MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

KLINIKA OPERAČNÍ ONKOLOGIE

NEŽÁDOUCÍ NÁSLEDKY CHIRURGICKÝCH VÝKONŮ NA MÍZNÍCH UZLINÁCH U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU

Disertační práce v oboru Onkologie (5103V041)

Školitel:

doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

Autor:

MUDr. Pavlína Vrtělová

Brno 2016

Abstrakt

Úvod: Léčba karcinomu prsu je zásadně multimodální a její nedílnou součástí jsou chirurgické výkony na spádových mízních uzlinách. Indikační kritéria operací se však, v návaznosti na rozvoj ostatních modalit, neustále vyvíjejí. Je třeba zvažovat nejen diagnostický či léčebný benefit, ale přihlížet i k riziku nežádoucích účinků. Předchozí studie prokázaly, že axilární disekce (ALND) je zatížena vyšší morbiditou než biopsie sentinelové uzliny (SLNB), nicméně konkrétní hodnoty dosahované v jednotlivých studiích se liší. Cílem naší práce bylo vyhodnotit subjektivní i objektivní morbiditu po zmíněných dvou základních typech výkonů a dosažené výsledky porovnat s literárními údaji.

Metody: Formou prospektivní longitudinální kohortové studie byly u pacientek po ALND a SLNB hodnoceny krátkodobé i dlouhodobé nežádoucí následky. Kromě sledování pooperační bolesti a četnosti ranných infekcí byly v období 6 a 12 měsíců od operace stanoveny rozdíly obvodů paže a předloktí, poruchy senzitivity, omezení hybnosti a svalové síly paže oproti vstupním hodnotám. Tyto výsledky byly srovnávány se subjektivními obtížemi pacientek v období 12 měsíců po výkonu. Retrospektivně byly doplněny informace ze stejného šetření u odlišné kohorty pacientek s delším časovým odstupem 5 let po operaci.

Výsledky: Do prospektivní analýzy bylo zahrnuto 207 pacientek. V porovnání se SLNB byla po ALND prokázána signifikantně častější přítomnost seromu a potřeba analgetik než po SLNB. Skupiny se nelišily v četnosti ranných infekcí či četnosti revizí pro hematom. ALND byla častěji spojena s lymfedémem, tedy nárůstem obvodu paže a předloktí o 2 cm a více (25,8 % versus 2,6 % v období 12 měsíců po operaci). Byly po ní rovněž zaznamenány častější poruchy senzitivity na paži a v axile. Tato objektivní zjištění korelovala s výsledky subjektivního hodnocení v prospektivní studii. Rozdíly byly významné i po 5 letech u retrospektivně hodnocené kohorty pacientek. Mezi oběma skupinami byly zjištěny i dočasné rozdíly v omezení abdukce a svalové síly paže.

Závěr: Naše studie potvrdila hypotézu, že jak ALND, tak SLNB jsou i v dnešní době šetrných operačních technik a časné pooperační rehabilitace zatíženy klinicky signifikantní morbiditou. Dále potvrdila předpoklad, že nežádoucí účinky, zejména lymfedém a neurosenzitivní poruchy, jsou závažnější po ALND ve srovnání se SLNB. Vzhledem

ke stále narůstajícímu počtu pacientek přežívajících po prodělané léčbě mamárního karcinomu je žádoucí, aby nežádoucí účinky axilárních operací byly v praxi dlouhodobě sledovány. Výsledky naší studie podporují výzkum léčebných metod, které by umožnily snižování chirurgické radikality, tedy další eliminaci chirurgických výkonů v axile při zachování či zlepšování celkové léčebné účinnosti.

Klíčová slova: karcinom prsu – disekce axily – biopsie sentinelové uzliny – nežádoucí účinky – lymfedém – porucha mobility – hypestézie – serom

Abstract

Background: The treatment of breast cancer is based on multimodal principle and surgery of regional lymph nodes remains its inseparable part. However, indication criteria are changing constantly following the advancement of other modalities. It is necessary to consider not only the diagnostic or therapeutic benefit but to take also into account the adverse effects. Previous studies have demonstrated that axillary dissection (ALND) is burdened by higher morbidity than sentinel lymph node biopsy (SLNB), nevertheless, the particular values found in individual studies differ. The aim of our study was to evaluate the subjective and objective morbidity after these two aforementioned basic types of surgery and to compare the achieved results with literature figures.

