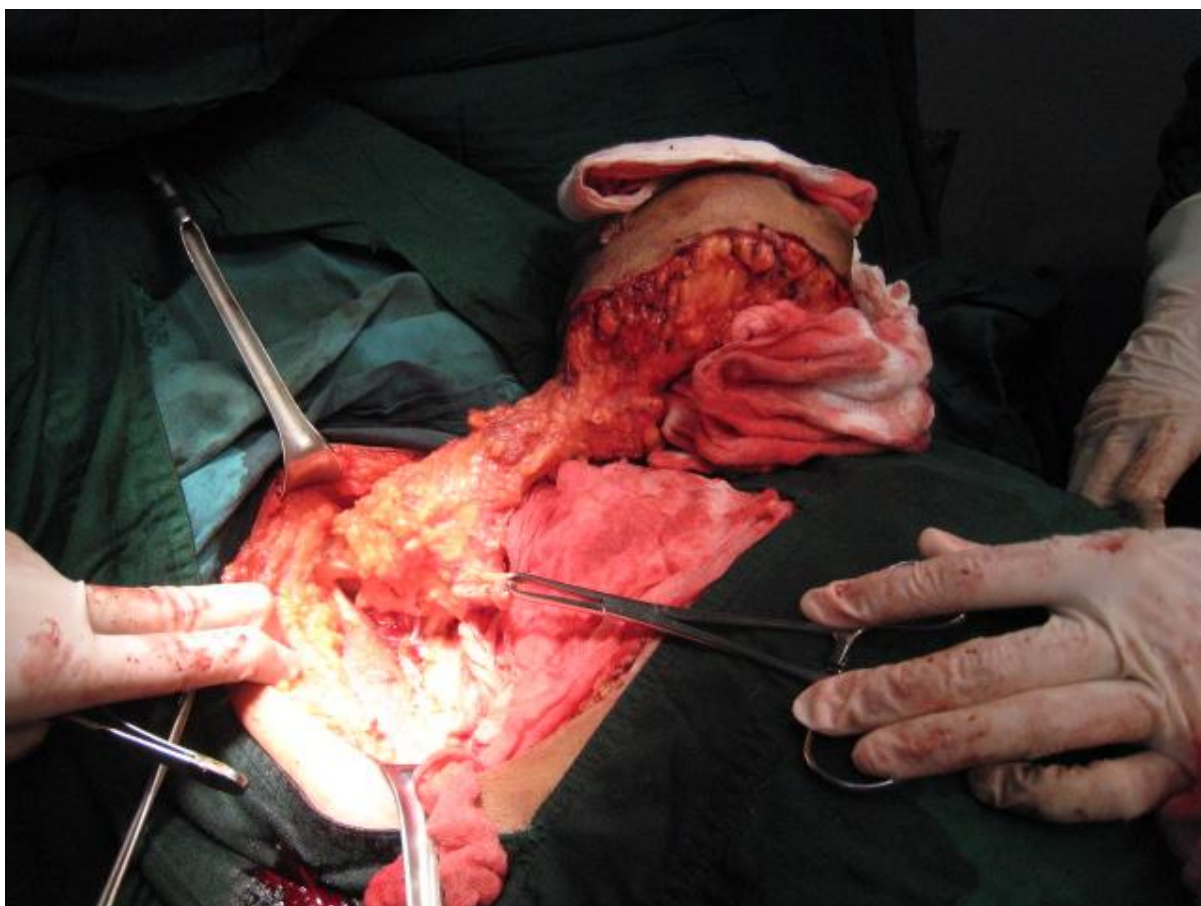
Obr 7. Biopsie sentinelové uzliny s využitím patentní modři

3.2.2 Kompletní axilární disekce

Kompletní axilární disekce byla historicky jediným výkonem v axile. V průběhu let a zdokonalení znalostí anatomie a fyziologie se kompletní axilární disekce stala lépe propracovanou operací. I tak s sebou nese nemálo komplikací a rizik. Mezi ně patří serom (14 %), lymfedém (25 %), bolest, paresthésie (39 %), infekce (9 %) a zmenšení rozsahu pohybu v ramenním kloubu (80 %). Mezi další rizika patří poranění nervů a cév při výkonu. [64]

V posledních letech se pak ukazuje mnoha výzkumy, že tato operace může být ve většině případů nahrazena radioterapií nebo pouhým pozorováním. Bylo prokázáno, že pozitivita axily a množství postižených uzlin nemá přímou souvislost s rizikem vzdálených metastáz v pozdější fázi nemoci. Toto bude více probráno v dalších částech této práce, kde se budu zabývat popisem současných trendů v axilární chirurgii pro pacienty s rakovinou prsu.

Všechny současné výzkumy směřují k minimalizaci výkonů v axile, což vede k jejich nízkému výskytu na operačním sále. To ovšem znamená, že noví lékaři nejsou vystavováni těmto komplikovaným zákrokům stejně často jako jejich předchůdci a získávají méně zkušeností. Kompletní disekce axily ovšem zůstává nedílnou součástí managementu rakoviny prsu ve speciálních případech anebo na pracovištích, které nemají přístup k jiným modalitám.



Obr 8. Kompletní axilární disekce (jako součást preparátu mastektomie)

3.2.3 Cílená axilární disekce (dále jen TAD – targeted axillary dissection)

Cílená axilární disekce je nová metoda, která má pomoci s limitováním výkonů v axile a tím k minimalizaci komplikací a rizik. Definice TAD je přesná chirurgická technika v rámci operace karcinomu mammy, která umožňuje odstranění lymfatické uzliny, která byla prokázána jako obsahující metastázy, společně se sentinelovou uzlinou. Využívá označení uzliny v období diagnózy nebo později v předoperačním období. [64] Metody označení se liší v závislosti na pracovišti a mohou zahrnovat značení uhlíkem, zrnem nebo klipem s předoperačním drátkem. Ve většině případů se TAD používá v situacích, kdy pacient měl vstupně pozitivní nález v axile a prošel neoadjuvantní léčbou. Pozitivní uzlina je označena danou metodou a pacient pak nastoupí neoadjuvantní léčbu. Po dokončení neoadjuvantní léčby se přistupuje k odstranění sentinelové uzliny standardní technikou a k odstranění označené uzliny. V rámci různých soudobých studií se pak v závislosti na výsledku histologie přistupuje k další adjuvantní léčbě či kompletní axilární disekci. Toto bude podrobně popsáno v dalších částech této práce.

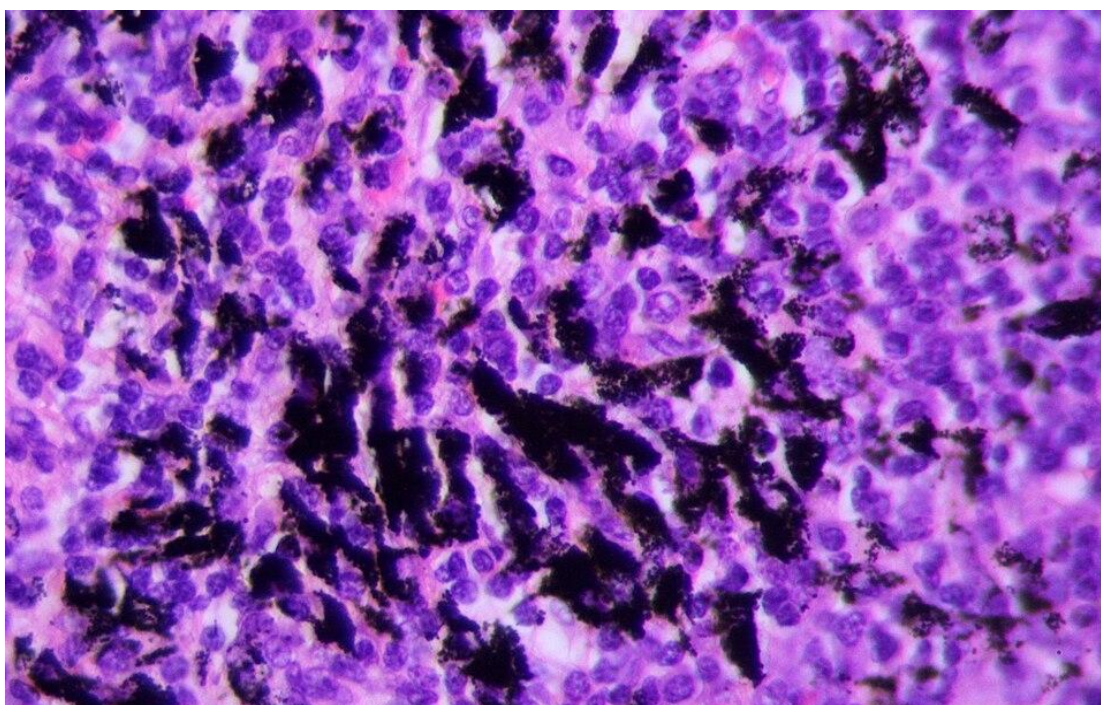
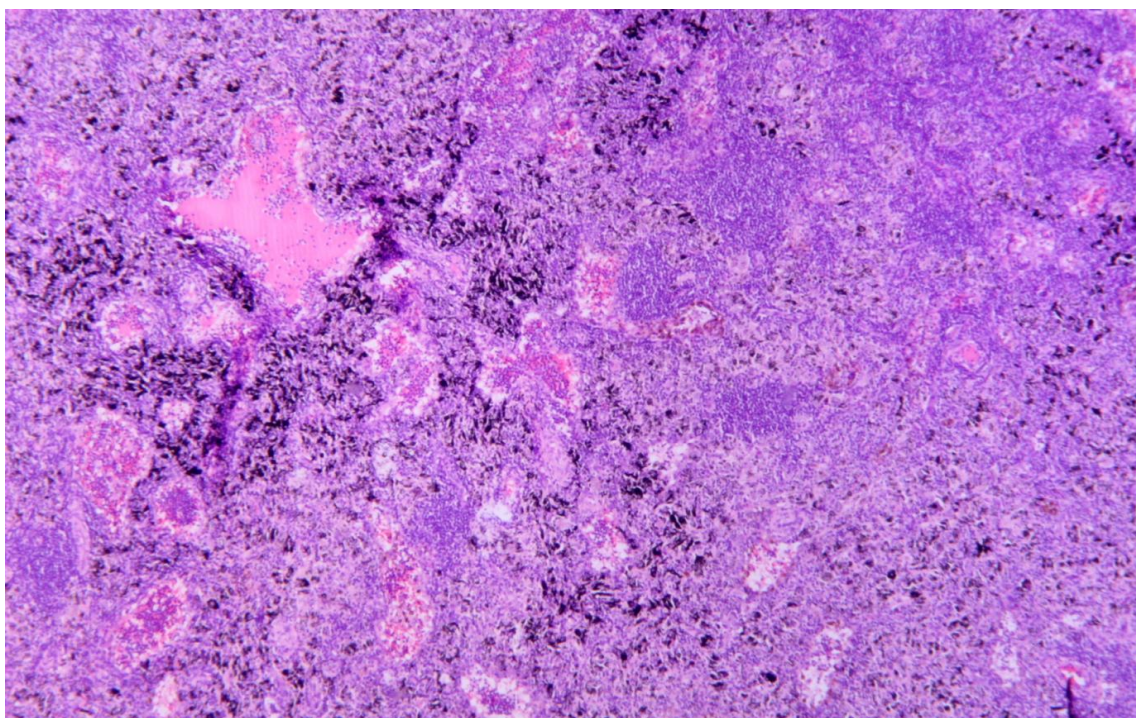
3.3 Hlavní metody značení využity v rámci této studie

Ke značení uzlin v axile je možné využít mnoha metod, které zahrnují značení uhlíkem, zrno s radioaktivním jódem, magnetické zrno, radiofrekvenční tag a jiné. V rámci našeho pracoviště se používala původně metoda značení uhlíkem a posléze metoda zrna s radioaktivním jódem, a proto jsem se rozhodla tyto metody zmínit podrobněji.

3.3.1 Uhlík

Značení uhlíkem je dlouhodobě prověřená metoda, která zahrnuje umístění karbonové suspenze do uzlin. Uhlíková suspenze zbarví uzlinu, což je pak pro chirurga viditelné pouhým okem. Někdy je možné podat i malé množství uhlíku při vytahování jehly a dojde ke zbarvení i celé bioptické pasáže včetně kožního vstupu. Vše pak musí být odstraněno chirurgicky. Označení může být provedeno v rámci biopsie nebo později před zahájením neoadjuvantní léčby. Jedná se o relativně jednoduchou a v porovnání s jinými značeními levnou technikou, která je ovšem velice závislá na dovednostech radiologa na daném pracovišti. Její velkou výhodou je, že intra-operativně není potřeba žádného dalšího zařízení, neboť je změna detekovatelná pouhým okem. De Boniface je velkou obhájkyní této metody a dosahuje s ní velkých úspěchů. [65]

Asi největším problémem této techniky je zbarvení preparátu, která může nadále ztěžovat patologickou interpretaci nálezu. Uhlík v lymfatických uzlinách je názorně demonstrován na dvou následujících histologických preparátech.



Obr 9.a 10. Histologický preparát lymfatické uzliny značené uhlíkem

3.3.2 Zrno s radioaktivním jodem

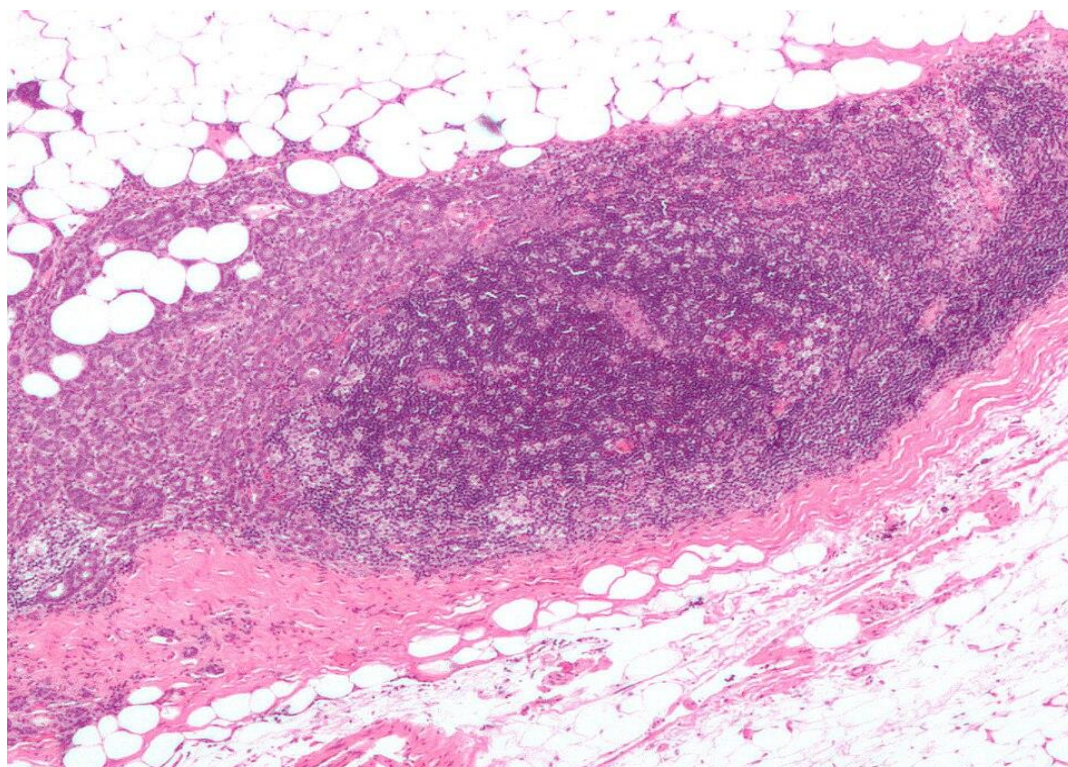
Jedná se o velice přesnou metodu, při níž je zavedeno zrno obsahující radioaktivní jód do uzliny. Velkou výhodou je, že zrna jsou specifická a je možno jich použít více vedle sebe.

Výrobce uvádí, že je možno zrna použít vedle sebe i na vzdálenost překračující 0,5-1 cm, nicméně v běžné praxi je používána vzdálenost větší. [66] V rámci operace je pak třeba použít sondu pro detekci radioaktivity. Zrno samotné a pořízení sondy jsou ve srovnání s uhlíkem drahé.

Asi největší nevýhodou této metody je, že se jedná o radioaktivní materiál, a přestože je záření minimální pro pacienta i pro zdravotníky, musí se se zrnem jednat jako s radioaktivním materiálem. V případě jeho ztráty, například na sále, toto musí být hlášeno. Na druhou stranu je tato metoda velice přesná a uživatelsky příjemná. Almoodi ve své práci použití zrna obhajuje. [67]

3.4 Patologické hodnocení nálezu v uzlinách

V rámci této práce budou často zmíněny rozdílné nálezy v axile. Jejich klasifikace je proto součástí statí. Histopatologické hodnocení nálezu v lymfatických uzlinách je velice důležité, neboť umožňuje směřování další terapie a případně hodnotí účinnost neoadjuvantní terapie. Velikost metastatických deposit v uzlině má svou vlastní nomenklaturu, kterou bude tato práce používat, proto jsem použila následující přehled. Názorná ukázka lymfatické uzliny obsahující metastázy karcinomu mammy je na následujícím histologickém preparátu.



Obr 11. Histologický preparát lymfatické uzliny obsahující metastázy karcinomu mammy

Kritéria jsou založena na klasifikaci Americké komise pro rakovinu (American Joint Committee on Cancer, AJCC):

1. Izolované nádorové buňky (isolated tumor cells, ITC) – jednotlivé buňky nebo jejich malé shluky o maximálním rozměru 0,2 mm nebo méně než 200 buněk na jednom průřezu uzlinou. K jejich detekci se využívá imunohistochemických nebo molekulárních metod spíše než běžného barvení hematoxylinem eosinem.
2. Mikrometastázy – depozita nádoru větší než 0,2 mm, které nepřesahují 2,0 mm v největším rozměru.
3. Makrometastázy – depozita nádoru větší než 2,0 mm v největším rozměru. Tyto jsou typicky viditelné na standardním barvení hematoxylinem eosinem. [68]

3.5 Současný trend v managementu axily u pacientů s karcinomem mammy

V současné době se v axilární chirurgii u pacientů s karcinomem prsu stále více uplatňuje strategie “méně je více”. Pro účely lepší stratifikace byla tato část rozdělena na axilární výkony u pacientů s rakovinou prsu, kde se začíná chirurgickým výkonem a na axilární výkony u pacientů po neoadjuvantní léčbě (dále jen NAT – neoadjuvantní terapie).

3.5.1 Axilární výkony u pacientů s karcinomem mammy, kde léčba začíná chirurgickým výkonem

ACOSOG Z0011 studie zahrnula do svého výzkumu nejen pacienty s klinicky negativními uzlinami v době diagnózy, ale také pacienty s 1-2 pozitivními sentinelovými uzlinami. Pacienti byli poté randomizováni do skupin, které postoupily kompletní disekci axily nebo žádný další chirurgický zákrok v axile. Dlouhodobé výsledky ukázaly, že nebyl rozdíl v lokoregionální rekurenci, přežití bez návratu nemoci (disease free survival) a celkovém přežití (overall survival). [69] Tato studie byla limitována především typologií tumorů a jejich časným stádiem.

Studie SENOMAC zahrnula 2766 pacientů s cT1-3 nádory prsu bez palpačně podezřelých uzlin s 1-2 makrometastázami. Pacienti prodělali prs zachovávající výkon či mastektomii a následovala adjuvantní radioterapie. Pacienti byli randomizováni do skupin pro podstoupení biopsie sentinelové uzliny nebo kompletní axilární disekce. Znovu bylo prokázáno, že přežití bez návratu nemoci, bylo stejné v obou skupinách (hazard ratio 0,89; 95

% confidence interval 0,65-1,20). [70] S ohledem na zahrnutou populaci pacientů se podařilo prokázat, že minimalistické strategie v axile jsou bezpečné.

3.5.1.1 Pacienti s klinicky i obrazově negativní sentinelovou uzlinou

V nedávné době došlo k zveřejnění výsledků randomizované kontrolní studie SOUND, která zahrnovala 1405 pacientů se stádiem I karcinomu mammy a negativními sentinelovými uzlinami palpačně i na zobrazovacích metodách. Tito pacienti byli rozděleni do skupin, které podstoupily biopsii sentinelové uzliny nebo žádnou chirurgii v oblasti axily. Na 5-leté kontrole nebyl zjištěn žádný rozdíl v oblasti výskytu rekurence. Výhodou této studie bylo, že obě skupiny podstoupily velice podobnou adjuvantní léčbu. Přestože se jednalo o pacienty v I. stádiu, většinu z nich tvořily pacienti s ER+/HER2- karcinomem (87 %). [71]

S ohledem na tyto výsledky se rozvinula debata, zda by bylo možné u některých pacientů výkon v axile zcela vynechat. Toto bylo podpořeno výsledky studie CALGB9343 a vznikla iniciativa Choosing Wisely (vybírejte rozumě). [72] V jejím rámci je doporučeno zvážit operační výkon v axile u pacientů nad 70 let s karcinomem mammy v I. stádiu ER+/HER2- s negativními uzlinami klinicky a na ultrazvuku (nebo jiné zobrazovací modalitě). Toto bylo podpořeno St Galen konsenzem.

3.5.1.2 Pacienti s klinicky i obrazově negativní sentinelovou uzlinou, ale histopatologicky pozitivním nálezem

I v této oblasti se udělal velký pokrok. Jak již bylo v této práci zmíněno, existují studie, které podporují radioterapii nebo žádný další zákrok v axile u pacientů s 1-2 pozitivními sentinelovými uzlinami. Toto je na stále více pracovištích aplikováno jako standardní léčba.

Nicméně, pokud byly nalezeny více než 2 pozitivní uzliny, ve většině případů se přistupilo ke kompletní axilární disekci jako druhému výkonu.

3.5.1.3 Pacienti s pozitivním nálezem v axile

V této skupině se používala a stále ještě používá kompletní axilární disekce. Nicméně některé menší retrospektivní studie ukázaly, že i u těchto pacientek je často pozitivní pouze jedna nebo dvě uzliny a v tom případě by se na ně daly aplikovat podmínky studie Z0011. [69]

V současné době probíhá velká randomizovaná studie TAXIS, jejíž výsledky jsou prsními chirurgy napjatě očekávány. Jako alternativu ke kompletní disekci axily nabízí axilární radioterapii. Nezaměřuje se pouze na tuto skupinu pacientů, ale zahrnuje také pacienty s residuálním nálezem v uzlinách po neoadjuvantní léčbě. [73]

3.5.2 Axilární výkony u pacientů s karcinomem mammy po NAT

Jedním z důvodů neoadjuvantní léčby je tzv. downsizing, tedy zmenšení nebo kompletní vymizení nádoru z prsu a axily. To umožňuje menší rozsah požadovaného chirurgického výkonu, a tím snižuje následná rizika a komplikace.