Methods: In a form of the prospective longitudinal cohort study, short- and long-term adverse effects were evaluated by patients after ALND and SLNB. In addition to the monitoring of postoperative pain and frequency of wound infections, differences in arm and forearm circumferences, arm sensitivity disorders, motion and muscle strength limitation in comparison with baseline figures were assessed in the 6- and 12-month periods following a surgery. These results were compared to the subjective difficulties in the period of 12 months after surgery. The information of the same survey within a distinct cohort of patients applying the longer follow-up of 5 years was added retrospectively.

Results: The prospective analysis included 207 female patients. In comparison to SLNB, significantly more frequent presence of seroma and a need of analgesic medication after ALND were demonstrated. The groups did not differ in the frequency of wound infections nor in the number of revisions due to hematoma. ALND was more often associated with lymphoedema, i.e. with increase of arm and forearm circumference of 2 cm or more (25.8% versus 2.6% in the 12-month period). Sensitivity disorders in arm and axilla were also noticed after ALND. These objective findings corresponded with the results of subjective evaluation in the prospective study. The differences were also significant after 5 years in the retrospectively evaluated cohort of patients. Temporary differences between both groups were discovered in an arm abduction and a muscle strength.

Conclusion: Our study confirmed the hypothesis that despite contemporary gentle operating techniques and an early postoperative physiotherapy, both SLNB and ALND are burdened by a clinically significant morbidity. Furthermore, the study confirmed the assumption declaring adverse effects, particularly lymphoedema and neurosensory disorders, are more serious after ALND as compared to SLNB. With regard to constantly increasing number of patients surviving breast cancer treatment it is advisable to monitor the undesirable effects of axillary surgery in practice over the long term. The results obtained in this study further support research into treatment methods which could reduce surgical radicality for breast cancer, i.e. further elimination of surgical operations in the axillary lymph nodes while preserving or improving total medical effectiveness.

Keywords: breast cancer – axillary dissection – sentinel lymph node biopsy – adverse effects – lymphoedema – mobility impairment – hypoesthesia – seroma

Prohlášení studenta

Prohlašuji, že jsem svoji disertační práci vypracovala samostatně pod vedením doc. MUDr. Oldřicha Coufala, Ph.D. s využitím zdrojů uvedených v soupisu literatury.

V Brně, dne 25. 9. 2016 ….....

Podpis studenta

….....

Podpis školitele

Poděkování

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Oldřichu Coufalovi, Ph.D. z Kliniky operační onkologie MOÚ za odborné vedení, cenné rady a podnětné připomínky během celého doktorandského studia.

Dále bych chtěla poděkovat vedení Kliniky operační onkologie MOÚ – doc. MUDr. Romanu Šefrovi, Ph.D., primáři MUDr. Vojtechu Chrenkovi, CSc. a doc. MUDr. Vuku Faitovi, CSc. za vytvoření podmínek pro vznik této práce a souvislé odborné vedení v oboru onkochirurgie.

Za pomoc při realizaci praktické části studie patří poděkování personálu chirurgické ambulance Kliniky operační onkologie MOÚ – paní Evě Malé, Marii Holé a Zitě Štefkové. Za pomoc se statistickým zpracováním výsledků děkuji Mgr. Ivetě Selingerové, Ph.D. z Ústavu matematiky a statistiky Přírodovědecké fakulty MÚ Brno a RECAMO, MOÚ.

Tato práce byla podpořena projektem MEYS-NPS I-LO1413 a MH CZ-DRO (MMCI, 00209805).

Obsah

1 Úvod 10

1.1 Epidemiologie karcinomu prsu 10

1.2 Operace lymfatických uzlin pro karcinom prsu – historie a současnost 11

1.3 Lymfatická drenáž prsu, anatomie axily 15

1.4 Operační techniky 18

1.4.1 Disekce axily 18

1.4.2 Biopsie sentinelové uzliny 20

1.5 Nežádoucí následky výkonů na spádových lymfatických uzlinách 22

1.5.1 Lymfedém a jeho komplikace 23

1.5.2 Poruchy hybnosti a svalové síly paže 26

1.5.3 Neurosenzitivní poruchy paže 27

1.5.4 Serom 28

1.5.5 Aseptická lymfangoitida 29

1.5.6 Scapula alata 30

1.5.7 Léze kraniálně uložených nervově-cévních struktur 31

1.5.8 Alergické reakce na patentní modř 31

1.6 Snahy o snižování radikality axilárních operací 31

2 Studie: Srovnání pooperační morbidity sentinelové biopsie a axilární disekce u pacientek s karcinomem prsu 35

2.1 Východiska a cíle studie 35

2.2 Metodika 35

2.2.1 Sběr dat 35

2.2.2 Hodnocení cílových parametrů 36

2.2.3 Statistická analýza 42

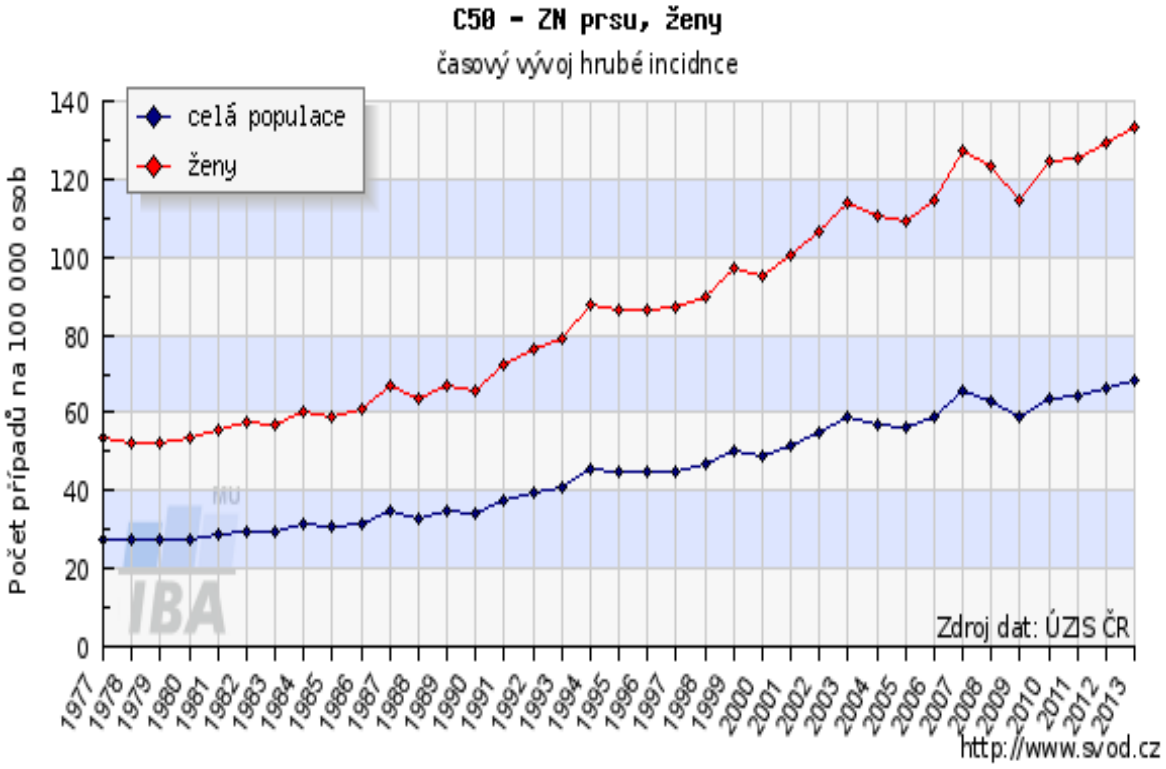
2.3 Výsledky 42

3 Diskuze výsledků 49
4 Závěry 63
5 Seznam literatury 64
6 Seznam zkratek 96
7 Seznam obrázků 97
8 Seznam tabulek 99
9 Seznam grafů 100
10 Seznam odborných publikací autora 101
11 Souhrn poznatků disertační práce 106