3.5.2.1 Pacienti s klinicky i obrazově negativními uzlinami před i po NAT

Pacienti, kteří podstupují neoadjuvantní chemoterapii pro lokálně výrazné nádory v prsu, mohou mít klinicky i obrazově negativní axilu před i po NAT. Standardem pro tuto skupinu poté zůstává biopsie sentinelové uzliny. V případě negativního nálezu, je toto onkologicky dostačující. Na druhou stranu, v případě pozitivního nálezu, je doporučována kompletní axilární disekce.

3.5.2.2 Pacienti s pozitivním nálezem v axile před NAT, ale kompletní odpovědi po NAT

Tato skupina pacientů má pozitivní nález v axile před NAT, ale po jejím skončení je nález normalizován. V minulosti by tito pacienti podstoupili kompletní axilární disekci. V dnešní době máme možnost u pacientek před NAT pozitivní uzliny označit, a v případě kompletní odpovědi na NAT, provést cílenou axilární disekci. Toto je podpořeno studií s procedurou MARI, která advokuje značení uzlin a jejich extirpaci po NAT společně se sentinelovou uzlinou. [74] Samotná cílená axilární disekce touto metodou má falešnou negativitu 7 % a v kombinaci se sentinelovou uzlinou pouze 3,5 %. V současnosti také probíhá studie ATNEC, která se více zaměřuje na radioterapii axily po cílené axilární disekci. Toto je možné u pacientů s 1-3 pozitivními uzlinami. Této studie jsem aktivním účastníkem a pravidelně rekrutuji pacientky.

3.5.2.3 Pacienti s pozitivním nálezem v axile před NAT a reziduálním nálezem po NAT

U pacientů s reziduálním nálezem v uzlinách po NAT je ve většině případů doporučována kompletní axilární disekce. Jedinou výjimku tvoří pacienti s histologickým nálezem izolovaných buněk nádoru (isolated tumour cell). Toto je podpořeno nálezem studie ICARO, která prokázala, že v této skupině pacientů, je riziko recidivy v axile v prvních 5 letech stejné u obou skupin, tj. skupiny, která podstoupila kompletní axilární disekci, a u skupiny, která tuto proceduru nepodstoupila. [75]

U pacientů, kde byl histologický nález v uzlinách mikro- nebo makrometastázy momentálně probíhají tři studie (Alliance, TAXIS a ADARNAT), které se zaměřují na non-inferioritu radioterapie versus kompletní axilární disekce. [76, 73]

Kompletní axilární disekce v současné době zůstává standardem u inflamatorního karcinomu mammy a u regionální recidivy v axile.

Jak bylo prokázáno v úvodu této stati, současným trendem v rámci chirurgie axily u pacientů s karcinomem mammy, je snižování chirurgické zátěže. Mnohé studie ukazují, že pozitivní nález v axile má minimální vliv na další rozvoj nemoci. I další probíhající studie postupně ukazují, že axilární výkony je možné minimalizovat, a v některých případech vypustit zcela.

4 METODOLOGIE

V rámci tohoto trendu, jsem se zaměřila na cílenou axilární disekci ve Fakultní nemocnici v Olomouci. Tato metoda je zde zavedena již od roku 2019 a dosahuje velmi dobrých výsledků.

Tato práce se zaměřila na pacienty podstupující cílenou axilární disekci pro karcinom mammy. Od roku 2019 se změnila technika značení uzliny z uhlíku na zrno, a proto je jednou součástí porovnání histologických dat, která nám umožní zjistit přesnost jednotlivých technik. Dalším cílem bylo porovnat sentinelové uzliny a uzliny značené v histologickém nálezu. Pokud by sentinelové a značené uzliny byly totožné, bylo by možné diskutovat o vypuštění značení nebo aplikace radioaktivní látky pro vyhledání sentinelové uzliny. Podobné studie byly provedeny v jiných institucích a výsledky z této práce s nimi byly porovnány.

Primárním cílem této práce bylo porovnání histologických nálezů sentinelových a značených uzlin a určení případů, kdy jsou tyto uzliny totožné (uzlina označena pro cílenou axilární disekci je zároveň uzlinou sentinelovou). V případě, že nejsou tyto uzliny totožné, zkoumala se pozitivita daných uzlin. V případě, že by se prokázalo, že uzlina určená pro cílenou axilární disekci je pozitivní a sentinelová uzlina je negativní, jednalo by se o potvrzení teorie změny lymfatického toku. Některá literatura zmiňuje, že karcinom se primárně drenuje do sentinelové uzliny. Tuto by v našem případě reprezentovala uzlina značená v době diagnózy jako pozitivní. V případě positivity po neoadjuvantní terapii může, dle této teorie, dojít ke změně drenáže dané oblasti. Z histologického hlediska došlo k přestavbě uzliny, která již není schopna dál plnit svoji funkci. To se pak projeví “novou” sentinelovou uzlinou pro stejnou oblast.

Sekundárních cílů této práce bylo stanoveno několik, a to prověření přesnosti metod značení uzlin. V průběhu let došlo na našem pracovišti ke změně značení z uhlíku na zrno. V případě uhlíku jsme se setkávali s potížemi při interpretaci histologických preparátů. V rámci konzílií došlo k dohodě o změně umístění uhlíkového značení, které pak nebylo přímo v uzlině, ale mezi několika přilehlých uzlin. Tyto bylo třeba extirpovat. Po zavedení zrna bylo možné porovnat četnost odstraňování klastrů uzlin. V rámci této studie se naskytla příležitost zkoumat pozitivitu/negativitu odebraných neoznačených a nesentinelových uzlin u pacientů, kde byl odebrán kluster nebo došlo ke kompletní axilární disekci. Několik dostupných studií zmiňuje, že tyto jsou ve velké většině negativní. V neposlední řadě se nám naskytla možnost porovnat přesnost odhadu odpovědi na neoadjuvantní léčbu s daty z dostupné literatury.

Pro účely této studie byla využita retrospektivní data. Do této studie byli zařazeni všichni pacienti nad 18 let, kteří mezi lety 2019-2024 podstoupili ve Fakultní nemocnici Olomouc chirurgickou léčbu karcinomu mammy nebo jeho recidivy. V rámci chirurgického řešení axily byla u těchto pacientů použita metoda TAD. Přehled inkluzních a exkluzních kritérií této práce je uveden v následující tabulce.

Inkluzní kritéria	Pacienti starší 18 let v den diagnózy
	Diagnostikován karcinom mammy
	Operace proběhla mezi lety 2019–2024
	Operace proběhla na chirurgickém pracovišti Fakultní Nemocnice Olomouc
	Plánována TAD se značením před operací
Exkluzní kritéria	Pacienti mladší 18 let v den diagnózy
	Plánována kompletní axilární disekce nebo biopsie sentinelové uzliny
	Operace bez výkonu v axile
	Zánětlivý karcinom prsu

Tab 4. Inkluzní a exkluzní kritéria pro pacienty zahrnuté do studie

Sběr dat byl zaměřen na primární patologii, úvodní klinický nález, neoadjuvantní terapii, intra-operační a histologický nález na uzlinách a závěrečnou patologii. U většiny pacientů byla tato data dostupná ze záznamů z mammárního konzilia, ale někde bylo třeba data dohledávat.

Všechna data pacientů byla anonymizována, ale jejich správnost byla zachována a kontrolována garantem této práce. Pacienti byli rozřazeni do skupin dle data narození. Jednotlivé skupiny zahrnovaly desetiletí počínaje skupinou 1941-1950 a konče skupinou narozenou v období 1991-2000.

V době předoperační byl zaznamenán klinický nález v axile s nálezem a počtem podezřelých uzlin na ultrazvuku. Pokud došlo ke změně klasifikace nálezu v axile po jiné

zobrazovací metodě (MRI, PET, CT), bylo toto zaneseno do dat. Dále bylo zjištěno, zda proběhla biopsie (core biopsy) z uzlin a pokud ano, tak jaký byl nález v histologickém preparátu. Následně byla zaznamenána metoda značení uzlin primární staging.

U pacientů, kteří podstoupili neoadjuvantní léčbu, byl proveden zápis metody a reakce uzlin, popřípadě prsu po provedení léčby, případně její ukončení pro progresi onemocnění.

Všichni pacienti na tomto pracovišti podstoupili v rámci značení sentinelové uzliny metodu značení radioaktivním techneciem.

V rámci kolekce dat týkající se samotného chirurgického zákroku jsme se zaměřili na zákrok na prsu, zákrok v axile, intra-operační nález v axile.

V histologickém preparátu nás zajímalo, zda je sentinelová uzlina a značená uzlina jednou a tou samou uzlinou a také přítomnost nádorových buněk. Pokud byly uzliny odlišné, zkoumali jsme, zda je jejich histologický nález totožný. Celkový počet uzlin odebraný při zákroku byl zaznamenán.

Všechna po-operační data poté byla shrnuta v rámci finální patologie.

Všechny výsledky byly analyzovány a zahrnuty do studie, aby nedošlo k selekčnímu bias.

Primárním cílem této studie bylo zjistit, zda jsou označená a sentinelová uzlina totožné a bylo by tedy možné jednu z těchto procedur vynechat. Pokud tyto uzliny nejsou totožné, která z daných modalit prokázala pozitivitu uzliny. Toto dále pomůže podpořit další studie pro minimalizaci zásahů v axile.

Sekundárních cílů této práce bylo několik. S ohledem na změnu značení bylo možné porovnat značení uhlíkem a zrnem a jejich přesnost. V případě značení mimo uzlinu nebo nejasností byl chirurgem odebrán shluk (klastr) uzlin. S ohledem na změnu značení ve Fakultní nemocnici Olomouc v době sběru dat pro tuto studii, bylo možné porovnat počet přesných uzlin a shluků u jednotlivých metod značení. V případě, že došlo k rozhodnutí o provedení okamžité kompletní axilární disekce v průběhu zákroku, nebo nefungovala značení a byl proveden sampling. Následně bylo zjišťováno, zda se v daném vzorku vyskytují nějaké pozitivní uzliny. V neposlední řadě jsme se zaměřili na porovnání histologického obrazu odpovědi na neoadjuvantní léčbu a její predikci na zobrazovacích technikách.

Pro statistické účely jsme použili Chi square test, a to v porovnání uzlin se shodným/rozdílným histopatologickým nálezem ve skupinách, kde značená a sentinelová uzlina byla/nebyla totožná. Stejného statistického testu jsme pak využili u porovnání přesnosti uhlíkového značení vs značení zrnem. Přestože je zápis výpočtu tohoto statistického testu

velice složitý, samotná aplikace je relativně jednoduchá a porovnává pozorované výsledky oproti výsledkům očekávaným.

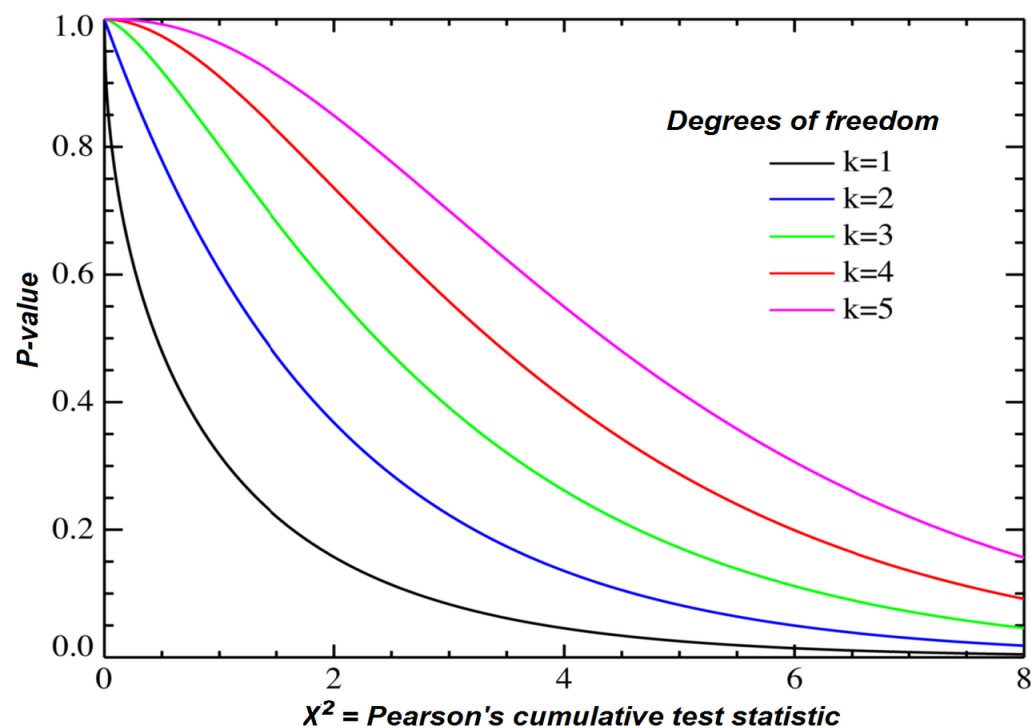
$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{i,j} - E_{i,j})^2}{E_{i,j}}$$

$$= N \sum_{i,j} p_{i \cdot} p_{\cdot j} \left(\frac{(O_{i,j}/N) - p_{i \cdot} p_{\cdot j}}{p_{i \cdot} p_{\cdot j}} \right)^2$$

Kde:

- χ^2 – Pearsonova kumulativní statistika
- O – počet pozorovaných hodnot
- N – celkový počet pozorovaných hodnot
- E – počet očekávaných hodnot
- n – počet políček v tabulce
- Indexy i, j – porovnávané skupiny

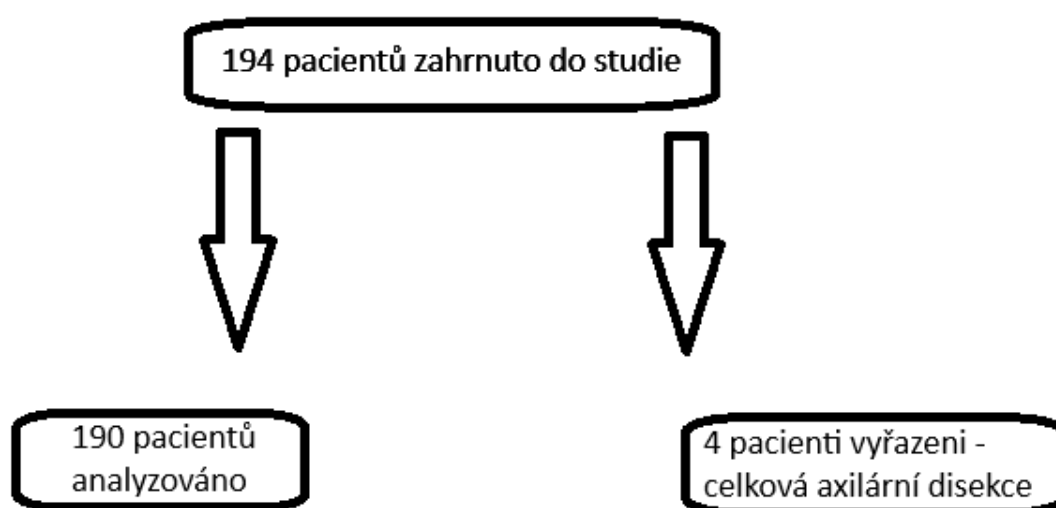
Graf pak znázorňuje rozložení výsledků v závislosti na stupni svobody (df – degree of freedom).



Graf 2. Znázornění všeobecné závislosti výsledků chi square testu

5 VÝSLEDKY

V rámci této studie byla retrospektivně získána data mezi lety 2019-2024 od pacientů, kteří podstoupili na Chirurgickém oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci cílenou axilární disekci v rámci léčby karcinomu mammy. Tímto způsobem byla získána data 194 pacientů, z nichž byli 4 vyřazeni pro rozhodnutí provést kompletní axilární disekci před ukončením neoadjuvantní terapie. Kompletní rozložení pacientů je možné vidět v následujícím přehledu.



Obr 12. Rozložení pacientů ve studii

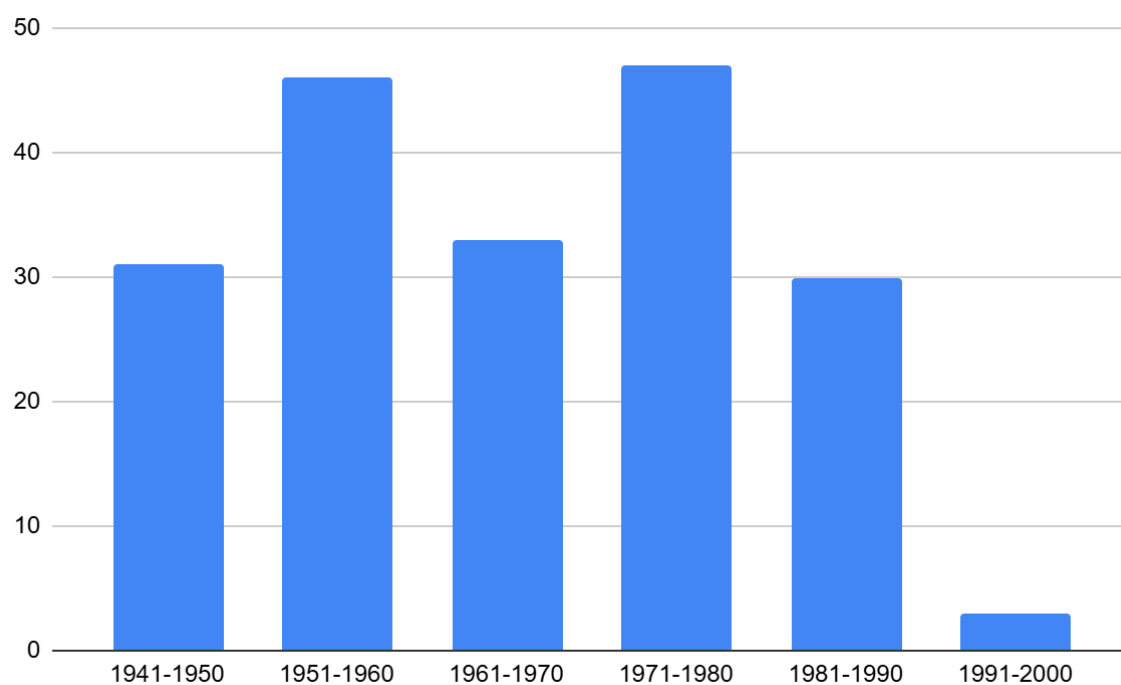
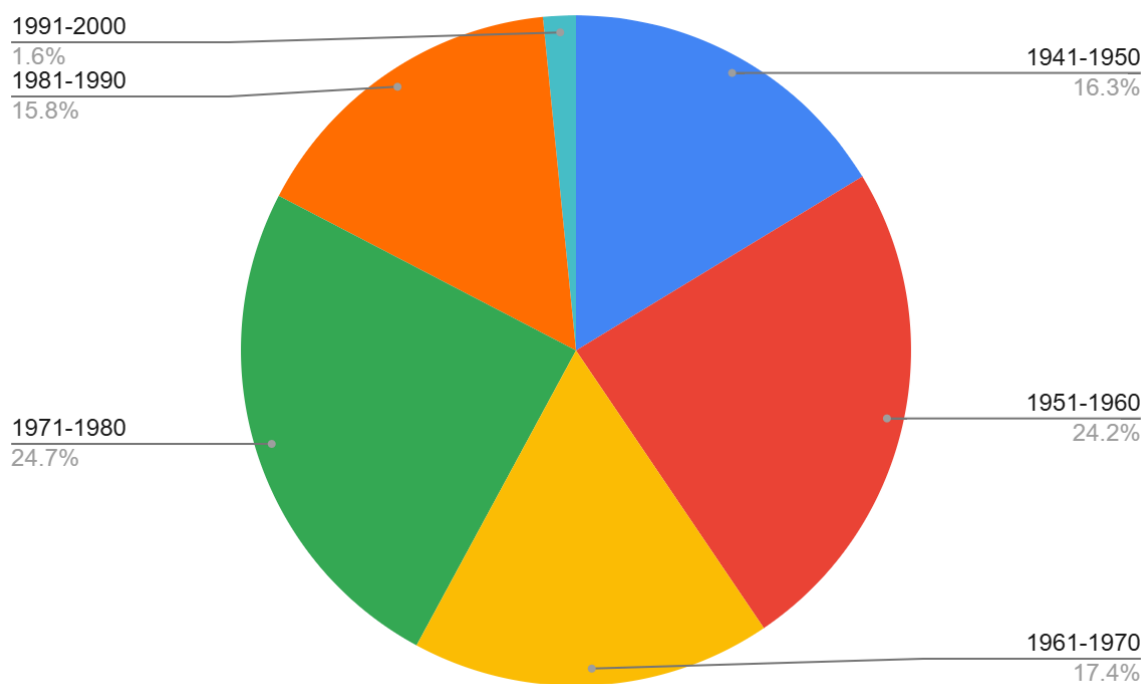
U 190 pacientů zařazených do studie jsme porovnali věk v době diagnózy. Průměrný věk byl 55,48 roku s mediánem 54 a modem 70.

Aritmetický průměr	55.48421053
Median	54
Modus	70

Tab 5. Věkový průměr, medián a modus

31 pacientů (16,3 %) mělo v době diagnózy datum narození mezi lety 1941-1950, 46 pacientů (24,2 %) mezi lety 1951-1960, 33 pacientů (17,4 %) mezi lety 1961-1970, 47 pacientů (24,7 %) mezi lety 1971-1980, 30 pacientů (15,8 %) mezi lety 1981-1990 a 3 pacienti (1,6 %)

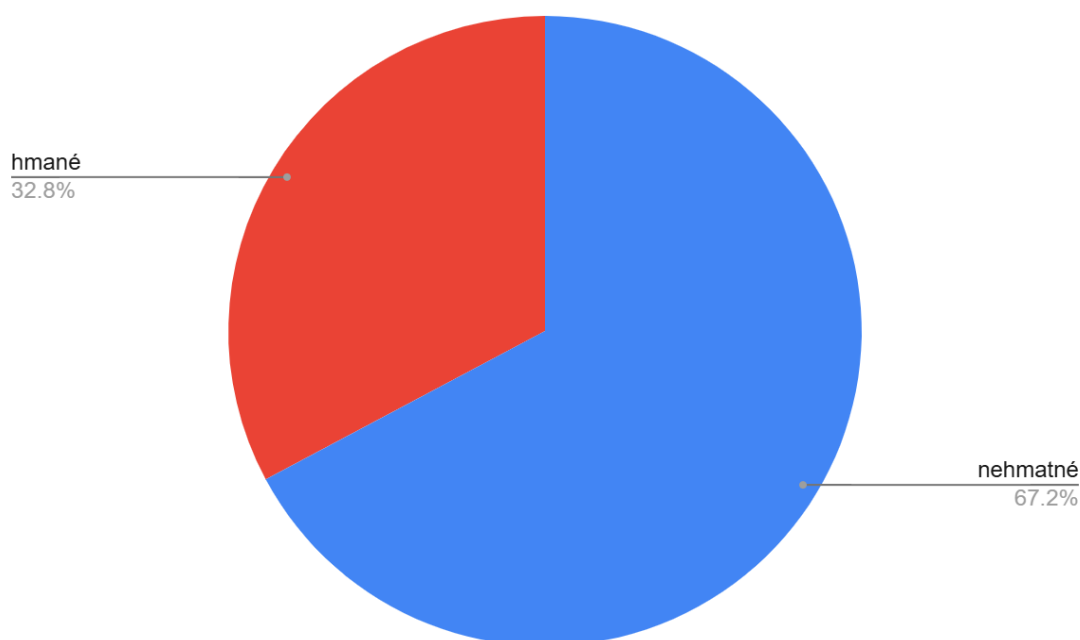
mezi lety 1991-2000. Jejich grafické rozložení je reprezentováno v následujícím grafu. Skupiny pacientů, kromě nejmladší, byly relativně homogenně zastoupené s ohledem na věk.