1 Úvod

1.1 Epidemiologie karcinomu prsu

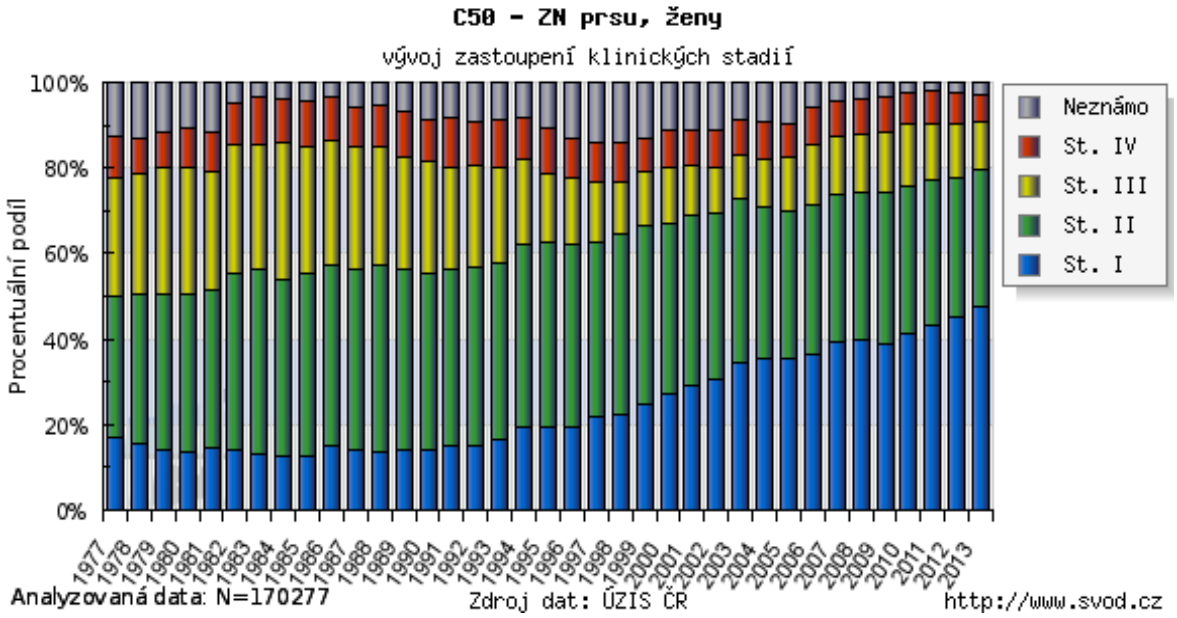
Invazivní karcinom prsu je, s výjimkou nemelanomových karcinomů kůže, nejčastější malignitou žen, u nichž tvoří přibližně 25% všech zhoubných nádorů [1, 2]. V současné době jsme svědky trvalého nárůstu incidence a mírného poklesu mortality tohoto onemocnění. V České republice bylo v roce 2013 hlášeno 7140 nových případů, tj. 133 na 100000 žen (Graf 1) a 1845 úmrtí, tj. 35 na 100000 žen. Tento fakt má za následek zvyšování počtu pacientek, které byly během svého života léčeny pro tuto diagnózou. Prevalence onemocnění dosáhla v roce 2013 v našem státě hodnoty 74348 žen [3, 4].