Graf 3.-4. Rozložení pacientů ve studii dle roku narození

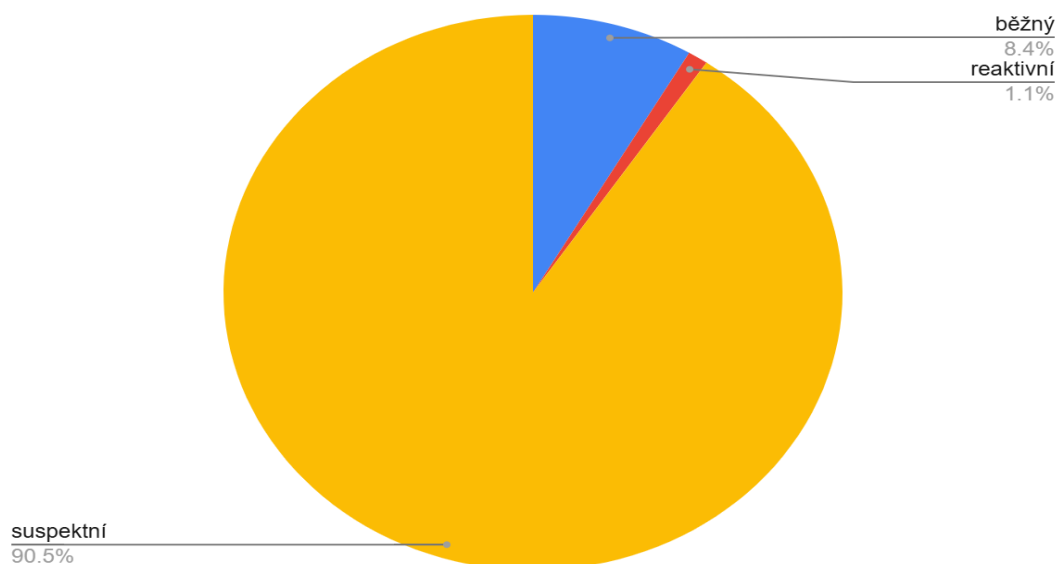
V celém výčtu pacientů se vyskytoval 1 muž, ostatní pacientky byly ženy. Žádný z pacientů nevystupoval pod jiným pohlavím, než jaké mu bylo přiřazeno při narození a žádný z pacientů nepodstoupil hormonální léčbu za účelem změny pohlaví.

Všichni pacienti byli vyšetřeni klinicky odborníkem v mamární poradně a palpační nález v axile byl zaznamenán. Klinicky mělo 62 pacientů palpační nález hmatných uzlin (32,8 %) a u 127 pacientů (67,2 %) byly uzliny zaznamenány jako nehmatné. Rozložení těchto hodnot je ilustrováno v následujícím grafu.



Graf 5. Klinický nález na uzlinách

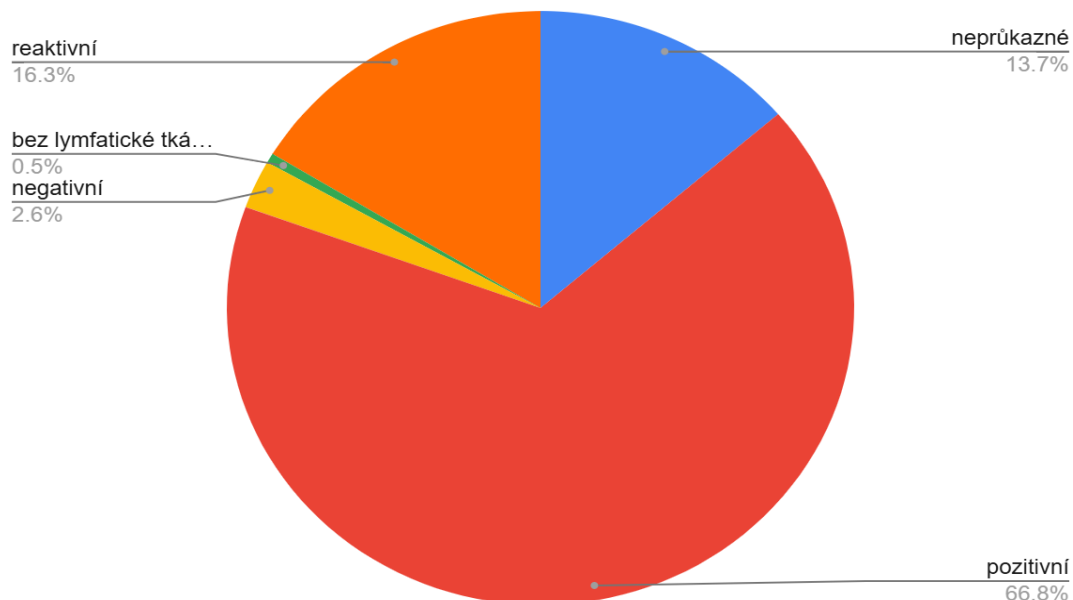
Po klinickém vyšetření uzlin, následovala vyšetření zobrazovacími metodami. Toto je na pracovištích spadajících pod Fakultní nemocnici v Olomouci prováděno standardně ultrazvukem. Nicméně někteří pacienti měli v rámci vyšetření ještě jiné zobrazovací modalitty, které mohly pomoci odhalit suspektní uzliny. V 16 případech (8,4 %) byl ultrazvukový nález klasifikován jako běžný, ve 2 případech (1,1 %) jako reaktivní a ve 172 případech (90,5 %) jako suspektní. Jejich rozložení je reprezentováno v následujícím grafu.

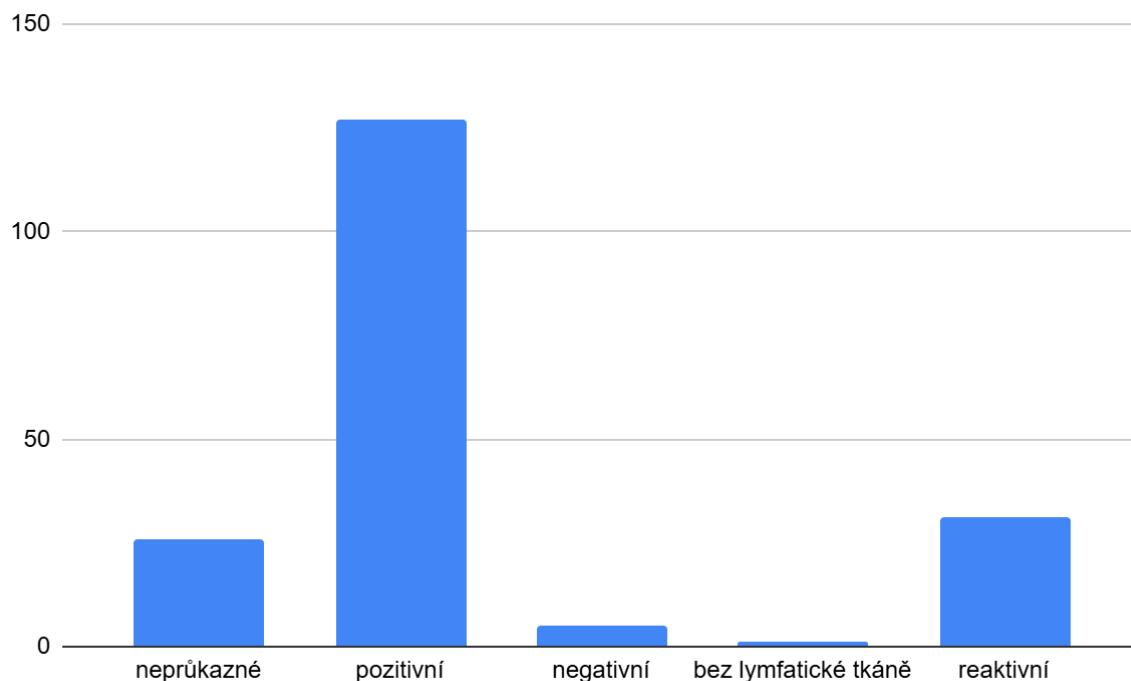


Graf 6. Radiologický nález na uzlinách

Ve všech případech byla provedena biopsie. U pacientů s minimálním ultrazvukovým nálezem byly suspektní uzliny odhaleny na jiné zobrazovací metodě v rámci stagingu.

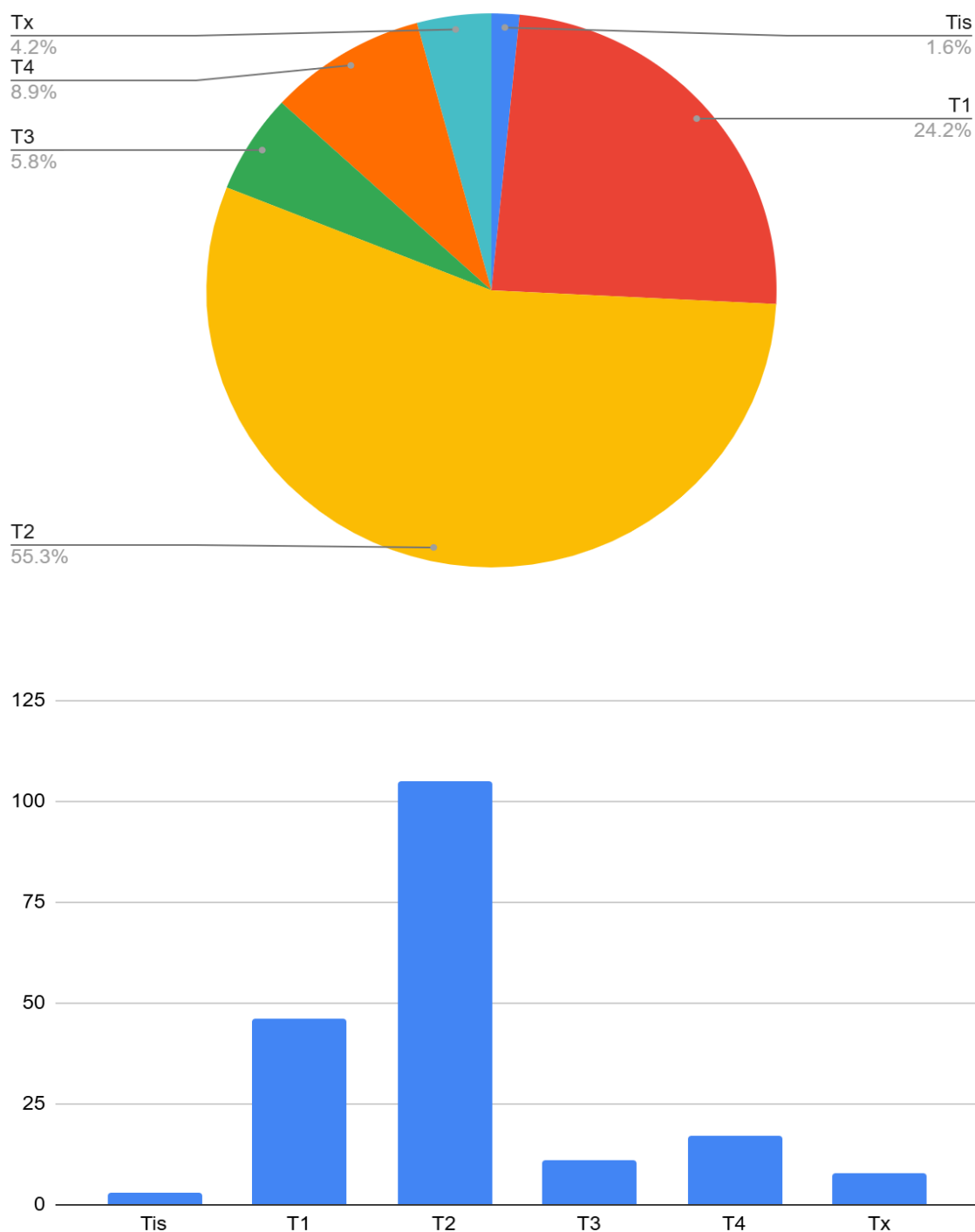
Všechny uzliny v této studii byly označeny uhlíkem nebo zrnem, často přímo při provádění biopsie. Ze všech případů biopsií, které byly provedeny v rámci diagnostiky, bylo 127 (66,8 %) pozitivních nálezů, 5 negativních (2,8 %), 31 reaktivních (17,4 %). Bohužel v 26 případech (13,7 %) byly histologické nálezy neprůkazné a v 1 případě (0,6 %) nebyla ve vzorku identifikována lymfatická tkáň. Všechna data z biopsií jsou reprezentována následujícími dvěma grafy.





Graf 7.-8. Histologické nálezy v uzlině v rámci diagnózy

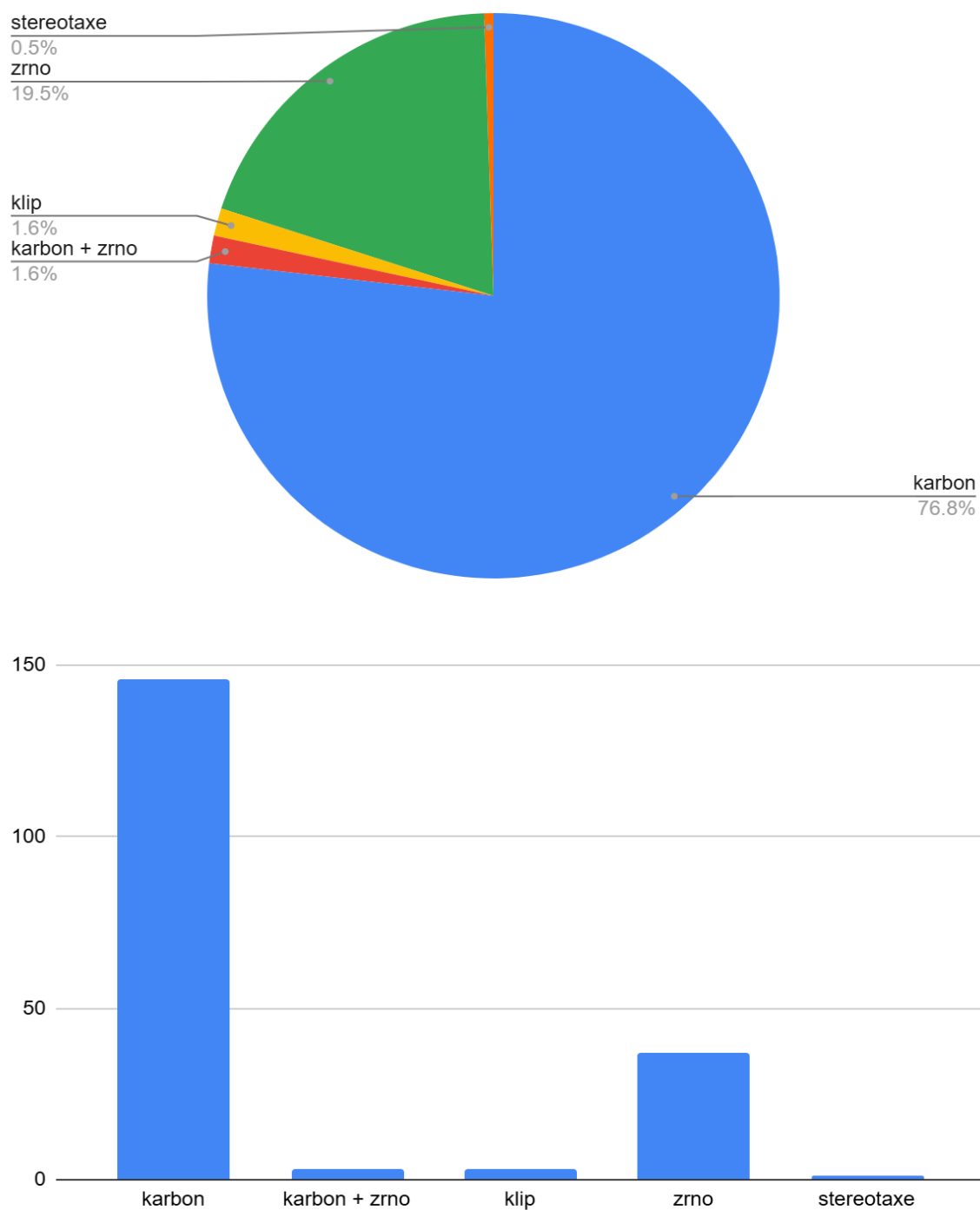
V průběhu primární diagnostiky, byla použita mezinárodní TMN klasifikace. V rámci stagingu tumoru jsme porovnali T status. V celé skupině případů byly 3 případy (1,6 %), kde se na biopsii podařilo prokázat pouze karcinom in situ, ovšem za přítomnosti metastáz v uzlinách. Toto indikovalo invazivní karcinom, který nebylo možné rozlišit na zobrazovacích metodách či zachytit na biopsii. V 8 případech (4,2 %) pacienti již dříve podstoupili zákrok na prsu a zde tumor nebyl nalezen a byl potvrzen pouze v axile. V těchto případech byla použita klasifikace Tx. Nejpočetnější skupinou byla ta se zastoupením tumoru ve stadiu T2, kde se nacházelo 105 pacientů (55,3 %), druhou nejpočetnější pak ta s tumory T1 s 46 pacienty (24,2 %). V menším zastoupením pak byly tumory T4 s 17 pacienty (8,9 %), a T3 s 11 pacienty (5,8 %). Přehledné grafy reprezentující tato čísla následují.



Graf 9.-10. TMN klasifikace tumoru v době diagnózy

Jak již bylo několikrát zmíněno v rámci této práce, na chirurgickém pracovišti Fakultní nemocnice Olomouc, došlo ke změně hlavní metody značení z uhlíku na zrno. V několika málo případech byla využita kombinace metod nebo kompletně jiná metoda. Ke změně směrem k zrnu došlo přibližně v polovině roku 2023, a proto ve většině případů karbonové značení převládá.

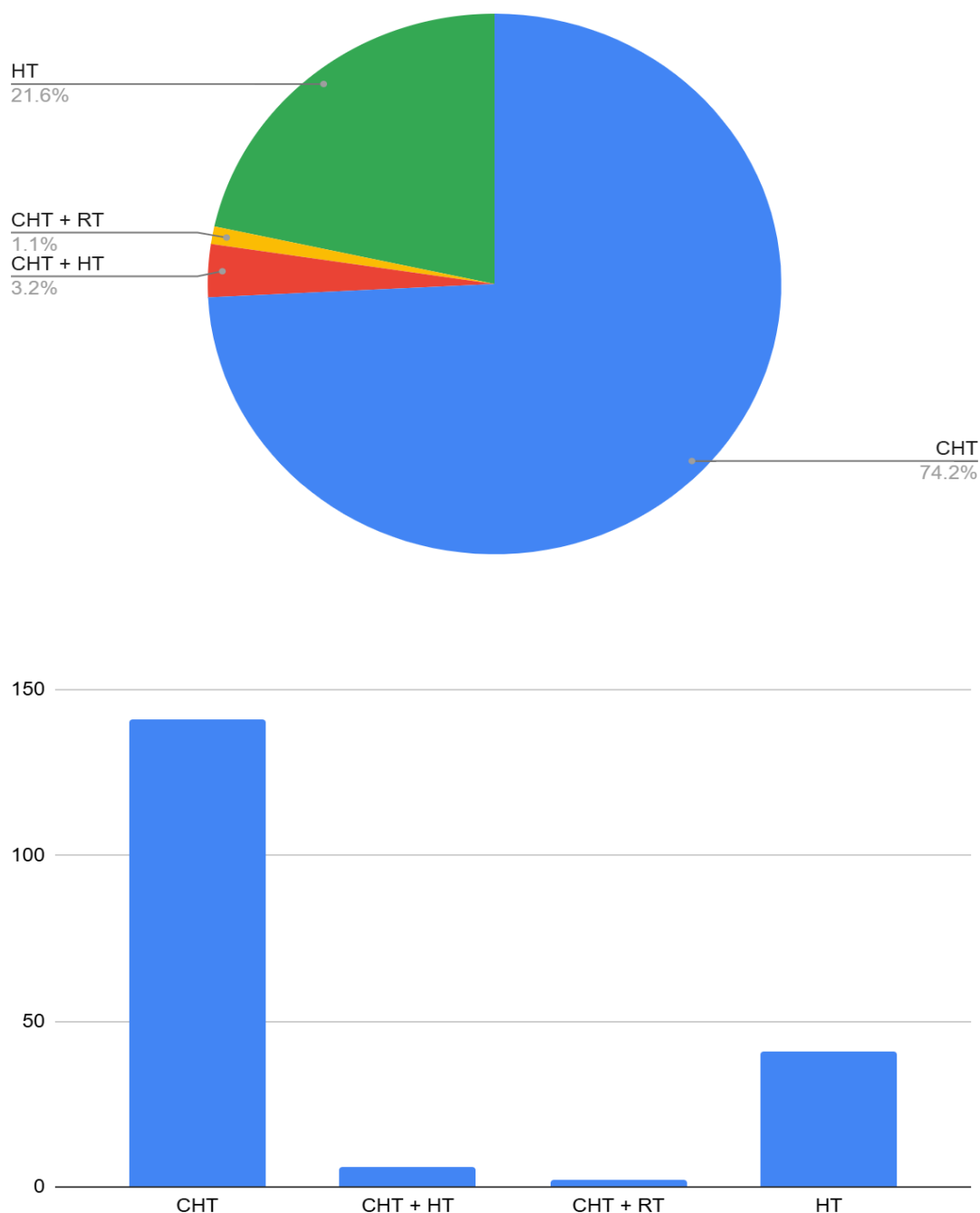
Karbon byl využit ke značení ve 146 případech (76,8 %) a zrno v 37 případech (19,5 %). Ve 3 případech (1,6 %) pak byla využita kombinace obou značení. Toto reprezentuje dobu, kdy se se zrnem na pracovišti začínalo. V dalších 3 případech (1,6 %) pak byl využit k označení uzliny klip, a v 1 případě (0,5 %) stereotaxe. Grafy reprezentující tyto nálezy se nachází pod tímto textem.



Graf 11.-12. Metody značení uzlin před TAD

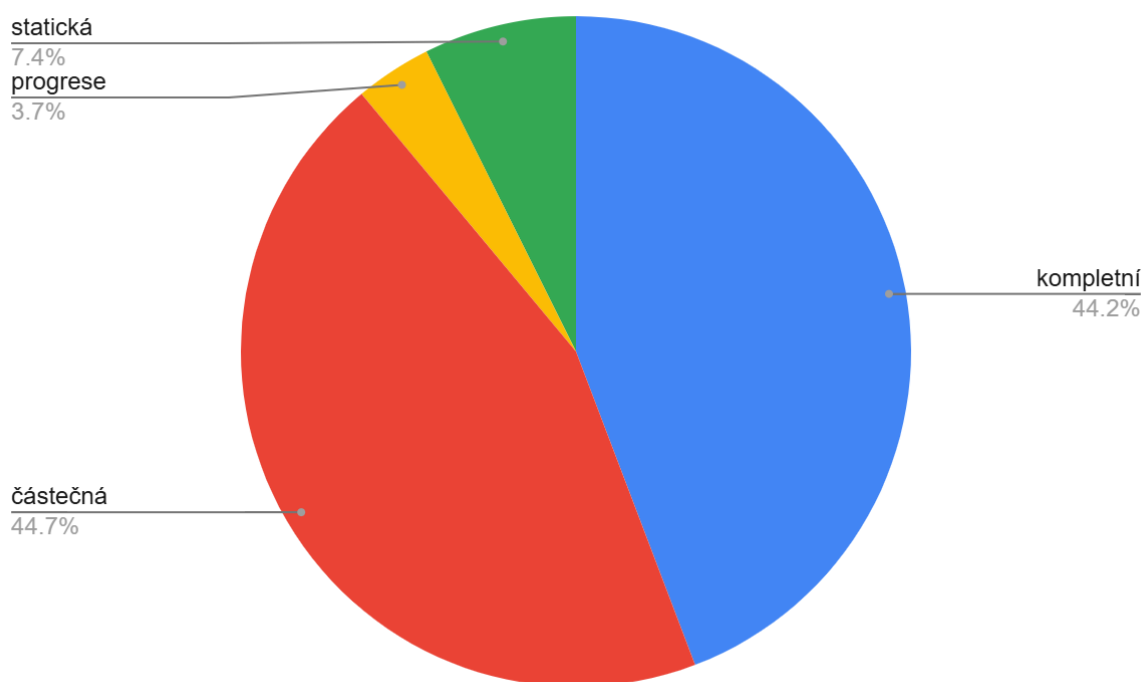
Většina pacientů podstoupila neoadjuvantní terapii. Tato byla ve formě chemoterapie (CHT), hormonální terapie (HT), radioterapie (RT) nebo kombinace těchto postupů.

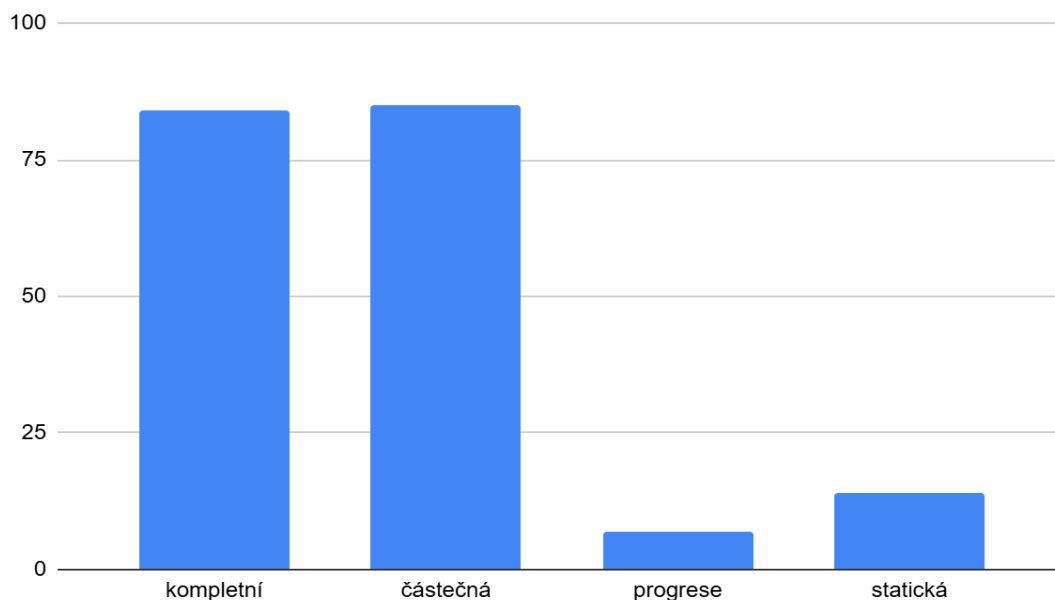
Velký podíl pacientů prodělal neoadjuvantní chemoterapii bez kombinace s jinou výše zmíněnou modalitou. Toto se odehrálo ve 141 případech (74,2 %), zatímco chemoterapii v kombinaci s hormonální terapii podstoupilo 6 pacientů (3,2 %) a chemoterapii s radioterapií 2 pacienti (1,1 %). 41 pacientů (21,6 %) pak podstoupilo pouze hormonální terapii. Rozložení neoadjuvantní léčby je zobrazeno v následujících grafech.



Graf 13.-14. Neoadjuvantní terapie

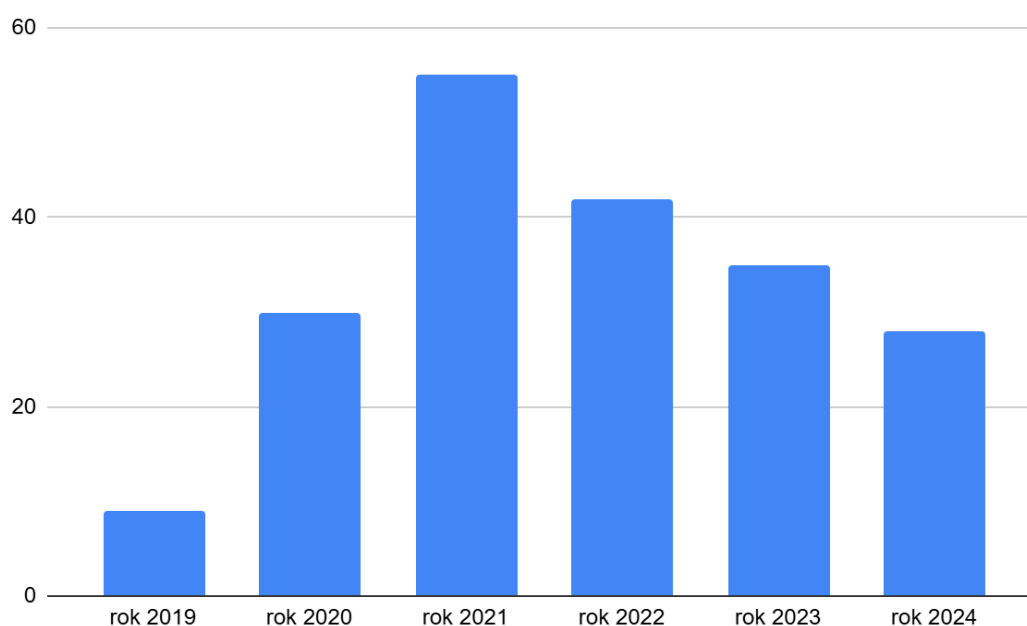
V průběhu a na konci neoadjuvantní léčby se provádělo opakování iničiálních vyšetření pro zhodnocení odpovědi na neoadjuvantní léčbu. Toto proběhlo u všech pacientů, kteří podstoupili a dokončili neoadjuvantní léčbu. V naší studii nebylo nutné léčbu přerušit nebo předčasně ukončit v žádném případě. Dvě největší skupiny reprezentovali pacienti s kompletní a částečnou odpovědí na léčbu. 84 pacientů (44,7 %) mělo na zobrazovacích metodách kompletní odpověď a 85 pacientů (44,2 %) odpověď částečnou. U 14 pacientů (7,4 %) pak nebyla odpověď žádná a obraz byl vyhodnocen jako statický, zatímco u 7 pacientů (3,7 %) byla zaznamenána progresse nálezu. Grafy ilustrující odpovědi na neoadjuvantní léčbu jsou dostupné pod tímto textem.





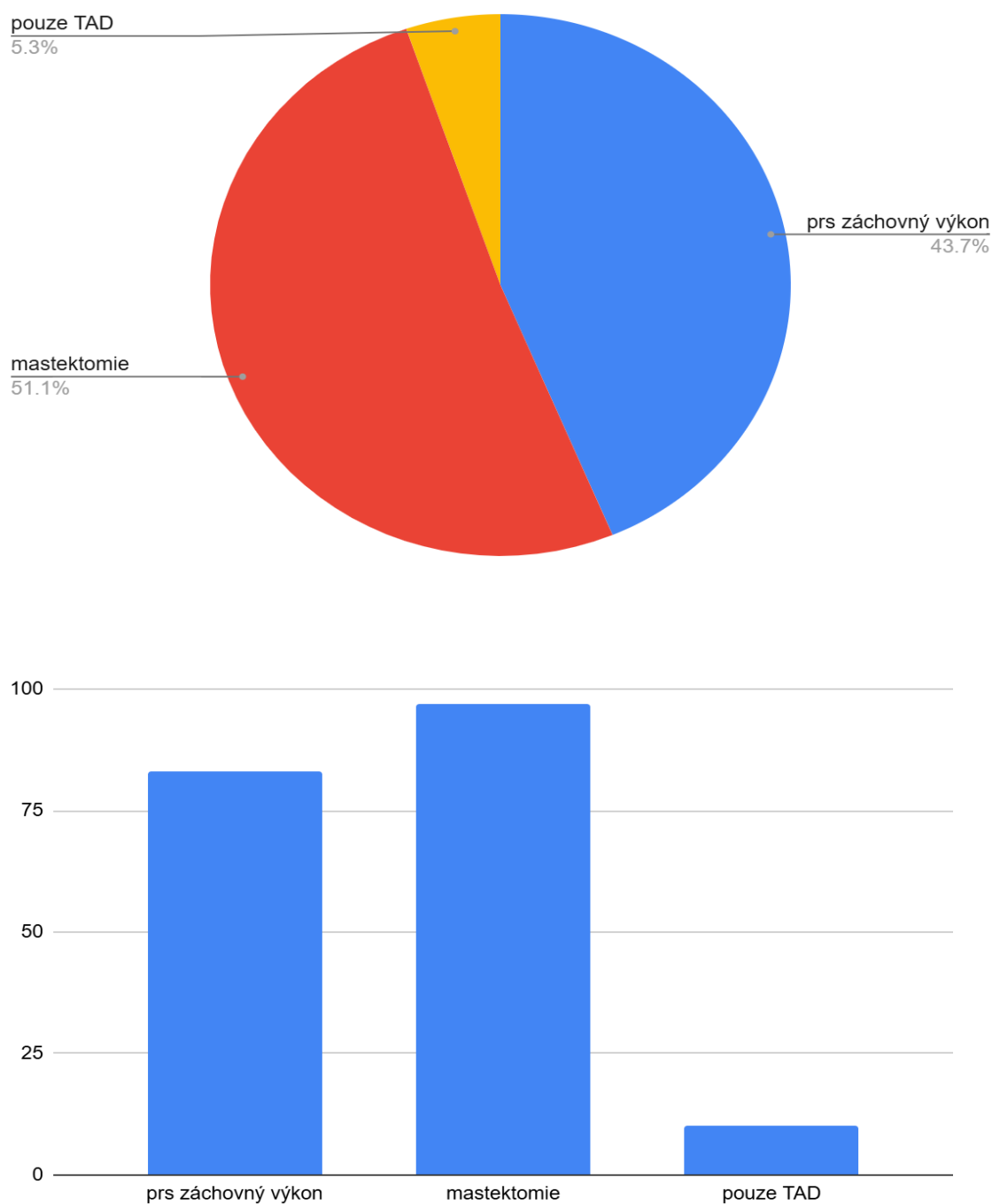
Graf 15.-16. Radiologická odpověď tumoru a axily na neoadjuvantní léčbu

Chirurgické výkony zahrnující cílenou axilární disekci se na pracovišti ve Fakultní nemocnici Olomouc začaly provádět v roce 2019, kdy bylo provedeno 9 výkonů. Tato čísla se postupně zvyšovala až do roku 2021, kdy kulminovala kombinace této inovativní techniky a vhodných pacientů. Od té doby je patrný mírný ústup, nicméně čísla zůstávají poměrně konzistentní.



Graf 17. Celkový počet výkonů TAD na ve Fakultní nemocnici Olomouc mezi lety 2019 a 2024

Přistoupíme-li k údajům týkajících se přímo chirurgického zákroku, 83 pacientů (43,7 %) podstoupilo prs zachovávající výkon, 97 pacientů (51,1 %) mastektomii a 10 pacientů (5,3 %) pouze cílenou axilární disekci. Pacienti, kteří podstoupili pouze cílenou axilární disekci, měli za sebou výkon na prsu v minulosti. Grafy reprezentující tato čísla mohou být nalezeny pod tímto textem.



Graf 18.-19. Chirurgické výkony z hlediska odstranění mammy

V rámci chirurgického zákroku bylo přistoupeno k operaci v axile, při níž byly odstraněny lymfatické uzliny. Jejich počet závisel na přesnosti cílené axilární disekce, klinickém nálezů v axile (pohledem a pohmatem) a zkušenostech chirurga. V některých případech byl odstraněn klastr (shluk) uzlin, a to převážně z důvodu nejasného značení, které bylo přítomno ve tkáních mezi uzlinami nebo označovalo více uzlin vedle sebe. Druhým případem pak bylo takzvané řetězení uzlin, kdy je ve tkáni jednotlivé uzliny od sebe rozlišit.

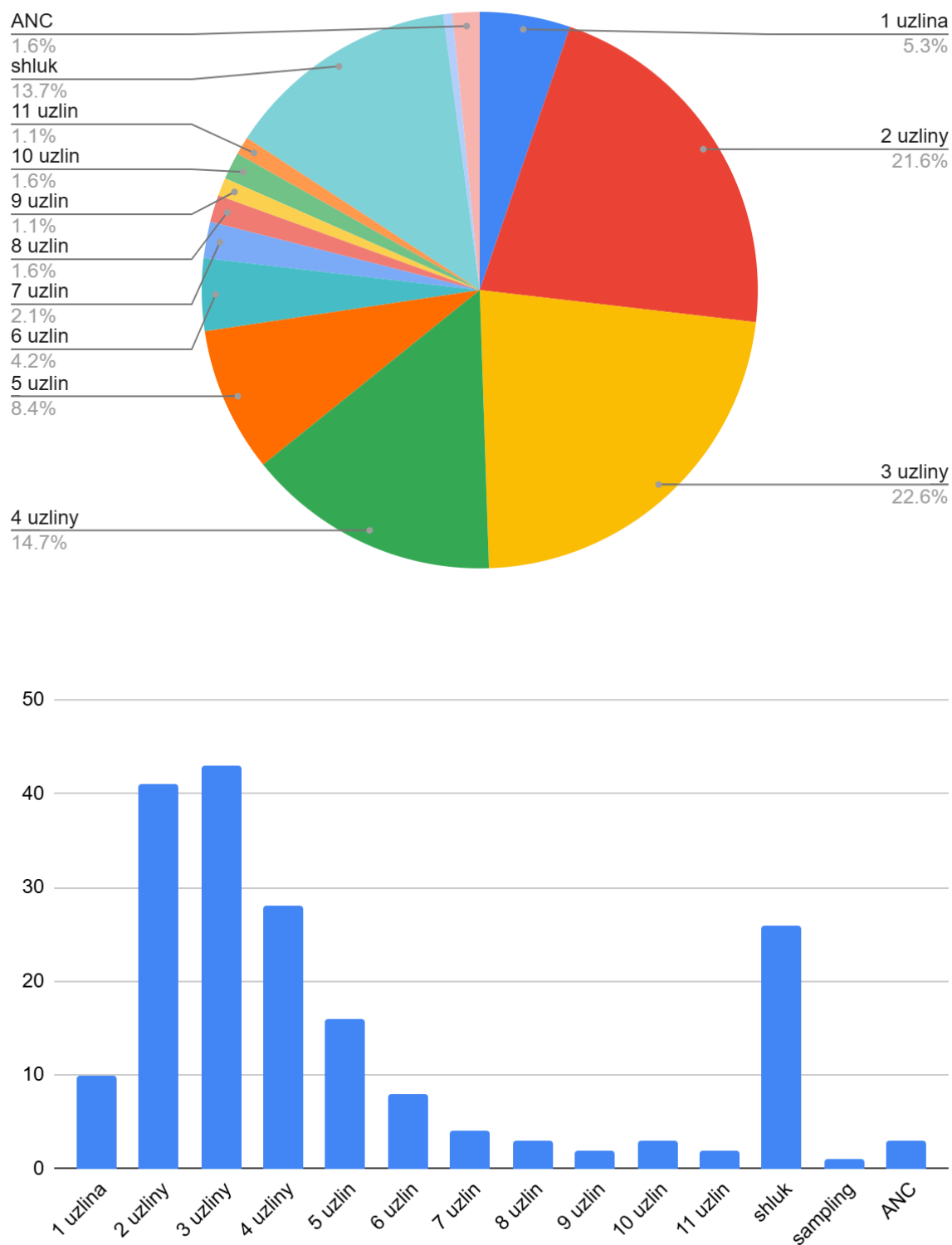
V případě, že nefungovalo značení uzlin, bylo přistoupeno k tzv. sampling, kdy dochází k odstranění malého vzorku tkáně obsahujícího blíže nespecifikovaný počet uzlin. U několika pacientů pak bylo v rámci klinického nálezů v axile přistoupeno ke kompletní axilární disekci.

V rámci těchto zákroků bylo v průměru odstraněno 3,64 uzlin s mediánem a modem shodně na 3 uzlinách.

Aritmetický průměr	3.64375
Median	3
Modus	3

Tab 6. Průměr, medián a modus počtu odebraných uzlin

Nejvíce byl zastoupen odběr 2 a 3 uzlin. 2 uzliny byly odebrány ve 41 případech (21,6 %) a 3 uzliny ve 43 případech (22,6 %). Shluk byl odstraněn v rámci 26 případů (13,7 %) a v 1 případě byl proveden sampling z důvodu nefungujícího značení. Ve 3 případech (1,6 %) pak bylo přistoupeno ke kompletní axilární disekci. Celkové rozložení jednotlivých skupin je uvedeno v následujících grafech.



Graf 20.-21. Počet odstraněných uzlin

Zajímavým, ale nikoliv překvapivým zjištěním bylo, že shluk uzlin musel být odstraněn pouze u pacientů, kde byl v rámci značení použit uhlík. Je třeba podotknout, že toto byla u uhlíku předvídatelná komplikace. Histopatologové, kteří hodnotili vzorky z těchto operací

požádali, zda by bylo možné umisťovat uhlík mimo uzliny, jelikož umístění přímo do uzlin značně ztěžuje jejich histopatologickou interpretaci. V rámci mamárního konzilia pak bylo rozhodnuto, že uhlík bude umístěn do těsné blízkosti pozitivní uzliny, ale ne přímo do ní. Rozdíly pak byly patrné i v trendu, kterým se pracoviště vydalo pro zpřesnění techniky cílené axilární disekce a adaptace zrna jako nové formy značení. Přestože nemáme zcela adekvátní objem dat pro srovnání obou skupin (uhlík vs zrno), již z těchto údajů je možno potvrdit přesnost zrna a jeho využití u cílené axilární disekce.

V rámci statistického hodnocení jsme použili chi square test v porovnání značení uhlíkem a značení zrnem. Jiné nebo kombinované metody značení jsme vynechali. U uhlíkového značení bylo 26 případů, kdy bylo nutné odstranit shluk kvůli nejasnému značení jednotlivých uzlin. U zrna nebyla tato komplikace pozorována.

Pozorované četnosti (Observed O)		
	přesné značení	značení mimo uzlinu
uhlík	120	26
zrno	37	0

Očekávané četnosti (Expected E)		
	přesné značení	značení mimo uzlinu
uhlík	125.2568306	20.7431694
zrno	31.7431694	5.256830601

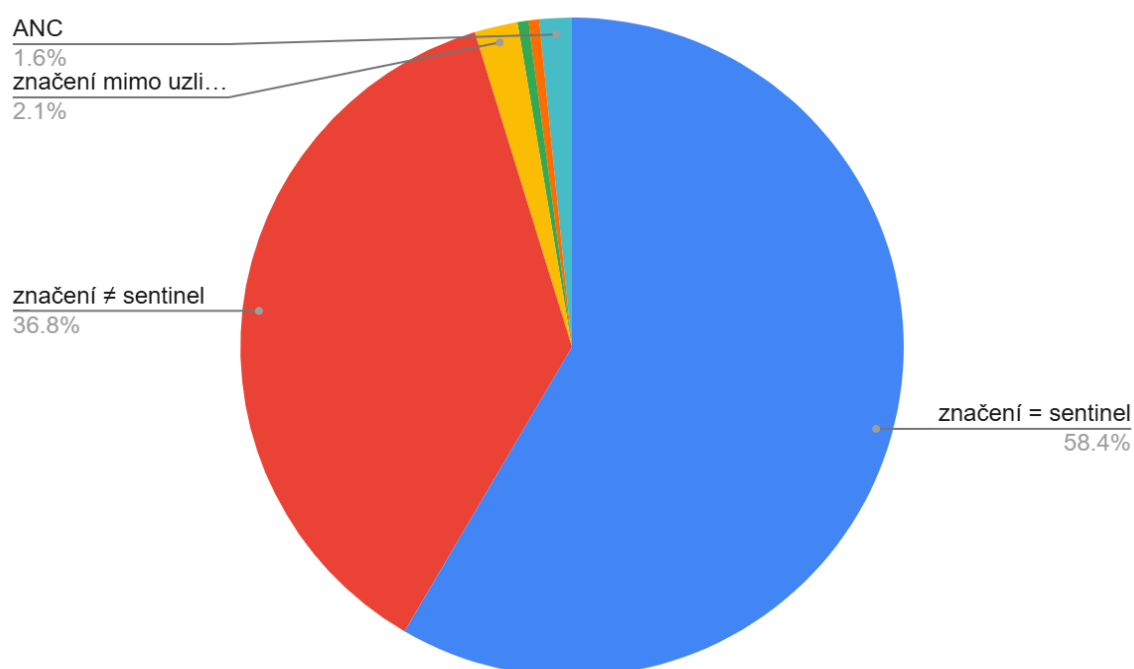
$(O-E)^2/E$		
	přesné značení	značení mimo uzlinu
uhlík	0.2206208463	1.332210495
zrno	0.8705579339	5.256830601

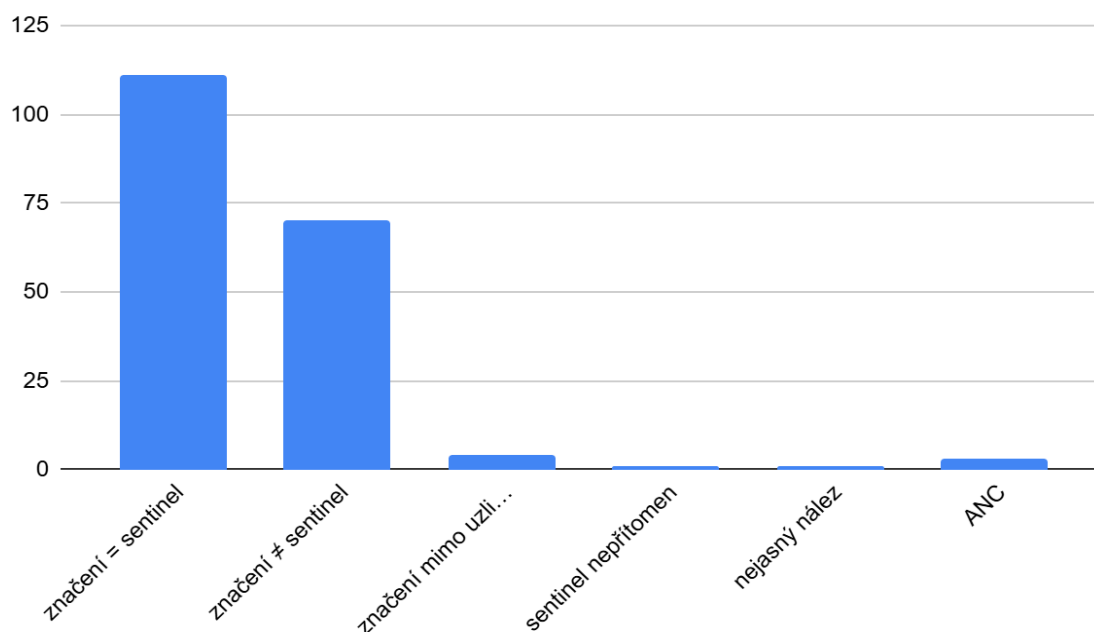
X^2	7.680219876
df	1
p-value	0.00558293652

Tab 7.-10. Výpočty chi square test pro porovnání metod značení

Není překvapivé, že z hodnoty p-value vyplývá, že byla nulová hypotéza (není rozdíl mezi značením) odmítnuta.