Graf 1. *Časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) pro invazivní karcinom prsu v populaci České republiky [4].*

Na zlepšení intervalu přežití se podílí nejen pokroky v systémové terapii, ale i posun diagnostiky do časnějších stadií onemocnění. K tomu významnou měrou přispělo zavedení plošného mamárního screeningu do praxe (v České republice od 1. 9. 2002) [3-6]. Jeho efekt lze demonstrovat porovnáním dat dostupných z Národního onkologického registru [4], na kterých je patrno zvýšení podílu I. a II. stadia na celkovém počtu nově

diagnostikovaných invazivních karcinomů prsu z 55,6 % v roce 1990 na 79,7 % v roce 2013 (Graf 2).



Graf 2. *Časový vývoj procentuálního zastoupení jednotlivých klinických stadií invazivního karcinomu prsu v čase [4].*

1.2 Operace lymfatických uzlin pro karcinom prsu – historie a současnost

Karcinom prsu je solidním epitelovým tumorem s tendencí k lymfatickému metastazování a stav regionálních uzlin je u něj jedním z nejvýznamnějších prognostických faktorů. Standardní součástí léčby v novodobé historii bylo kompletní odstranění podpažních lymfatických uzlin, tzv. disekce axily (Axillary Lymph Node Dissection, ALND). V roce 1867 začal Moore jako první prosazovat kompletní odstraňování klinicky zjevně postižených axilárních uzlin spolu s primárním nádorem, a to v rámci en bloc resekce, jejíž principy rovněž definoval [7]. Exenterace axily u všech žen s prokázaným karcinomem prsu byla prakticky současně popsána Halstedem a Mayerem v roce 1896, kteří zavedli pojem radikální mastektomie. Při ní byla odstraňována celá prsní žláza i s přiléhající kůží, velký a malý pektorální sval a I. – III. etáž axily [8, 9]. V dobách, kdy nebyly k dispozici účinné nechirurgické léčebné modality, byl tento typ operace prováděn s kurativním záměrem. Vycházel z tehdejší Virchovovy teorie metastazování z místa vzniku tumoru přes jednotlivé stupně svodných lymfatických uzlin a teprve pozdější hematogenní diseminace, která měla následovat až po naplnění mízního systému [10]. Usuzovalo se, že radikální operace povedou ke snížení frekvence lokálně-regionálních relapsů a ke zvýšení

intervalu přežití [11]. Později byla zdokumentována i cesta metastazování do parasternálních uzlin [12] a rozsah lymfadenektomií zvětšován některými chirurgy v rámci tzv. rozšířených radikálních mastektomií i na tuto spádovou oblast (extrapleurální lymfadenektomie v povodí a. mammaria interna s resekcí sterna, eventuálně i předního mediastina) či uzliny supraklavikulární [13-19]. Jednalo se vždy o značně mutilující zákroky.

S rozvojem vědeckých poznatků o podstatě maligních nádorových onemocnění a s postupným vývojem radioterapie (RT) a systémové léčby nastal odklon od těchto značně radikálních operací. Bylo prokázáno, že pro vývoj onemocnění není rozsah chirurgické léčby sám o sobě rozhodující [20-22]. Přelom v tomto směru představovala studie National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-04 vedená B. Fisherem od roku 1971 v USA a Kanadě. Ta posléze prokázala, že karcinom prsu je již v počátečních stadiích systémovou chorobou a kromě šíření lymfatickým systémem dochází k časné hematogenní diseminaci nezávislé na lymfatickém systému. Variace lokálně-regionální chirurgické léčby (radikální mastektomie vs. totální mastektomie s RT či bez ní) pro primárně operabilní karcinom prsu s klinicky negativními nebo pozitivními uzlinami neovlivňují přežití bez vzdálených metastáz či celkové přežití (Overall Survival, OS) [23-25]. Kurativní význam regionální lymfadenektomie je u mamárního karcinomu předpokládán pouze u masivnější uzlinové metastatické infiltrace.

V současnosti je význam operací spádových uzlin u převážné většiny pacientek spíše diagnostický. Informace o rozsahu lymfatických metastáz slouží k upřesnění stadia onemocnění (tzv. „stagingu“) a prognózy nemoci [26, 27]. Počet metastatických uzlin zůstává důležitým indikačním kritériem adjuvantní RT [28-31] a rovněž chemoterapie (CHT) v případech, kdy doporučení jednoznačně nevyplývá z vlastního nádorového fenotypu stanoveného histologicky a molekulárně [32].