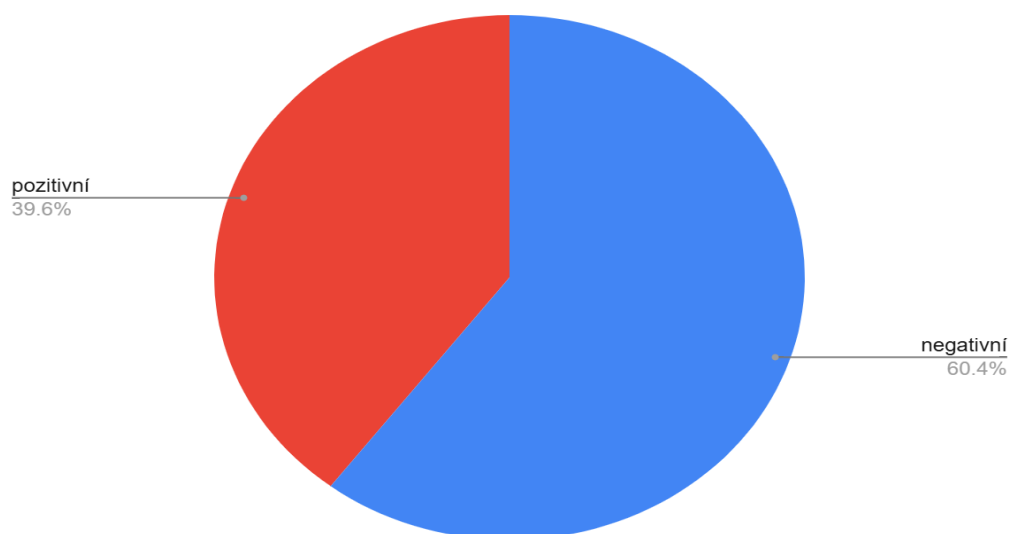
U histologických nálezů jednotlivých uzlin jsme se nejprve zaměřili na zjištění, zda je sentinelová a značená uzlina jednou a tou samou. Podrobnější analýza positivity (výskytu buněk karcinomu v uzlinách) a negativity bude následovat. Ve 111 případech (58,4 %) bylo značení ve stejné uzlině, která byla uzlinou sentinelovou. V 70 případech (36,8 %) se tyto uzliny lišily. Ve 4 případech (2,1 %) bylo značení (v naší studii uhlík) nalezeno na histologickém preparátu pouze ve tkáních mimo uzliny. V 1 případě došlo k selhání techniky sentinelové uzliny radioaktivním techniciem a žádná radioaktivita nebyla detekována. 1 případ byl na histologickém preparátu klasifikován jako nejasný nález, protože nebylo možno s jistotou určit pozici značení a sentinelové uzliny. Ve 3 případech (1,6 %) pak bylo přistoupeno k provedení kompletní axilární disekce a analýza značené a sentinelové uzliny byla tímto znemožněna.





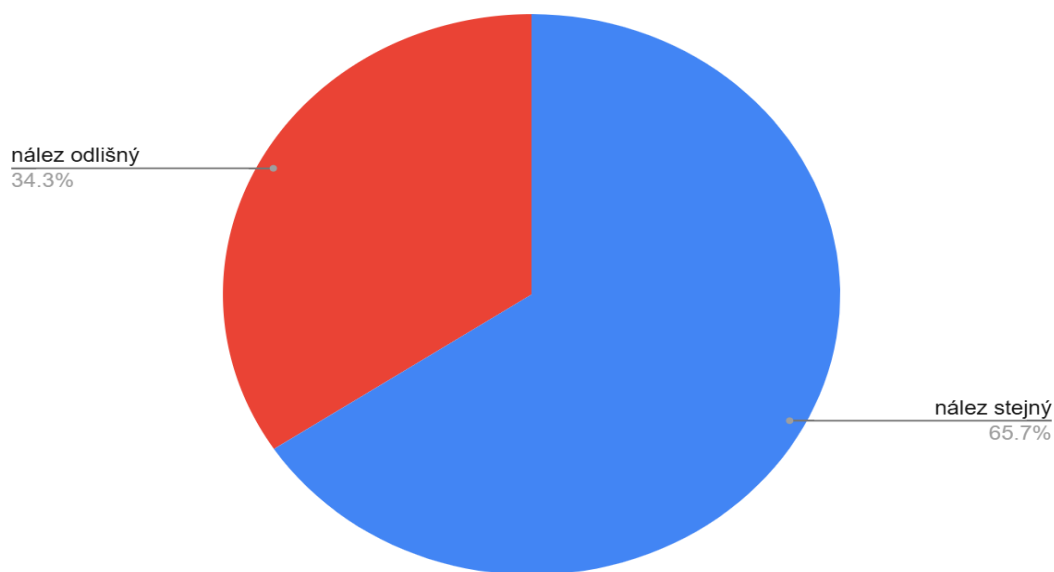
Graf 22.-23. Porovnání totožnosti sentinelové a značené uzliny v preparátu

Pro účely další analýzy byla data rozdělena na skupinu A (značená a sentinelová uzlina jsou totožné) a na skupinu B (značená sentinelová uzlina totožné nejsou). Jak již bylo zmíněno výše, ve skupině A bylo 111 případů. V této skupině byla v 67 případech (60,4 %) uzlina identifikovaná jako sentinelová a zároveň značená negativní. V dalších 44 případech (39,6 %) byl u takové uzliny nález klasifikován jako pozitivní (obsahující mikro- nebo makrometastázy).



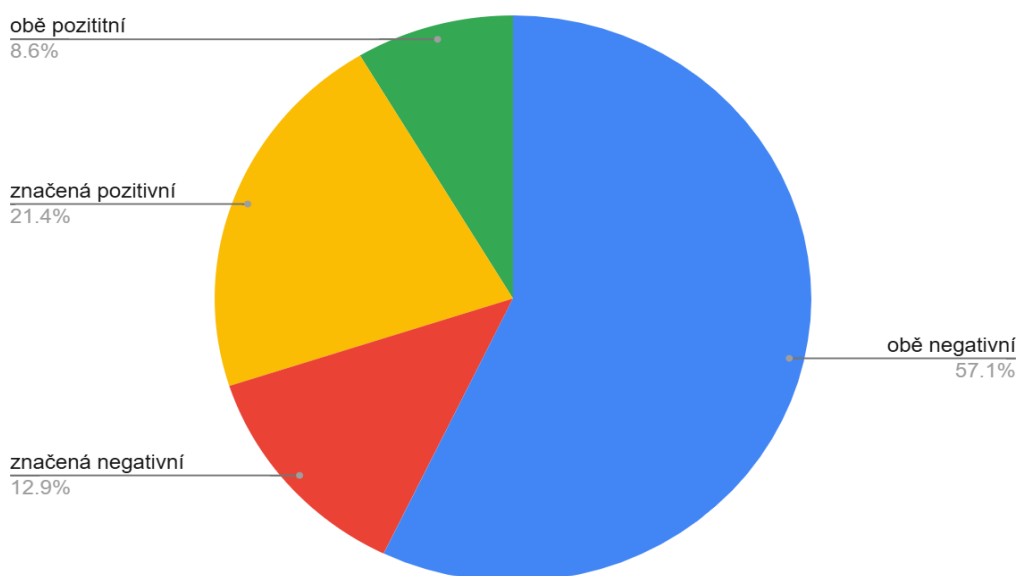
Graf 24. Pozitivita uzlin u preparátů odebraných ve skupině A (značená a sentinelová uzlina jsou totožné)

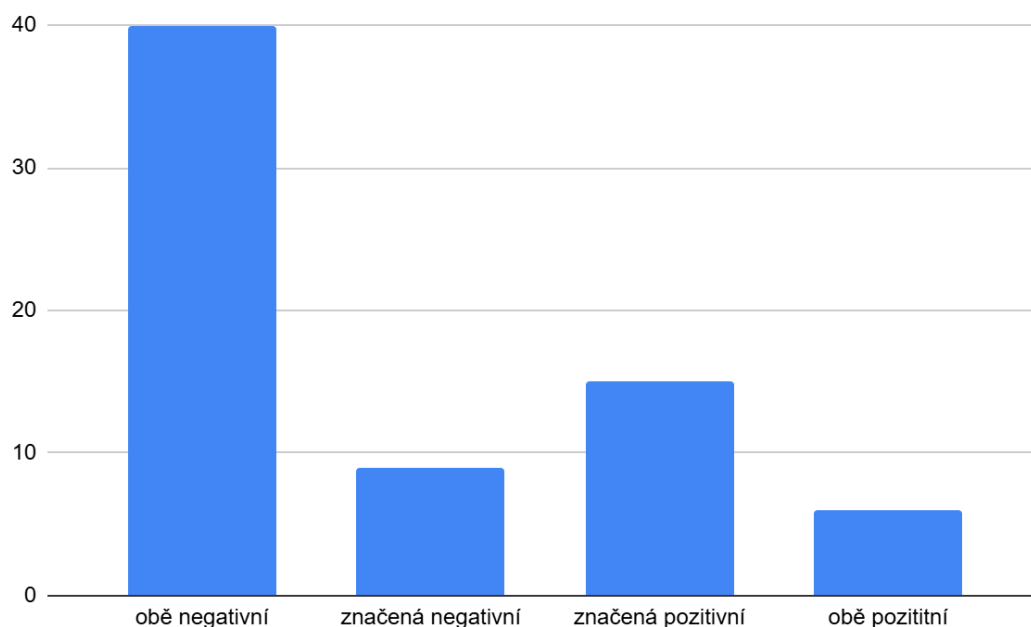
V rámci skupiny B, jsme se nejprve podívali na to, zda byl nález v sentinelové a značené uzlině stejný. K tomuto došlo u 46 případů (65,7 %). Ve 24 případech (34,3 %) byl pak nález na uzlinách odlišný.



Graf 25. Totožnost nálezu u preparátů odebraných ve skupině B (značená sentinelová uzlina totožné nejsou)

V rámci skupiny B byl totožný a negativní nález u 40 případů (57,1 %), a totožný a pozitivní nález u 6 případů (8,6 %). Situace, kdy byla značená uzlina pozitivní a sentinelová uzlina negativní, nastala v 15 případech (21,4 %). Opačná situace, tedy značená uzlina negativní a sentinelová pozitivní u 9 případů (12,9 %).





Graf 26.-27. Pozitivita uzlin u preparátů odebraných ve skupině B (značená a sentinelová uzlina totožné nejsou)

Zajímavostí ovšem bylo, že v obou skupinách existoval jeden případ, kdy byly značené/sentinelové uzliny negativní (obě nebo tatáž uzlina) a uzlina odebraná v rámci shluku nebo jako klinicky zvětšená, byla pozitivní.

Ačkoliv rozděleně na skupiny mohou tyto výsledky působit nepřesvědčivě, vezmeme-li v potaz fakt, že ve 111 případech byla značená a sentinelová uzlina totožná a přidáme k tomu skupinu, kde tyto uzliny nebyly totožné, ale měly totožný histopatologický nález, bavíme se o již velmi signifikantním výsledku 82 % z celkového počtu 190 pacientů. Kdybychom v těchto případech přistoupili pouze k jedné variantě, tedy cílené axilární disekci či sentinelové uzliny, dosáhli bychom totožného histopatologického nálezu a minimálně invazivní operace v axile.

V rámci statistického hodnocení jsme využili chi square test pro porovnání shodných histopatologických nálezů ve skupinách A a B. Tabulky a jednotlivé hodnoty jsou uvedeny dále.

Pozorované četnosti (Observed O)		
	shodný nález	jiný nález
značení = sentinel	111	0
značení ≠ sentinel	46	24

Očekávané četnosti (Expected E)		
	shodný nález	jiný nález
značení = sentinel	96.28176796	14.71823204
značení ≠ sentinel	60.71823204	9.281767956

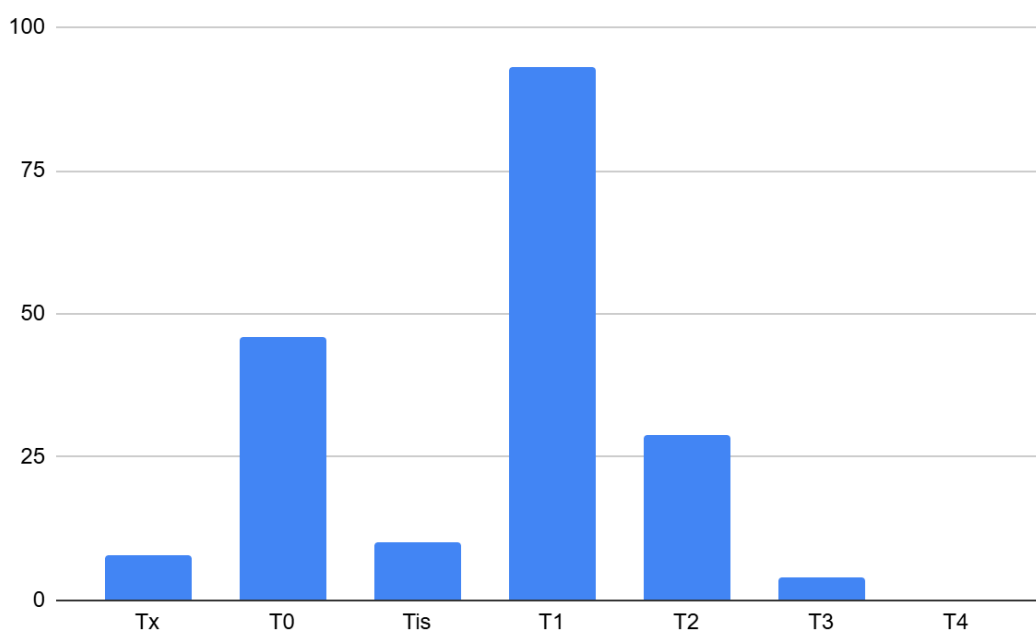
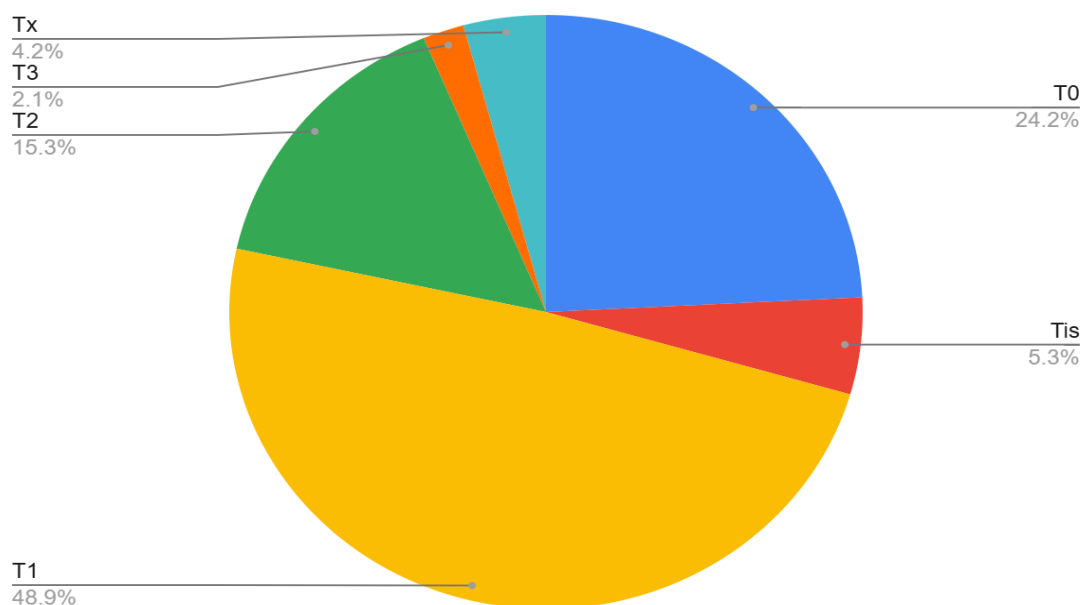
$(O-E)^2/E$		
	shodný nález	jiný nález
značení = sentinel	2.249920822	14.71823204
značení ≠ sentinel	3.567731589	23.33891081

Xsq	43.87479527
df	1
p-value	0.00000000004

Tab 11.-14. Výpočty chi square test pro porovnání histologických nálezů u skupin A a B

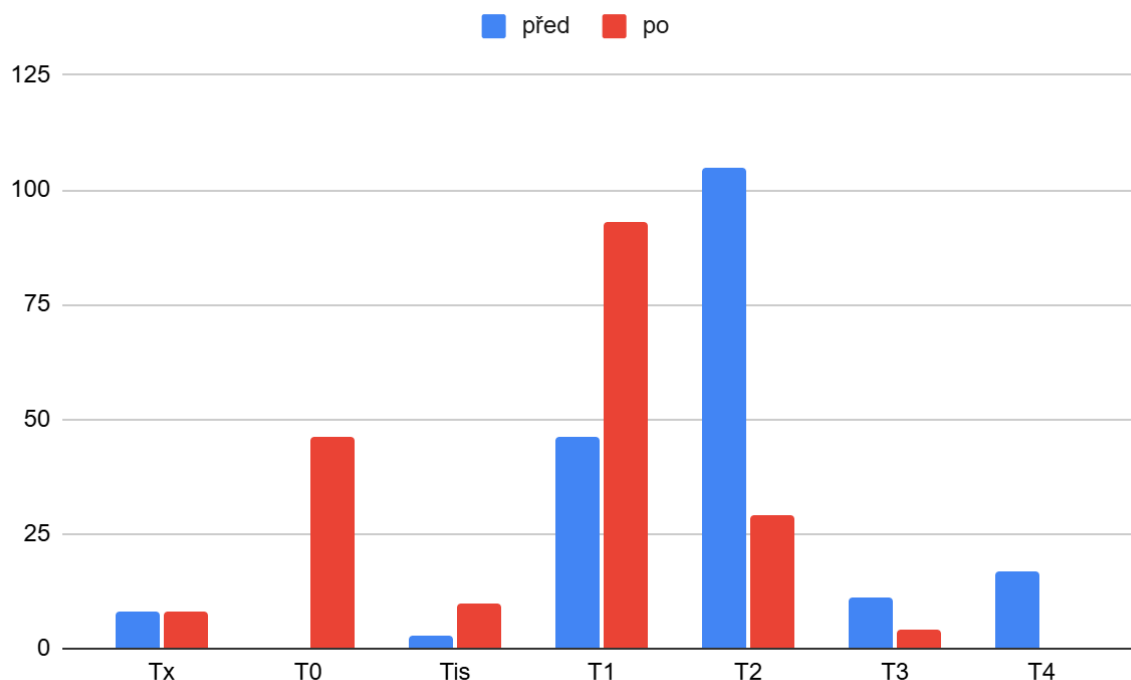
Z hodnoty p-value je patrné, že nulová hypotéza (není rozdíl mezi skupinami A a B) je odmítnuta, a výsledky jsou statisticky signifikantní.

Přestože to nebylo hlavním předmětem naší práce, získali jsme i histopatologická data z tumorů prsů. Zde bylo patrné, že většina tumorů se zmenšila, takže patologická klasifikace T0 byla zastoupena ve 46 případech (24,2 %), Tis v 10 případech (5,3 %), T1 v 93 případech (48,9 %), T2 ve 29 případech (15,3 %) a T3 ve 4 případech (2,1 %). Patologie T4 nebyla zaznamenána v žádném nálezu. Podrobné rozložení najdeme v následujících grafech.



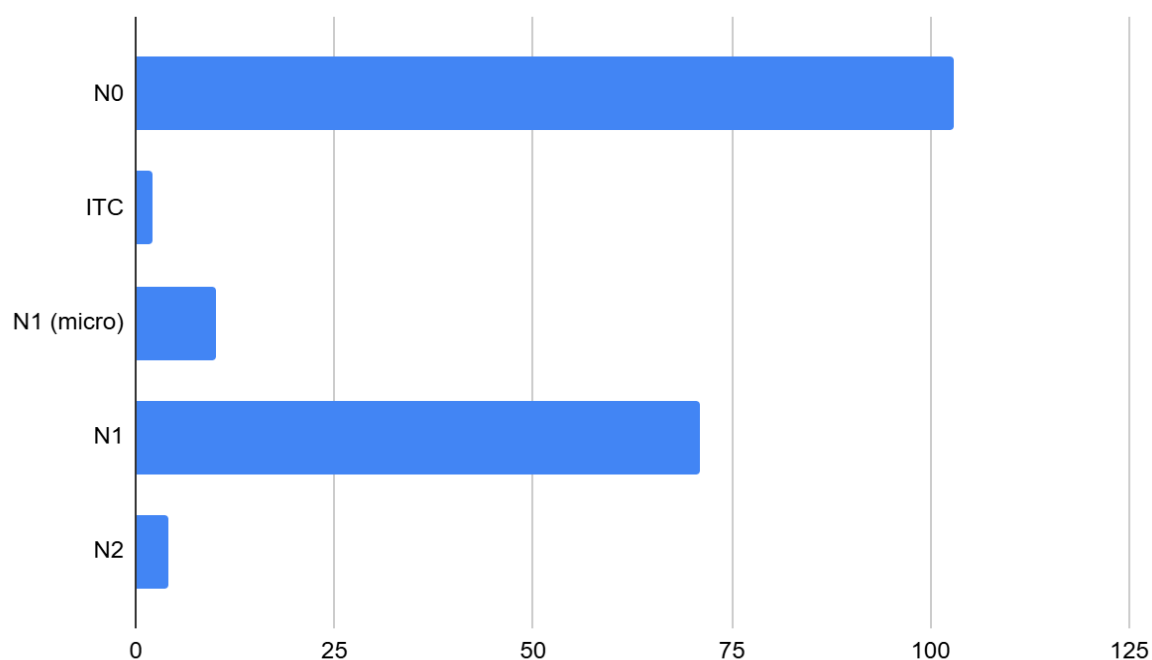
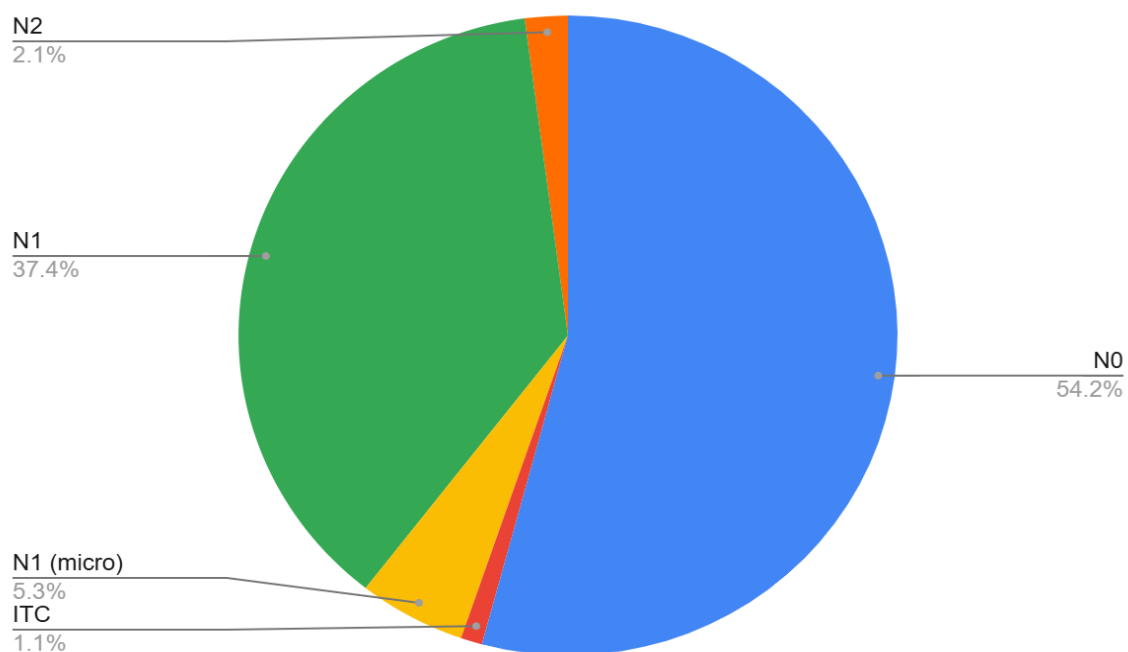
Graf 28.-29. TMN klasifikace tumoru v operačním preparátu

Mnohem zajímavější je pak srovnání nálezu před a po léčbě. Odpověď na léčbu je reprezentována přesunem do kompletní nebo parciální odpovědi (snížení T klasifikace), která slouží jako jeden z důkazů adekvátnosti neoadjuvantní léčby. Nejlépe je toto názorně vidět v následujícím grafu.



Graf 30. Porovnání TMN klasifikace u tumoru v době diagnózy a na preparátu po operaci (a NAT)

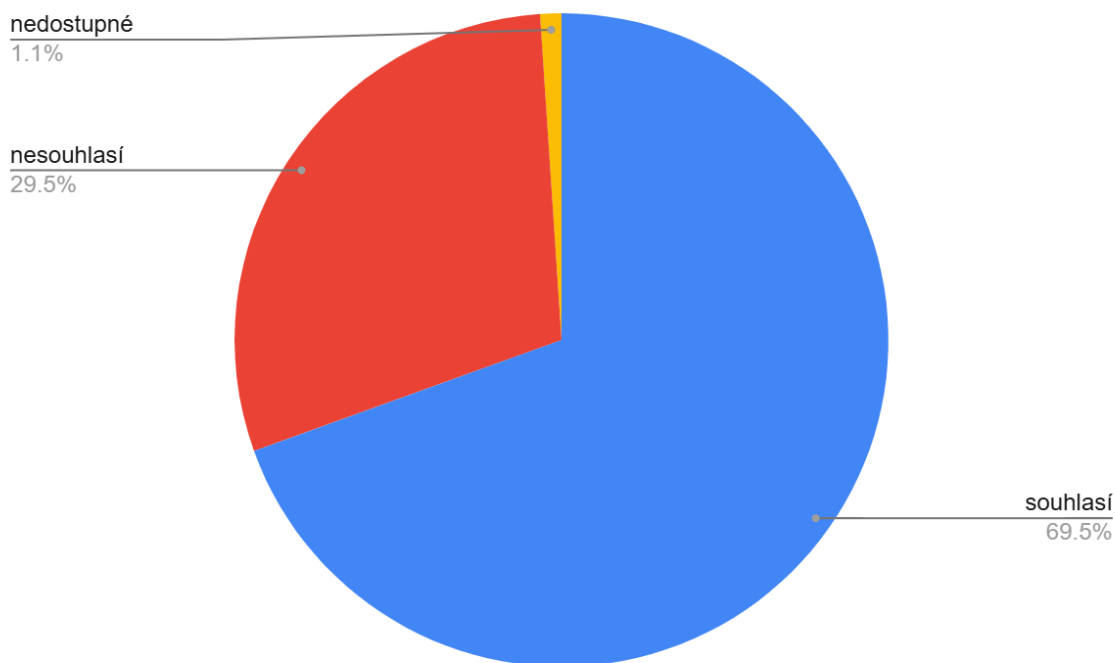
S předpokladem pozitivních nebo velice suspektních uzlin v době diagnózy jsme porovnali i patologickou klasifikaci uzlin. Ve 103 případech (54,3 %) nebyla nalezena žádná stopa nádoru a klasifikace tedy byla N0. Ve 2 případech (1,1 %) byly nalezeny isolated tumour cells. Řešení těchto nálezů je sporné i přes poslední mezinárodní doporučení, kdy je možné tyto nálezy nechat bez další léčby, záleží následný management na konkrétním pracovišti a specialistovi. V 10 případech (5,3 %) byly nalezeny mikrometastázy a v 71, resp. 4 případech (37,4 % resp. 2,1 %) byly nalezeny makrometastázy, které byly klasifikovány N1 nebo N2. Převážně nálezy N2 se vyskytovaly u pacientů, kde bylo odebráno velké množství uzlin v závislosti na klinickém rozhodnutí nebo provedena kompletní axilární disekce.



Graf 31.-32. Klassifikace pooperačního nálezu na uzlinách

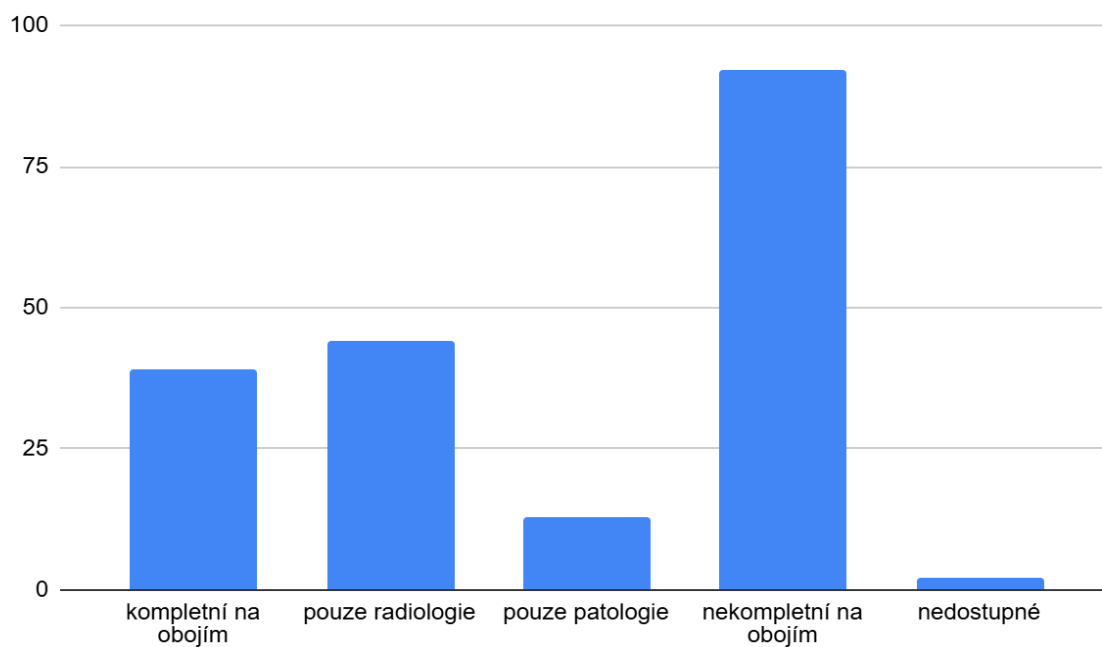
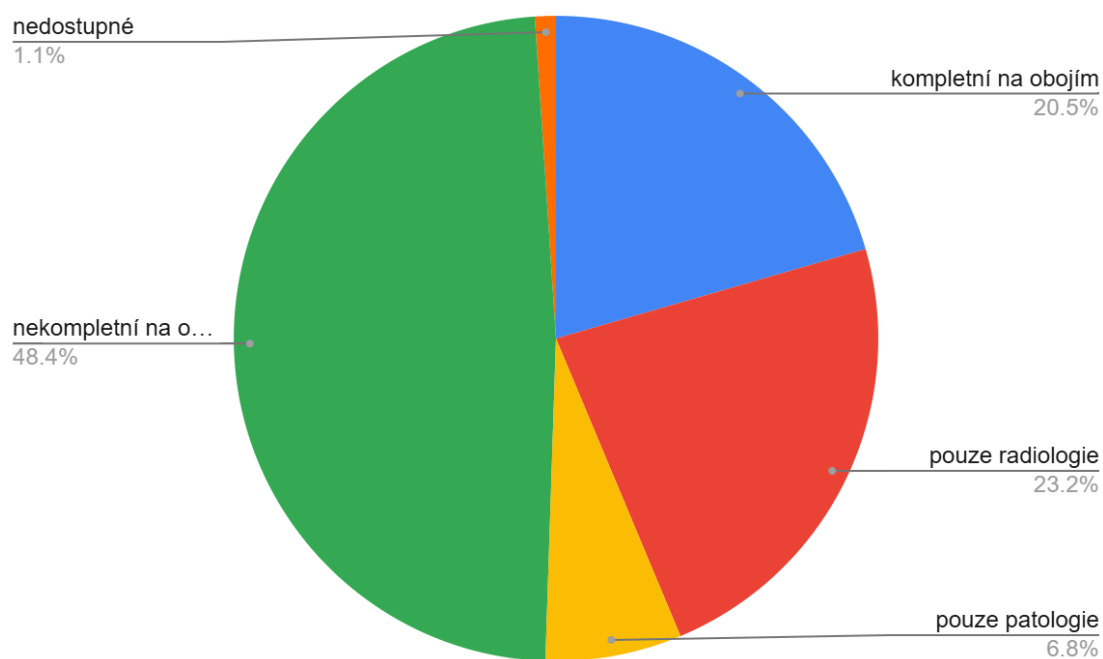
Vzhledem k povaze naší práce, jsme zkoumali také korelaci radiologické odpovědi s odpovědí patologickou. V naší studii byli radiologové schopni odhadnout odpověď na

neoadjuvantní léčbu ve 132 případech (69,5 %). Je ale třeba podotknout, že u dalších 10 případů byly nálezy pouze mikroskopické, tedy 4 případy nálezu karcinomu in situ, 2 případy ITC a 4 případy mikrometastáz. V 2 případech nebyl dostatek informací pro provedení této korelace. Zahrneme-li do statistiky i toto, zvýší se úspěšnost radiologického odhadu na 72,6 %. V následujícím grafu jsou reprezentována čísla bez korelace pro mikroskopické nálezy.



Graf 33. Korelace radiologického a histopatologického nálezu na uzlinách po NAT

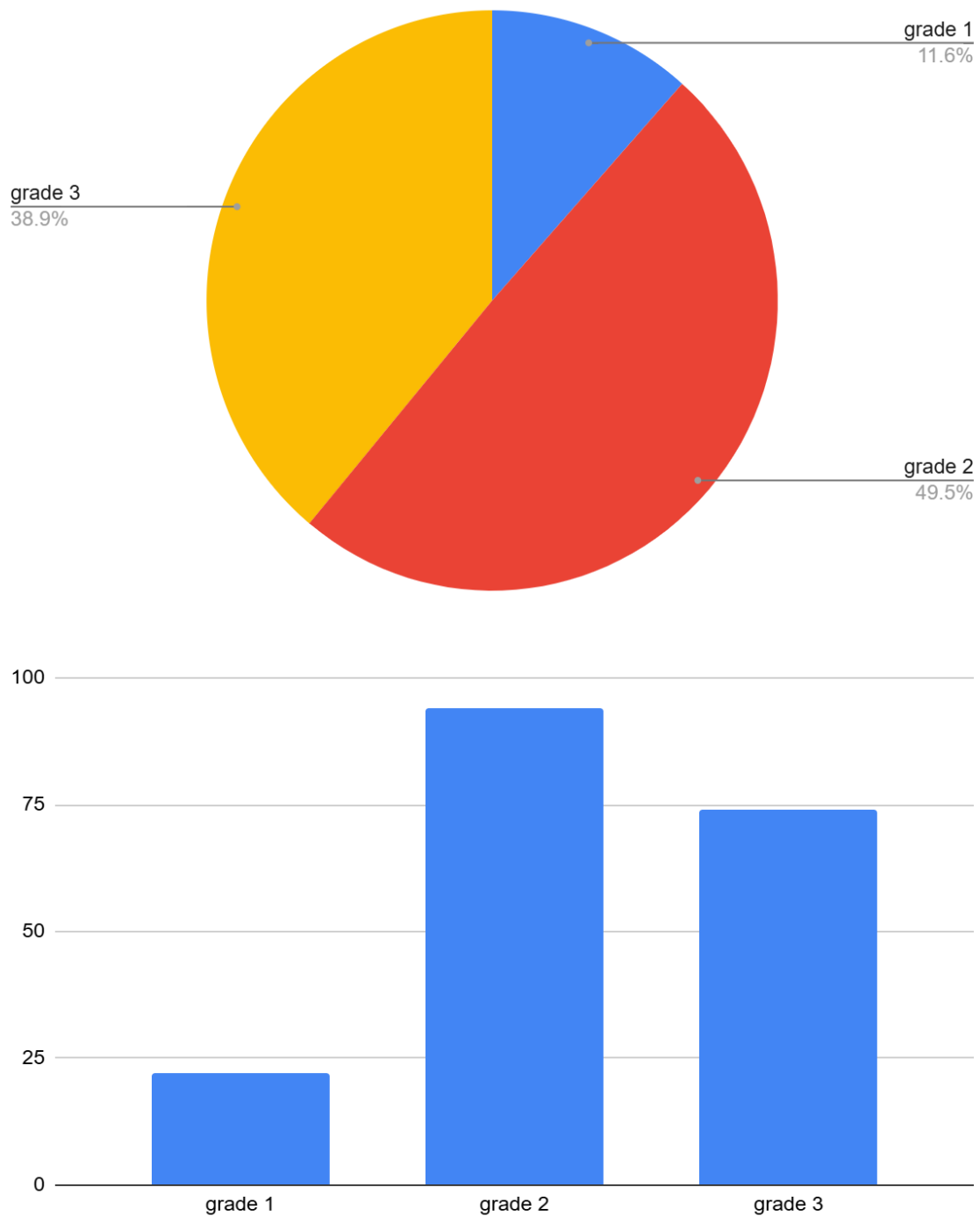
Bylo zajímavé dále rozdělit tyto skupiny na souhlasné odpovědi mezi patologií a zobrazovacími metodami. Kompletní odpověď byla souhlasná u 39 případů (20,5 %) a odpověď nekompletní byla souhlasná u 92 případů (48,4 %). V celkovém hodnocení to znamená, že se nálezy radiologické a patologické shodovaly u 131 případů (68,9 %). Ve 44 případech (23,2 %) pak interpretace zobrazovacích metod očekávala kompletní odpověď, ovšem tato nebyla na patologii přítomna (v grafu označeno jako pouze radiologie, reprezentující modalitu s kompletní odpovědí). Jak již bylo zmíněno výše, v dalších 10 případech se jednalo pouze o mikroskopické nálezy. Ve 13 případech (6,8 %) pak zobrazovací metody predikovaly nekompletní odpověď, nicméně na patologických preparátech nebyly nalezeny žádné známky tumoru. (v grafu označeno jako pouze patologie, reprezentující metodu, která prokázala kompletní odpověď na neoadjuvantní léčbu)



Graf 34.-35. Komplettnost odpovědi nálezu na uzlinách po NAT a korelace mezi radiologií a histopatologií

V neposlední řadě jsme pak zhodnotili závěrečnou histologii. Tato byla provedena na základě biopsií v kombinaci se závěrečnou patologií. V případě gradingu, byl nejvíce zastoupen grade 2 v 94 případech (49,5 %), následován grade 3 v 74 případech (38,9 %). Grade

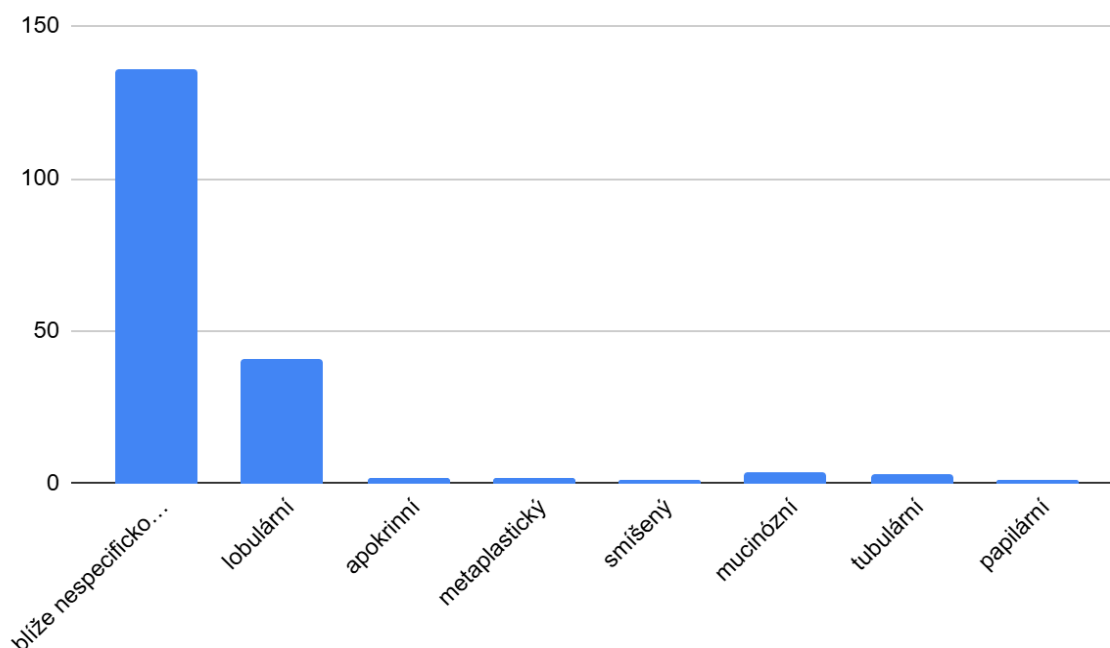
1 byl pak zastoupen ve 22 případech (11,6 %). Toto odpovídá standardní praxi, kde je použití neoadjuvantní terapie podporováno u vyšších grade.