Metoda exstirpace uzlin s jejich následným histopatologickým vyšetřením zůstává dosud diagnostickým standardem přesto, že byla testována i celá řada jiných metod. Patří mezi ně palpace uzlin [33-35], sonografie [36-40], výpočetní tomografie (Computed Tomography, CT) [41-42], magnetická rezonance [35, 43-45], metody nukleární medicíny, jako jsou pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography, PET) [33, 46, 47], PET/CT [40-42, 48], scintimamografie [37, 49, 50] nebo imunolymfoscintigrafie s monoklonálními protinádorovými protilátkami značenými radioizotopem [51-53], či

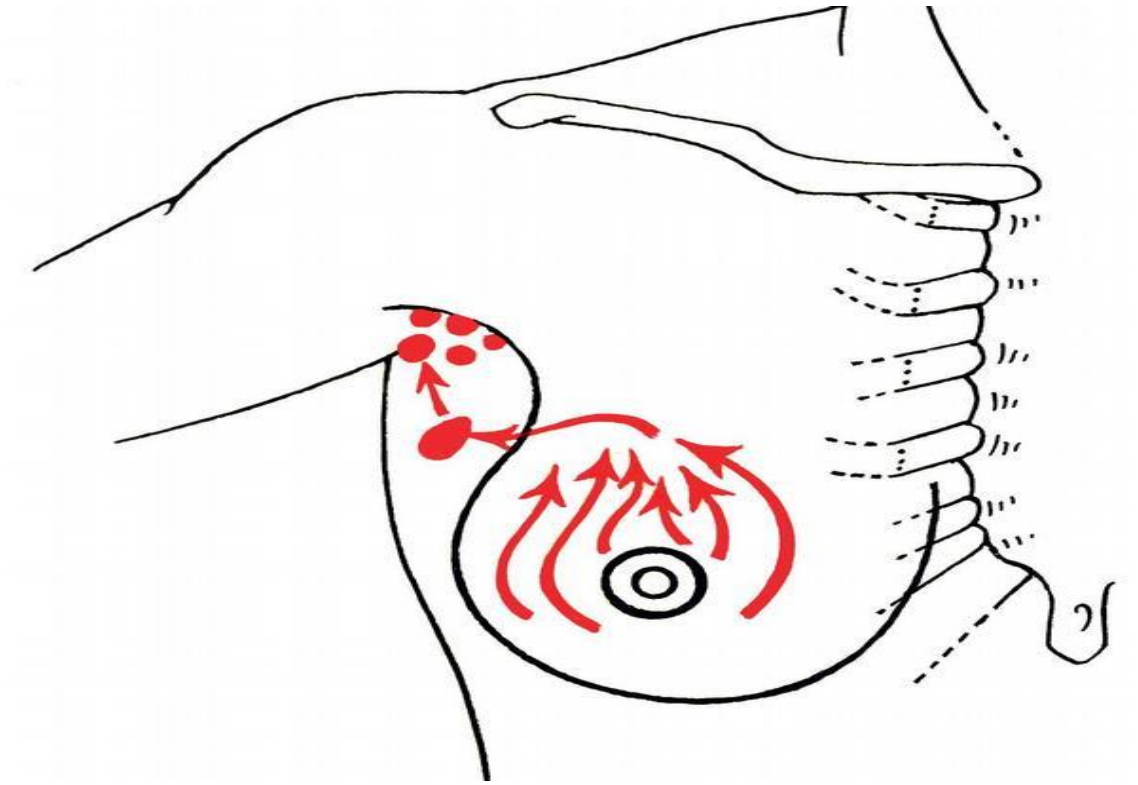
tenkojehlová biopsie pod USG kontrolou [39, 39, 54, 55]. Ze závěrů publikovaných studií nevyplývá, že by některá z těchto metod dokázala uzlinové metastázy zcela spolehlivě detekovat.