Graf 36.-37. Finální grading nádorů

V rámci rozlišení tumorů, byla použita klasifikace s převládajícím prvkem. Nejvíce zastoupen byl karcinom blíže nespecifikovaného typu, a to ve 136 případech (71,6 %), následován karcinomem lobulárním ve 41 případech (21,6 %). Vzácně se pak objevily i jiné

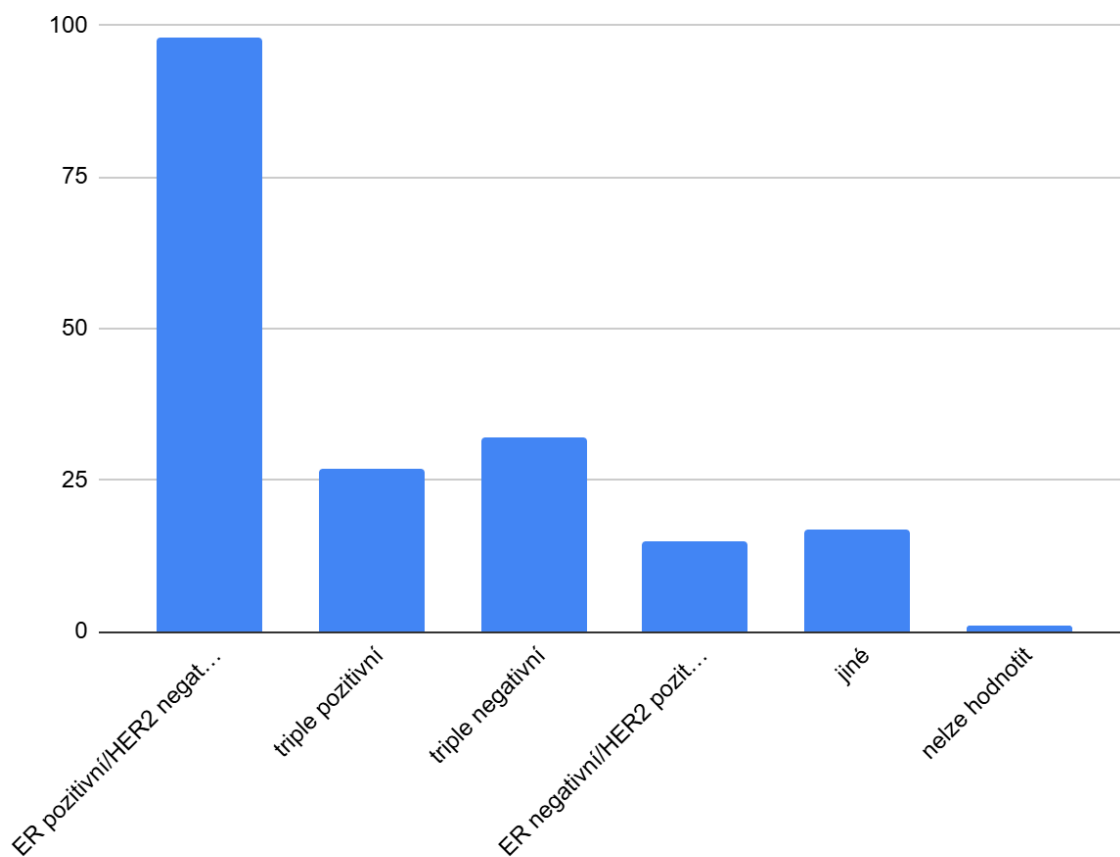
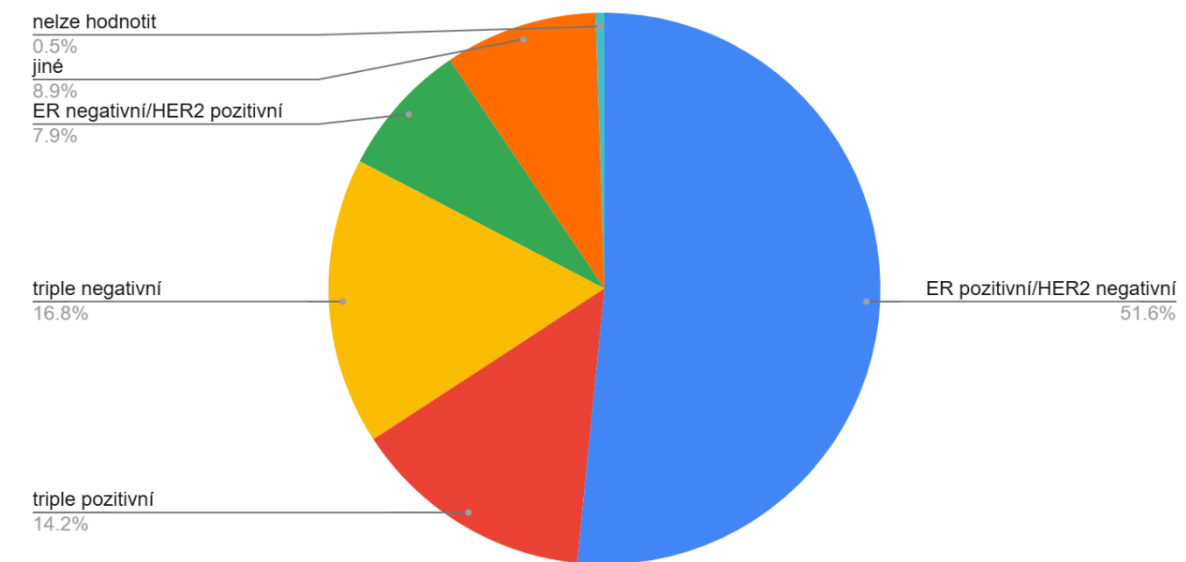
typy jako smíšený, mucinózní, metaplastický, apokrinní tubulární a papilární karcinom. Jejich zastoupení je reprezentováno následujícím grafem.



Graf 38. Rozložení nádorových typů

Přítomnost in situ komponenty byla na preparátech patrna pouze ve 39 případech (20,5 %).

Když se zaměříme na receptory, vyskytovala se pozitivita ER ve 142 případech (74,7 %) a HER2 pozitivita v 58 případech (30,5 %). Ve 2 případech nebylo možné status HER2 ohodnotit. Z důvodu přehlednosti gradu jsem zvolila členění na ER pozitivní/HER2 negativní, triple pozitivní, triple negativní a ER negativní/HER2 pozitivní. Nejvíce byla zastoupena skupina nádorů ER pozitivní/HER2 negativní a to v 98 případech (51,6 %). S odstupem se pak vyskytovala skupina triple negativních nádorů ve 32 případech (16,8 %) a triple pozitivních ve 27 případech (14,2 %). V menších skupinách se pak vyskytovaly nádory ER negativní/HER2 pozitivní (v 15 případech, 7,9 %) a skupina, kterou jsem nazvala jiné (v 17 případech, 8,9 %). Ta zahrnovala nádory většinou nádory ER pozitivní a HER2 pozitivní a pouze PR pozitivní. Pouze PR pozitivní nádory byly ovšem zastoupeny jen ve 2 případech. V 1 případě bohužel nebylo možno všechny receptory zhodnotit.



Graf 39.-40. Zastoupení receptorů a jejich kombinací

6 DISKUZE

Nedílnou součástí klinického vyšetření u pacientů s rakovinou prsu je také vyšetření axily. Přestože všichni pacienti, kterým byl diagnostikován karcinom mammy, nebo je suspektní nález na zobrazovacích metodách, podstoupí ultrazvukové vyšetření axily, je klinické vyšetření důležitou entitou. I v éře moderní medicíny je palpace zkušeným lékařem důležitým vodítkem. De Freitas ve své práci porovnává klinické vyšetření axily s nálezem na ultrazvuku. V jeho studii měl ultrazvuk vyšší specifitu v porovnání s klinickým vyšetřením (89 % vs 68 %, $p < 0,05$). [77] V naší studii se shodoval klinický nález s nálezem ultrazvukovým v 59 % případech. Naše čísla jsou v porovnání s De Freitasovou studií nižší, ale toto může být způsobeno retrospektivní studií s chybějícími daty či jen samotným faktem, že toto nebylo předmětem zkoumání. Na druhou stranu Rony ve své studii uvádí jen slabou korelaci mezi klinickým vyšetřením a ultrazvukovým nálezem. [78] Nicméně srovnání je to zajímavé a stojí za zmínku.

Evropská společnost pro onkologii (ESMO) uveřejnila v roce 2024 guidelines pro diagnostiku, léčbu a následné sledování pacientů s karcinomem mammy. U pacientů s ER/PR pozitivními nádory a Her2 negativními doporučuje dále dělení na luminal A a B ($Ki-67 < 14$ vs ≥ 14) a dále čelní skupinu A na nízké a vysoké riziko. U nízkého rizika je doporučena adjuvantní endokrinní/hormonální terapie. U skupiny vysokého rizika a luminal B pak doporučuje (neo)adjuvantní chemoterapii a hormonální terapii. U pacientů Her2 pozitivních doporučuje kombinaci chemoterapie a anti-Her2 terapie s případným přidáním adjuvantní hormonální terapie u ER/PR pozitivních pacientů. V případě tumorů triple negativních je doporučena chemoterapie. V závislosti na velikosti a stagingu tumoru v době diagnózy je možné využít primárně chirurgickou léčbu s adjuvantní terapií. [79] Přestože jsou tato doporučení velmi podrobná, velká část rozhodnutí leží v rámci konzilia, kde je potřeba vzít v potaz jednotlivé případy. V naší studii byla doporučení využita a upravena k individuálním potřebám pacientů.

Kuemel ve své práci popisuje zkušenosti s TAD a TAD v kombinaci s celkovou axilární disekcí. [80] V rámci TAD byl medián odstraněných uzlin 3, v případě celkové axilární disekce poté 11. Kanesalingham ve své práci použil metodu TAD v kombinaci se sentinelovou uzlinou a jejich medián byl 4 uzliny. [81] Podobná čísla jsou pak citována i v další literatuře. Naše studie reflektuje tato čísla a má velice podobné výsledky. Jedná se o skvělé srovnání s jinými institucemi, které vystihuje, že se na tomto pracovišti dosahuje podobných výsledků.

Jak již bylo zmíněno v této práci, chirurgické pracoviště ve Fakultní nemocnici Olomouc, změnilo způsob značení z uhlíku na zrno. Toto vedlo k velkému zpřesnění a v rámci retrospektivní studie zcela eliminovalo odstranění shluků uzlin. Je ovšem třeba podotknout, že rozhodnutí značení uhlíkem do blízkosti uzliny bylo učiněno v rámci konzilia z důvodu obtížné histopatologické interpretace. Tyto výsledky byly publikovány jako samostatná práce. [82] Swankar uveřejnil velké systematické hodnocení a analýzu uveřejněných prací v případech cílené axilární disekce. Jeho práce se zaměřila na různé metody značení a jejich přesnost, a to konkrétně u klipu, zrna, uhlíku a radiofrekvenčního tagu. V rámci systematického hodnocení se značení klipem využilo v 10 studiích, a napříč všemi byl falešně negativní výsledek mezi 0,0-7,3 %. Studie to byly malé a jen málo z nich mělo přes 100 pacientů. Radiofrekvenční tag byl použit pouze v jedné studii s minimem pacientů. Jelikož jsme ani jednu z těchto metod nepoužili v naší studii, uvádím tyto výsledky pouze jako referenční. U uhlíku byl falešně negativní nález podobně jako u klipu 0,0-7,0 % napříč studiemi. [83] Tato práce byla primárně britská, ale nezmiňuje, zda byly v rámci vyhledávání zahrnuty i práce v jiných jazycích, než je angličtina. V rámci Velké Británie je tato metoda neobvyklá a práce byla navíc publikována se studiemi, které byly uveřejněny do roku 2021. Technologické postupy v rámci značení uzlin se vyvíjejí velice rychle a mnoho institucí již používá postupy jiné. U metody využívající zrno s radioaktivním jodem, kterou jsme začali používat i v rámci našeho pracoviště, bylo nejvíce uveřejněných studií. Jejich falešně negativní výsledky byly napříč studiemi prezentovány jako 0,0-15,6 %. Hodnoty okolo 15 % se vyskytovaly v případech, kdy byly odstraněny v rámci značení více než 4 uzliny. Například Donker ve své práci dosahuje výsledků srovnatelných s předchozími metodami a falešně negativním nálezem u 7 % případů. [84] V rámci naší studie, jsme zaznamenali problematické značení u uhlíku ve 13,6 % případů. Při přechodu na radioaktivní zrno bylo toto zcela eliminováno. Je ale jasné, že počet případů, při nichž byla využita metoda zrna, byl nesrovnatelně menší, a proto by nebylo fér, přiřknout této metodě 0 % falešnou negativitu.

V naší studii se sentinelová uzlina shodovala s uzlinou značenou v 58,4 % případů. Ve 36,8 % se pak tyto neshodovaly. Porovnáme-li toto s dánskou studií, kde dosahovaly shody v 66,1 % případů, je nutné zmínit, že jejich studie ovšem využívala pouze zrno. Velice dobré výsledky ukazovaly i další studie využívající zrno. [85-87] Pokud bychom použili pouze případy zrna, byla shoda sentinelové uzliny v 89,2 %. Přestože vzorek pacientů, kde bylo použito zrno je malý, je zde zřejmé zlepšení. Nabízí se tedy otázka, zda nebyla data zkreslena u metody používající uhlík její nepřesností. Na druhé straně de Boniface dosahoval ve své práci s využitím karbonu velice dobrých výsledků s detekcí 91,3 %. [70] S podobnými studiemi s

velice dobrými výsledky se pak prezentovala i metoda využívající SAVI SCOUT či Magseed.[88]

Zbývá tedy zodpovědět zásadní otázku, a to, zda je možné použít pouze metodu sentinelové biopsie nebo cílené axilární disekce. Jak již bylo zmíněno výše, v této studii bylo 111 případů, v nich se značená a sentinelová uzlina shodovaly. To samo o sobě není až tak signifikantní jako fakt, že přidáme-li k tomu skupinu, kde tyto uzliny nebyly totožné, ale měly totožný histopatologický nálezn, bavíme se již o výsledku 82 % z celkového počtu 190 pacientů. Náš vzorek je malý, a navíc z retrospektivních dat, což může přispívat k jejich zkreslení. Nicméně k podobným závěrům dochází i jiné studie. V roce 2025 byla publikována studie Boyle, kde porovnávali pacienty po neoadjuvantní chemoterapii, kteří podstoupili cílenou axilární disekci nebo pouze biopsii sentinelové uzliny. Z jejich výsledků vyplývá, že pro pacienty s klinicky negativní axilou po neoadjuvantní léčbě ve stadiu II a III, je rekurence v axila nízká v obou skupinách (jak u cílené axilární disekce, tak u sentinelové uzliny samotné). A to i přesto, že k odstranění uzliny, která podstoupila biopsii v době diagnózy a byla označena klipem, docházelo ve skupině sentinelové uzliny jen zřídka. Jejich výsledky podporují teorii, že obě metody jsou adekvátní a poskytují stejné informace pro staging a lokální kontrolu. [89]

Toto je nadále podpořeno studií Galimberti, která byla publikována v roce 2023. Jejich původní práce se odvíjela od studií z roku 2016, kdy docházelo k analýze 5-letého sledování pacientů, jež prošli pouze odstraněním sentinelové uzliny. Uvádí, že po 5-letém sledování bylo přežití bez návratu nemoci 81,1 % ve skupině cN0 a 73,4 % ve skupině cN1/2 ($p=0.33$), celkové přežití pak bylo 93,3 % vs 86,3 % ($p=0.12$). Protože byla tato data slibná, pokračovali v dalším sledování pacientů. Dále je třeba zmínit, že návrat nemoci v axile byl v této studii pozorován u méně než 2 % případů. U pacientů s pozitivní axilou v době diagnózy bylo toto číslo 1,8 %, které bylo navíc možno snížit na 1,6 % neboť ve dvou případech byly nalezeny mikrometastázy a pacienti odmítli celkovou axilární disekci. Toto zjištění je o to důležitější, že v rámci sentinelové uzliny bylo v 74 % případů odstraněno ≤ 2 uzlin. Kumulativní data po 10 letech sledování pak ukazují, že distální metastázy byly mírně vyšší u pacientů s cN1/2 (16,6 %) v porovnání s cN0 (13,1 %). Nicméně i tento rozdíl zůstává statisticky nesignifikantní ($p=0.148$). Závěrem pak uvádějí, že jejich data podporují použití pouze techniky sentinelové uzliny u pacientů po neoadjuvantní terapii, kteří mají klinicky negativní axilu. [90]

Podobných výsledků dosahuje i Barrio ve studii, kde byla prokázána pouze 1 axilární rekurence, a to u pacientů, kteří odmítli adjuvantní axilární radioterapii. Ve skupině, která radioterapii podstoupila, byl po 40 měsících počet rekurencí 0. [91]

S podobnými výsledky publikoval studii i Pitlin, nicméně jeho sledovací doba byla velice krátká (pouze 2 roky).[92] Wong uvádí, že po 5-letém sledování pacienti, kteří podstoupili pouze biopsii sentinelové uzliny, měli podobné statistiky vzdálené rekurence ve skupinách s cN1-2 a cN0 ($p = 0.44$).[93]

V Miláně Martelli uvěřil se svou skupinou prospektivní data s 10-letým sledováním. Pacienti s negativní sentinelovou uzlinou již neprodělali žádnou další léčbu axily. Pacienti s pozitivní sentinelovou uzlinou podstoupili celkovou axilární disekci. Celkové přežití po 10 letech sledování bylo 89 % [95 % konfidenční interval (CI): 81 %–99 %] ve skupině se sentinelovou uzlinou a 86 % (95 % CI: 78 %–95 %) ve skupině se sentinelovou uzlinou a celkovou axilární disekcí. Podobná data pak byla i při 10-letém pozorování u přežití bez návratu nemoci 79 % (95 % CI: 68 %–92 %) versus 69 % (95 % CI: 58 %–81 %). [94]

6.1 Limitace

Mezi hlavní limitace jakýchkoliv retrospektivních studií patří zkreslení dat a nejistota v jejich kvalitě. Jelikož dochází ke shromáždění dat před zahájením studie, je tato limitována dostupným obsahem. V případě zapojení více pracovišť nebo více jednotlivých profesionálů ve zdravotnictví, může docházet k nesourodosti dokumentace. Asi největší limitací jsou pak neúplné nebo nepřesné záznamy. Ty se nám naštěstí dařilo limitovat, především díky relativně malému týmu, který se problematikou karcinomu prsu zabývá v rámci Fakultní nemocnice Olomouc. Sběr dat je pro tento tým důležitou součástí práce, neboť pomáhá analýze jejich výkonů a směřování dalšího vývoje pracoviště.

Z hlediska dat a jejich sběru je pak u retrospektivních studií často těžké až nemožné prokázat kauzalitu.

V případě retrospektivních studií je důležité počítat se selekčním bias. K tomu dochází v našem případě ještě před započítáním retrospektivní studie, kdy bylo rozhodnuto o skupině pacientů, která podstoupí cílenou axilární disekci.

V rámci retrospektivních studií je také složité sledovat více proměnných, převážně jedná-li se o jejich provázanost a kauzalitu.

I přes velké množství informací, které bylo možno o každém jednotlivém případě dohledat, je soubor dat limitován tím, co již bylo zaznamenáno. V retrospektivních studiích není možné získat další data, která by pomohla studii posunout.

I v našem případě se našlo pár pacientů, u kterých byla některá data nedostupná. Ve většině případů bylo to způsobeno tím, že pacient byl diagnostikován nebo prodělal nějakou část léčby na jiném pracovišti a do Fakultní nemocnice Olomouc byl referován pro chirurgickou léčbu.

6.2 Prospekt

Ačkoliv je toto malá retrospektivní studie, ukázala velký potenciál. Zabývá se navíc tematikou, která je velmi aktuální a věnují se jí oddělení prsní chirurgie po celé Evropě. Trendem axilární chirurgie je minimalizace zákroků, a přitom poskytování stejného nebo lepšího onkologického prospektu. Již nyní jsme jakožto prsní chirurgové dosáhli velkého progresu, který je patrný právě v představování nových technik, jako je metoda cílené axilární disekce. Tato práce měla dále podpořit tento trend, pro minimalizaci zákroků v axile. A přestože sama o sobě jakožto retrospektivní studie v rámci jednoho centra, nemůže podpořit změny, může poukázat na možné prospekty pro další výzkum.

Asi největší rozdíl by učinila studie designovaná jako randomizovaný trial nebo minimálně s prospektivním designem. V rámci přípravy by bylo vhodné vypočítat power (sílu), tedy počet pacientů, který by nám pomohl s interpretací dat do budoucna. Dle mých předpokladů by tato studie musela pojमत stovky, možná i tisíce pacientů podstupujících tuto proceduru, a proto by bylo vhodné zapojit do ní více center. Přípravy dalších studií by také měly zahrnovat přesná kritéria výběru pacientů, a případně unifikaci neoadjuvantní terapie. Nebo alespoň vytvoření konsenzu, který by se pro tyto pacienty v rámci neoadjuvantní léčby používal. V neposlední řadě by pak mělo být zařazeno unifikované a dlouhodobé sledování pacientů po zákroku, které pomáhá stanovit dobu přežití a dobu přežití bez návratu choroby.

Je vidět, že tato studie by mohla být odrazovým můstkem pro velkou prospektivní studii, která by dodala váhu dosavadním nálezům.

7 ZÁVĚR

Jak je zřejmé, toto je velice aktuální otázka, kterou se bude do budoucna zabývat velké množství odborníků. De-eskalace výkonů v axile je již nyní velkou součástí chirurgického řešení karcinomu mammy. Klinické studie jako ACOSOG Z1071, SENTINA nebo SN FNAC původně poukázaly mimo jiné na vysoké hodnoty falešně negativních výsledků biopsie sentinelové uzliny u pacientů po neoadjuvantní léčbě. Toto pak vedlo k představení konceptu cílené axilární disekce. [95-97]

Retrospektivní studie Montagna, Barrio a jiné na druhou stranu ukazovaly, že i přes relativně vysoké falešně negativní výsledky, bylo i u těchto pacientů při dlouhodobém sledování srovnatelné riziko rekurence. [75, 91]

V neposlední řadě je třeba zmínit několik právě probíhajících klinických studií, které by mohly změnit a posunout výkony v axile. Podobně jako naše studie jsou zaměřeny TADPOLE a TAXIS. Přímo na naši otázku, zda je možné provádět pouze biopsii sentinelové uzliny by měla odpovědět studie Alliance A11202.

Toto téma bude jistě nadále diskutováno a očekávám, že v dalších 5-10 letech dojde ke změně doporučení pro management axily u pacientů s pozitivní axilou v době diagnózy, kteří podstoupili neoadjuvantní léčbu.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249.
2. Duggan, C.; Dvaladze, A.; Rositch, A.F.; Ginsburg, O.; Yip, C.; Horton, S.; Rodriguez, R.C.; Eniu, A.; Mutebi, M.; Bourque, J.; et al. The Breast Health Global Initiative 2018 Global Summit on Improving Breast Healthcare Through Resource-Stratified Phased Implementation: Methods and overview. *Cancer* 2020, 126, 2339–2352.
3. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Disease Burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018; Available online: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
4. Sankaranarayanan, R.; Swaminathan, R.; Brenner, H.; Chen, K.; Chia, K.S.; Chen, J.-G.; Law, S.C.; Ahn, Y.-O.; Xiang, Y.B.; Yeole, B.B.; et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 165–173.
5. Sharma, R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990–2016: Evidence from Global Burden of Disease Study 2016. *Breast Cancer* 2019, 26, 428–445.
6. Key, T.J.; Appleby, P.N.; Reeves, G.K.; Travis, R.C.; Alberg, A.J.; Barricarte, A.; Berrino, F.; Krogh, V.; Sieri, S.; Brinton, L.A.; et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: A collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 1009–1019.
7. Siegel, R.; Ma, J.; Zou, Z.; Jemal, A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014, 64, 9–29.
8. Stat Bite: Lifetime Probability among Females of Dying of Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2004, 96, 1311–1321.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001, 358, 1389–1399.

10. Shiovitz, S.; Korde, L.A. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Ann. Oncol.* 2015, 26, 1291–1299.
11. Angeli, D.; Salvi, S.; Tedaldi, G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1128
12. Foretová, L.; Navrátilová, M.; Svoboda, M.; Vašíčková, P.; Hrabincová, E.S.; Házová, J.; Kleiblová, P.; Kleibl, Z.; Macháček, E.; Palácová, M.; et al. Recommendations for Preventive Care for Women with Rare Genetic Cause of Breast and Ovarian Cancer. *Klin. Onkol.* 2019, 32, 6–13.
13. ACS. American Cancer Society (2016) Breast Cancer Facts & Figures, 2015–2016; American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2016.
14. Bernstein, L. Epidemiology of Endocrine-Related Risk Factors for Breast Cancer. *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia* 2002, 7, 3–15.
15. Innes, K.E.; Byers, T.E. Preeclampsia and Breast Cancer Risk. *Epidemiology* 1999, 10, 722–732.
16. Orgéas, C.C.; Hall, P.; Rosenberg, L.U.; Czene, K. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2008, 10, R107.
17. Checka, C.M.; Chun, J.E.; Schnabel, F.R.; Lee, J.; Toth, H. The Relationship of Mammographic Density and Age: Implications for Breast Cancer Screening. *Am. J. Roentgenol.* 2012, 198, W292–W295.
18. Duffy, S.W.; Morrish, O.W.; Allgood, P.C.; Black, R.; Gillan, M.G.; Willsher, P.; Cooke, J.; Duncan, K.A.; Michell, M.J.; Dobson, H.M.; et al. Mammographic density and breast cancer risk in breast screening assessment cases and women with a family history of breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2017, 88, 48–56.
19. Dyrstad, S.W.; Yan, Y.; Fowler, A.M.; Colditz, G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015, 149, 569–575.
20. Ng, A.K.; Travis, L.B. Radiation therapy and breast cancer risk. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2009, 7, 1121–1128.
21. Bartelink, H.; Horiot, J.-C.; Poortmans, P.; Struikmans, H.; Bogaert, W.V.D.; Barillot, I.; Fourquet, A.; Borger, J.; Jager, J.; Hoogenraad, W.; et al. Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 1378–1387.

22. Vinogradova, Y.; Coupland, C.; Hippisley-Cox, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2020, 371, m3873.
23. Chen, X.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Xie, Q.; Tan, X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health* 2018, 22, 104–128.
24. Kolb, R.; Zhang, W. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. *Cancers* 2020, 12, 1686.
25. Wang, X.; Hui, T.-L.; Wang, M.-Q.; Liu, H.; Li, R.-Y.; Song, Z.-C. Body Mass Index at Diagnosis as a Prognostic Factor for Early-Stage Invasive Breast Cancer after Surgical Resection. *Oncol. Res. Treat.* 2019, 42, 195–201.
26. Jones, M.; Schoemaker, M.J.; Wright, L.B.; Ashworth, A.; Swerdlow, A.J. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2017, 19, 118.
27. Zeinomar, N.; kConFab Investigators; Knight, J.A.; Genkinger, J.M.; Phillips, K.-A.; Daly, M.B.; Milne, R.L.; Dite, G.S.; Kehm, R.D.; Liao, Y.; et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and familial breast cancer risk: Findings from the Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res.* 2019, 21, 128.
28. Hilakivi-Clarke, L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res.* 2014, 16, 208.
29. Steingart, A.; Cotterchio, M.; Kreiger, N.; Sloan, M. Antidepressant medication use and breast cancer risk: A case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 2003, 32, 961–966.
30. Lawlor, D.A. Systematic review of the epidemiologic and trial evidence of an association between antidepressant medication and breast cancer. *J. Clin. Epidemiol.* 2003, 56, 155–163.
31. Friedman, G.D.; Oestreicher, N.; Chan, J.; Quesenberry, C.P.; Udaltsova, N.; Habel, L. Antibiotics and Risk of Breast Cancer: Up to 9 Years of Follow-Up of 2.1 Million Women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2006, 15, 2102–2
32. Dandamudi, A.; Tommie, J.; Nommsen-Rivers, L.; Couch, S. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer. Res.* 2018, 38, 3209–3222.
33. Tavassoli, F.A. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs; World Health Organization Classification of Tumours: Lyon, France, 2003.

34. Perou, C.; Sørlie, T.; Eisen, M.; Van De Rijn, M.; Jeffrey, S.; Rees, C.A.; Pollack, J.R.; Ross, D.T.; Johnsen, H.; Akslen, L.A.; et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nat. Cell Biol.* 2000, 406, 747–752.
35. Parker, J.S.; Mullins, M.; Cheang, M.C.U.; Leung, S.; Voduc, D.; Vickery, T.; Davies, S.; Fauron, C.; He, X.; Hu, Z.; et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 1160–1167.
36. Makki, J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin. Med. Insights Pathol.* 2015, 8, 23–31.
37. Prat, A.; Carey, L.A.; Adamo, B.; Vidal, M.; Tabernero, J.; Cortes, J.; Parker, J.S.; Perou, C.; Baselga, J. Molecular Features and Survival Outcomes of the Intrinsic Subtypes Within HER2-Positive Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014, 106, dju152.
38. Badve, S.; Dabbs, D.J.; Schnitt, S.J.; Baehner, F.L.; Decker, T.; Eusebi, V.; Fox, S.; Ichihara, S.; Jacquemier, J.; Lakhani, S.R.; et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: A critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod. Pathol.* 2010, 24, 157–167.
39. Weigelt, B.; Geyer, F.C.; Reis-Filho, J.S. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol. Oncol.* 2010, 4, 192–208.
40. Howlader, N.; Altekruse, S.F.; Li, C.I.; Chen, V.W.; Clarke, C.A.; Ries, L.A.G.; Cronin, K.A. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014, 106, dju055.
41. Bloom, H.J.G.; Richardson, W.W. Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br. J. Cancer* 1957, 11, 359.
42. Sparano, J.A.; Gray, R.J.; Makower, D.F.; Pritchard, K.I.; Albain, K.S.; Hayes, D.F.; Geyer, C.E.; Dees, E.C.; Perez, E.A.; Olson, J.A.; et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 2005–2014.
43. Li, Y.; Yang, D.; Yin, X.; Zhang, X.; Huang, J.; Wu, Y.; Wang, M.; Yi, Z.; Li, H.; Li, H.; et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients with Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw. Open* 2020, 3, e1918160.
44. Patani, N.; Martin, L.-A.; Dowsett, M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: International perspective. *Int. J. Cancer* 2012, 133, 1–13.
45. Kontani, K.; Kuroda, N.; Hashimoto, S.-I.; Murazawa, C.; Norimura, S.; Tanaka, H.; Ohtani, M.; Fujiwara-Honjo, N.; Kushida, Y.; Date, M.; et al. Clinical usefulness of

- human epidermal growth factor receptor-2 extracellular domain as a biomarker for monitoring cancer status and predicting the therapeutic efficacy in breast cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2013, 14, 20–28.
46. Kim, H.-A.; Lee, J.K.; Kim, E.-K.; Seol, H.; Noh, W.C. Serum human epidermal growth factor receptor 2 levels as a real-time marker for tumor burden in breast cancer patients. *J. Surg. Oncol.* 2013, 109, 421–425.
 47. Pathmanathan, N.; Balleine, R.L.; Jayasinghe, U.W.; Bilinski, K.L.; Provan, P.J.; Byth, K.; Bilous, A.M.; Salisbury, E.L.; Boyages, J. The prognostic value of Ki67 in systemically untreated patients with node-negative breast cancer. *J. Clin. Pathol.* 2014, 67, 222–228.
 48. González-Vela, M.C.; Garijo, M.F.; Fernández, F.; Val-Bernal, J.F. MIB1 proliferation index in breast infiltrating carcinoma: Comparison with other proliferative markers and association with new biological prognostic factors. *Histol. Histopathol.* 2001, 16, 399–406.
 49. Horne, H.N.; Oh, H.; Sherman, M.E.; Palakal, M.; Hewitt, S.M.; Schmidt, M.K.; Milne, R.L.; Hardisson, D.; Benitez, J.; Blomqvist, C.; et al. E-cadherin breast tumor expression, risk factors and survival: Pooled analysis of 5933 cases from 12 studies in the Breast Cancer Association Consortium. *Sci. Rep.* 2018, 8, 6574.
 50. Zhou, S.-Y.; Chen, W.; Yang, S.-J.; Xu, Z.-H.; Hu, J.-H.; Zhang, H.-D.; Zhong, S.-L.; Tang, J.-H. The emerging role of circular RNAs in breast cancer. *Biosci. Rep.* 2019, 39, BSR20190621.
 51. Dumay, A.; Feugeas, J.P.; Wittmer, E. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. *Int. J. Cancer* 2013, 132, 1227–1231.
 52. Adhami, M.; Haghdoust, A.A.; Sadeghi, B.; Afshar, R.M. Candidate miRNAs in human breast cancer biomarkers: A systematic review. *Breast Cancer* 2017, 25, 198–205.
 53. Zhao, X.; Qu, J.; Sun, Y.; Wang, J.; Liu, X.; Wang, F.; Zhang, H.; Wang, W.; Ma, X.; Gao, X.; et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: A meta-analysis of the literature. *Oncotarget* 2017, 8, 30576–30586.
 54. Biswas, S.K.; Allavena, P.; Mantovani, A. Tumor-associated macrophages: Functional diversity, clinical significance, and open questions. *Semin. Immunopathol.* 2013, 35, 585–600.
 55. Fisher, B.; Bryant, J.; Wolmark, N.; Mamounas, E.; Brown, A.; Fisher, E.R.; Wickerham, D.L.; Begovic, M.; DeCillis, A.; Robidoux, A.; et al. Effect of preoperative

- chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 2672–2685.
56. Yang, T.J.; Ho, A.Y. Radiation Therapy in the Management of Breast Cancer. *Surg. Clin. N. Am.* 2013, 93, 455–471.
 57. Drăgănescu, M.; Carmocan, C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia* 2017, 112, 413–417.
 58. Weinberger, V.; Minář, L.; Brančíková, D. Moderní chirurgická a biologická léčba karcinomu prsu. *Ceska Gynekol* 2012; 77(6): 513-520
 59. Rodriguez-Suarez I, Murphy A, Baba Y, Skip metastases to the axillary lymph nodes in breast cancer. <https://doi.org/10.53347/rID-84574>
 60. Khafagy M, Mostafa A, Fakhr I. Distribution of axillary lymph node metastases in different levels and groups in breast cancer, a pathological study. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2011 Mar;23(1):25-30. doi: 10.1016/j.jnci.2011.07.004.
 61. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401. doi: 10.1097/00000658-199409000-00015. PMID: 8092905; PMCID: PMC1234400.
 62. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, Klimberg VS, Whitworth PW, Tafra LC, Edwards MJ. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med.* 1998 Oct 1;339(14):990-5. doi: 10.1056/NEJM199810013391410. PMID: 9753717.
 63. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997, 349: 1864-1867. 10.1016/S0140-6736(97)01004-0.
 64. Chaloupková, Z; Coufal, O ; Gabrielová, L Aktuální trendy v chirurgii karcinomu prsu. *Rozhl. Chir.,* 2024, roč. 103, č. 7, s. 247-254.____Doi: <https://doi.org/10.48095/ccrvch2024247>
 65. de Boniface J, Frisell J, Kühn T, Wiklander-Bråkenhielm I, Dembrower K, Nyman P, Zouzos A, Gerber B, Reimer T, Hartmann S. False-negative rate in the extended prospective TATTOO trial evaluating targeted axillary dissection by carbon tattooing in clinically node-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Jun;193(3):589-595. doi: 10.1007/s10549-022-06588-2. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35451733; PMCID: PMC9114094.

66. Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Vrancken Peeters MJ. Radioactive seed localization of breast lesions: an adequate localization method without seed migration. *Breast J.* 2011 Nov-Dec;17(6):594-601. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01155.x. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21906208.
67. Alamoodi M, Wazir U, Venkataraman J, Almukbel R, Mokbel K. Assessing the Efficacy of Radioactive Iodine Seed Localisation in Targeted Axillary Dissection for Node-Positive Early Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Systemic Therapy: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2024 Jun 2;14(11):1175. doi: 10.3390/diagnostics14111175. PMID: 38893701; PMCID: PMC11172271.
68. <http://www.breastsurgeonsweb.com/wp-content/uploads/downloads/2020/10/AJCC-Breast-Cancer-Staging-System.pdf>
69. Giuliano, A.E.; Ballman, K.V.; McCall, L.; Beitsch, P.D.; Brennan, M.B.; Kelemen, P.R.; Ollila, D.W.; Hansen, N.M.; Whitworth, P.W.; Blumencranz, P.W.; et al. Effect of Axillary Dissection vs. No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival among Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA-J. Am. Med. Assoc.* 2017, 318, 918–926.
70. de Boniface, J.; Filtenborg Tvedskov, T.; Rydén, L.; Szulkin, R.; Reimer, T.; Kühn, T.; Kontos, M.; Gentilini, O.D.; Olofsson Bagge, R.; Sund, M.; et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N. Engl. J. Med.* 2024, 390, 1163–1175.
71. Gentilini, O.D.; Botteri, E.; Sangalli, C.; Galimberti, V.; Porpiglia, M.; Agresti, R.; Luini, A.; Viale, G.; Cassano, E.; Peradze, N.; et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs. No Axillary Surgery in Patients with Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023, 9, 1557–1564. [CrossRef] 34. Comparison of Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy versus No Axillary Surgery (INSEMA).
72. Hughes, K.S.; Schnaper, L.A.; Bellon, J.R.; Cirrincione, C.T.; Berry, D.A.; McCormick, B.; Muss, H.B.; Smith, B.L.; Hudis, C.A.; Winer, E.P.; et al. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women Age 70 Years or Older with Early Breast Cancer: Long-Term Follow-up of CALGB 9343. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 2382–2387

73. Henke, G.; Knauer, M.; Ribi, K.; Hayoz, S.; Gérard, M.A.; Ruhstaller, T.; Zwahlen, D.R.; Muenst, S.; Ackerknecht, M.; Hawle, H.; et al. Tailored Axillary Surgery with or without Axillary Lymph Node Dissection Followed by Radiotherapy in Patients with Clinically Node-Positive Breast Cancer (TAXIS): Study Protocol for a Multicenter, Randomized Phase-III Trial. *Trials* 2018, 19, 667.
74. van Loevezijn, A.A.; van der Noordaa, M.E.M.; Stokkel, M.P.M.; van Werkhoven, E.D.; Groen, E.J.; Loo, C.E.; Elkhuizen, P.H.M.; Sonke, G.S.; Russell, N.S.; van Duijnhoven, F.H.; et al. Three-Year Follow-up of de-Escalated Axillary Treatment after Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-Positive Breast Cancer: The MARI-Protocol. *Breast Cancer Res. Treat.* 2022, 193, 37–48.
75. Montagna, G.; Laws, A.; Ferrucci, M. GS02-02 Are Nodal ITCs after Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? The OPBC05/EUBREAST-14R/ICARO Study. In *Proceedings of the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium*, San Antonio, TX, USA, 7 December 2023.
76. Garcia-Tejedor, A.; Ortega-Exposito, C.; Salinas, S.; Luzardo-González, A.; Falo, C.; Martinez-Pérez, E.; Pérez-Montero, H.; Soler-Monsó, M.T.; Bajen, M.T.; Benitez, A.; et al. Axillary Lymph Node Dissection versus Radiotherapy in Breast Cancer with Positive Sentinel Nodes after Neoadjuvant Therapy (ADARNAT Trial). *Front. Oncol.* 2023, 13, 1184021.
77. de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1991 Jun;17(3):240-4. PMID: 2044777.
78. Rony, J., Krishnakumar, M., & Babu, M. R. (2016). Correlation of clinical examination and ultrasonogram with histopathology in predicting the metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. *International Surgery Journal*, 3(1), 135–140. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20160214>
79. Loibl, S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 35, Issue 2, 159 - 182
80. Kuemmel S, Heil J, Bruzas S, et al. Safety of Targeted Axillary Dissection After Neoadjuvant Therapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Surg.* 2023;158(8):807–815. doi:10.1001/jamasurg.2023.1772
81. Kanesalingam K, Sriram N, Heilat G, Ng EE, Meybodi F, Elder E, Brennan M, French J. Targeted axillary dissection after neoadjuvant systemic therapy in patients with node-

- positive breast cancer. *ANZ J Surg.* 2020 Mar;90(3):332-338. doi: 10.1111/ans.15604. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31845501.
82. Rezacova, M. Carbon marking failure in targeted axillary dissection post neoadjuvant treatment for breast cancer - single centre study and comparison with other published work. *World Journal of Advanced Research and Reviews* 28(1):429-433, DOI: 10.30574/wjarr.2025.28.1.3402
 83. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 26;13(7):1539. doi: 10.3390/cancers13071539. PMID: 33810544; PMCID: PMC8037051.
 84. Donker M., Straver M.E., Wesseling J., Loo C.E., Schot M., Drukker C.A., van Tinteren H., Sonke G.S., Emiel J.T., Peeters M.J. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure. *Ann. Surg.* 2015;261:378–382. doi: 10.1097/SLA.0000000000000558
 85. Beniey M, Boulva K, Rodriguez-Qizilbash S, Kaviani A, Younan R, Patocskai E. Targeted axillary dissection in node-positive breast cancer: a retrospective study and cost analysis. *Cureus.* 2021. <https://doi.org/10.7759/cureus.14610>.
 86. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, et al. Diagnostic accuracy of radioactive iodine seed placement in the axilla with sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer. *JAMA Surg.* 2022. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.3907>.
 87. Baliya TM, Braz D, Hyman S, Montgomery LL. Early reflector localization improves the accuracy of localization and excision of a previously positive axillary lymph node following neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(1):121–30. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06281-w>.
 88. Martínez M, Jiménez S, Guzmán F, Fernández M, Arizaga E, Sanz C. Evaluation of axillary lymph node marking with magseed before and after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer patients : MAGNET study ®. *Breast J.* 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6111907>.
 89. Boyle MK, Amersi F, Chung A, Tseng J, Giuliano AE. Comparison of Targeted Axillary Dissection with Sentinel Node Biopsy Alone on Nodal Recurrence for Patients who have Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann*

Surg Oncol. 2025 Jul;32(7):4847-4854. doi: 10.1245/s10434-025-17197-w. Epub 2025 Mar 25. PMID: 40131624; PMCID: PMC12129866.

90. Galimberti V, Cole BF, Zurrida 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, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Epub 2013 Mar 11. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):e254. PMID: 23491275; PMCID: PMC3935346.
91. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, et al. Nodal recurrence in patients with nodepositive breast cancer treated with sentinel node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy-A rare event. *JAMA Oncol* Dec 1 2021;7(12):1851–5. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4394>.
92. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis Jr J, Boughey JC. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* Aug 10 2020. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08900-0>.
93. Wong SM, Basik M, Florianova L, et al. Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* May 2021;28(5):2621–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09211-0>.
94. Martelli G, Barretta F, Miceli R, et al. Sentinel node biopsy alone or with axillary dissection in breast cancer patients after primary chemotherapy: long-term results of a prospective interventional study. *Ann Surg* Nov 1 2022;276(5):e544–52. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004562>.
95. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932. PMID: 24101169; PMCID: PMC4075763.

96. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Epub 2013 May 15. PMID: 23683750.
97. Voit CA, van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Schmitz PI, Sterry W, Eggermont AM. Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol.* 2009 Oct 20;27(30):4994-5000. doi: 10.1200/JCO.2008.19.0033. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19738131.

PŘÍLOHA 1 (Seznam obrázků a grafů včetně referencí)

Obrázky

- Obr 1. Porovnání lumpektomie a částečné mastektomie {1}
- Obr 2. Jizva po prs zachovávajícím výkonu pro karcinom mammy {2}
- Obr 3. Mastektomie, fotografie preparátu po chirurgickém odstranění {3}
- Obr 4. Lymfatické uzliny axily {4}
- Obr 5. Tepny axily {5}
- Obr 6. Žíly axily {6}
- Obr 7. Biopsie sentinelové uzliny s využitím patentní modři {7}
- Obr 8. Kompletní axilární disekce (jako součást preparátu mastektomie) {8}
- Obr 9.a 10. Histologický preparát lymfatické uzliny značené uhlíkem {9,10}
- Obr 11. Histologický preparát lymfatické uzliny obsahující metastázy karcinomu mammy {11}
- Obr 12. Rozložení pacientů ve studii

Grafy

- Graf 1. Vztah věku a výskytu nových případů rakoviny prsu u žen {12}
- Graf 2. Znázornění všeobecné závislosti výsledků chi square testu {13}
- Graf 3.-4. Rozložení pacientů ve studii dle roku narození
- Graf 5. Klinický nález na uzlinách
- Graf 6. Radiologický nález na uzlinách
- Graf 7.-8. Histologické nálezy v uzlině v rámci diagnózy
- Graf 9.-10. TMN klasifikace tumoru v době diagnózy
- Graf 11.-12. Metody značení uzlin před TAD
- Graf 13.-14. Neoadjuvantní terapie
- Graf 15.-16. Radiologická odpověď tumoru a axily na neoadjuvantní léčbu

Graf 17. Celkový počet výkonů TAD na ve Fakultní nemocnici Olomouc mezi lety 2019 a 2024

Graf 18.-19. Chirugické výkony z hlediska odstranění mammy

Graf 20.-21. Počet odstraněných uzlin

Graf 22.-23. Porovnání totožnosti sentinelové a značené uzliny v preparátu

Graf 24. Pozitivita uzlin u preparátů odebraných ve skupině A (značená a sentinelová uzlina jsou totožné)

Graf 25. Totožnost nálezu u preparátů odebraných ve skupině B (značená sentinelová uzlina totožné nejsou)

Graf 26.-27. Pozitivita uzlin u preparátů odebraných ve skupině B (značená sentinelová uzlina totožné nejsou)

Graf 28.-29. TMN klasifikace tumoru v operačním preparátu

Graf 30. Porovnání TMN klasifikace u tumoru v době diagnózy a na preparátu po operaci (a NAT)

Graf 31.-32. Klasifikace pooperačního nálezu na uzlinách

Graf 33. Korelace radiologického a histopatologického nálezu na uzlinách po NAT

Graf 34.-35. Kompletnost odpovědi nálezu na uzlinách po NAT a korelace mezi radiologií a histopatologií

Graf 36.-37. Finální grading nádorů

Graf 38. Rozložení nádorových typů

Graf 39.-40. Zastoupení receptorů a jejich kombinací

Tabulky

Tab 1. Rizikové faktory vzniku rakoviny prsu

Tab 2. Přehled genů, jejichž mutace zvyšují riziko vzniku rakoviny prsu

Tab 3. Přehled molekulárních subtypů rakoviny prsu

Tab 4. Inkluzní a exkluzní kritéria pro pacienty zahrnuté do studie

Tab 5. Věkový průměr, medián a modus

Tab 6. Průměr, medián a modus počtu odebraných uzlin

Tab 7.-10. Výpočty chi square test pro porovnání metod značení

Tab 11.-14. Výpočty chi square test pro porovnání histologických nálezů u skupin A a B

Reference k použitým vizuálním materiálům

1. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lumpectomy,_Partial_or_segmental_mastectomy,_extracted_from_Understanding_breast_cancer_treatment_-_a_guide_for_patients_\(1998\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lumpectomy,_Partial_or_segmental_mastectomy,_extracted_from_Understanding_breast_cancer_treatment_-_a_guide_for_patients_(1998).jpg)
2. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lumpectomy_01.jpg
3. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:BreastCancer.jpg>
4. https://en.wikipedia.org/wiki/Axillary_lymph_nodes#/media/File:Gray607.png
5. https://en.wikipedia.org/wiki/Lateral_thoracic_artery#/media/File:Axillary_branches.PNG
6. https://en.wikipedia.org/wiki/Axillary_vein#/media/File:Gray576.png
7. [https://en.wikipedia.org/wiki/Sentinel_lymph_node#/media/File:Sentinel_lymph_node_\(axilla\).jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Sentinel_lymph_node#/media/File:Sentinel_lymph_node_(axilla).jpg)
8. https://en.wikipedia.org/wiki/Axillary_dissection#/media/File:6_Start_of_axillary_dissection.jpg
https://commons.wikimedia.org/wiki/Axillary_dissection#/media/File:6_Start_of_axillary_dissection.jpg
9. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lymph_node_anthraxis,_HE_1.JPG
10. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lymph_node_anthraxis,_HE_3.JPG
11. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Breast_carcinoma_in_a_lymph_node.jpg
12. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:NIHR-infographic-breast-cancer-age.png>
13. https://en.wikipedia.org/wiki/Pearson%27s_chi-squared_test