Šetrnější alternativu disekce axily u pacientek bez známek uzlinových metastáz (cN0) měl od 80. let 20. století představovat tzv. „axilární sampling“. Jedná se o techniku necílené exstirpace několika uzlin (1 – 5, nejčastěji 4) v I. etáži axily v oblasti předpokládané Sorgiusovy uzliny u laterálního okraje m. pectoralis major v úrovni III. mezižebří [56]. Na tento výkon existují protichůdné názory [57]. Některými chirurgy byl považován za adekvátní postup s nižší pooperační morbiditou [58-60]. Dle většiny autorů odborných publikací je ale tento způsob hodnocení stavu uzlin pouze namátkový a z onkologického hlediska se nestal opodstatněnou alternativou ani disekce axily [61, 62], ani sentinelové biopsie [63, 64].

Na počátku 90. let 20. století byla ALND nahrazena sentinelovou biopsií (Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB) [65-67]. SLNB se stala postupem první volby u žen, které před operací nemají klinické známky postižení axilárních uzlin. Při tomto výkonu je pomocí mapování lymfatik cíleně detekována a následně exstirpována první spádová uzlina drénující oblast primárního tumoru, tzv. sentinelová uzlina (Sentinel Lymph Node, SLN) (Obr. 1). Výsledek podrobného histopatologického vyšetření SLN odráží s vysokou pravděpodobností stav dalších, tzv. nesentinelových axilárních uzlin. Negativní výsledek SLNB vyloučí jejich postižení a další chirurgický výkon v axile není nutný. ALND tak zůstává vyhrazena jen pro případy pozitivní SLNB. V současnosti již není neselektivní ALND u pacientek bez axilárních metastáz akceptovatelná. Přispěly k tomu závěry randomizované studie NSABP B-32 z roku 2010, která u 3986 pacientek s negativní sentinelovou uzlinou potvrdila srovnatelné parametry SLNB a ALND jak z hlediska regionálních uzlinových recidiv (17 vs. 8 případů), tak celkového bezpříznakového přežití (disease free survival, DFS; 5letý DFS 88,6 % vs. 89,0 %, 8letý DFS 81,5 % vs. 82,4 %) i celkového přežití (5letý OS 90,3 % vs. 91,8 %, 8letý OS 90,3 % vs. 91,8 %) [68].

Termín sentinelové (angl. strážné) uzliny zavedl v roce 1951 Gould při totální parotidektomii pro tumor příušní žlázy, při níž bylo peroperační vyšetření uzliny typicky lokalizované při soutoku v. facialis a v. retromandibularis vodítkem pro provedení současné radikální krční disekce. Ve článku z roku 1960 popsal autor 4 případy maligního

nádoru parotidy s negativním histologickým vyšetřením této uzliny bez následné krční disekce. Všichni pacienti byli v průběhu dalších let bez recidivy [69].



Obr. 1. *Lymfatický odtok z prsu (zjednodušeno): lymfatické cévy směřují do zevního horního kvadrantu, sentinelová uzlina (jedna nebo několik uzlin), další, nesentinelové uzliny vyšších řádů [56].*

Posléze byla stejná koncepce použita při léčbě karcinomu penisu Cabañasem v roce 1977 [70]. Pro detekci polohy první spádové uzliny v blízkosti v. epigastrica superficialis byly použity lymfangiografické snímky po aplikaci Lipiodolu [71]. Později dokumentovali Kett a kol. možnost vizualizace lymfatického systému prsní žlázy kontrastním mediem po předchozím nabarvení lymfatických cév pomocí injekce vitálního barviva do oblasti areoly a popsali tok do izolované Sorgiusovy uzliny [72]. Dalším významným mezníkem bylo rovněž zavedení lymfoscintigrafie do praxe v roce 1958 [73]. Metodu detekce SLN, jak ji známe v dnešní podobě, rozpracoval na základě vlastních zkušeností s kožními lymfoscintigrafiemi [74, 75] v roce 1992 Morton nejprve u maligního melanomu. K její identifikaci použil jako indikátor isosulfanovou modř [76]. O rok později použil u stejné diagnózy Alex radionavigaci koloidem síry značeným techneciem (^{99m}Tc) [77]. V témže roce pak byly poprvé publikovány úspěchy se sentinelovou biopsií i u karcinomu prsu, a to nejdříve s pomocí radiokoloidu a ruční gama sondy [65]. Následně pak byla zavedena

technika identifikace pomocí vitálních barviv [66] a posléze kombinace obou postupů [67]. Kombinovaná technika opakovaně vykazuje nejvyšší úspěšnost identifikace SLN [78-81]. V metaanalýze dosavadních 138 studií na celkovém počtu 9220 pacientek s mamárním karcinomem publikované v roce 2012 uvádějí Pesek a kol. falešnou negativitu (False Negative Rate, FNR) sentinelové biopsie s užitím vitálního barviva 8,6 % (95% interval spolehlivosti, Confidence Interval [CI] 6,7 – 10,8 %), radiokoloidu 7,4 % (95% CI 5,6 – 9,3 %) a kombinované techniky 5,9 % (95% CI 4,8 – 7,1 %) [79]. V současnosti jsou testovány další metody identifikace sentinelových uzlin, které by dokázaly eliminovat některé nevýhody lymfoscintigrafie (radiační zátěž, dostupnost a uchovávání radiofarmaka) a vitálního barvení (pouze vizuální orientace, perzistující modré zbarvení v místě aplikace na kůži, alergické reakce). Jako perspektivní se jeví zejména detekce na principu magnetismu s aplikací suspenze superparamagnetických nanočástic oxidu železitého (Superparmagnetic Particles of Iron Oxide, SPIO), které reagují pouze na vnější magnetické pole [82, 83], či fluorescence (indocyaninová zeleň) [84-86].

1.3 Lymfatická drenáž prsu, anatomie axily

Regionální svodnou oblast prsu představují skupiny uzlin axilárních (včetně intramamárních a interpektorálních), supraklavikulárních a parasternálních [87, 88].

Prsní žláza disponuje specifickým uspořádáním lymfatického systému. Mízní cévy z povrchovějších částí žlázového parenchymu sledují ve všech kvadrantech centripetální průběh mlékovodů směrem k areole, kde se vyprazdňují do Sappeyova subareolárního plexu. Tento mechanismus, který poprvé popsali Sappey a Sorgius, zajišťuje adekvátní drenáž během dramatické produkce lymfy v období laktace [89, 90]. Síť rovněž anastomozuje ventrálně s kožními lymfatickými cévami, a tak je míza z obou lokalit drénována společně [91-93]. Tyto anatomické nálezy později ověřilo mapování lymfatické drenáže během SLNB, kdy se po intradermální aplikaci barviva periareolárně a radiokoloidu peritumorálně zobrazila ve většině případů identická uzlina [94-96]. Tento fakt nachází vysvětlení ve společném embryologickém základu. Parenchym mléčné žlázy, stejně jako kůže, vzniká z ektodermu proliferací epitelových čepů mléčných lišt v axilo-inguinálních čarách. Rozpadem buněk v centru čepů se vytváří lumen jako základ mlékovodů, pupenovité výrůstky na koncích čepů pak tvoří základ alveolů [97, 98]. Ze Sappeyova plexu je míza dále drénována prostřednictvím dvou lymfatických kmenů

(vasa lymphatica mammaria magna) probíhajících povrchově do zevního horního kvadrantu prsu a dále k první drénující uzlině (či několika uzlinám) nejčastěji v I. etáži axily [99]. Vzácně může spád směřovat přímo do infraklavikulární či supraklavikulární oblasti s vynecháním I. a II. axilární etáže [100]. Menší část žlázy (bazální a mediální oblasti) může být drénována do parasternálních uzlin či oběma směry současně [101-103].

Axilární uzliny drénují oblast horní končetiny, hrudní stěny včetně prsní žlázy a kraniální poloviny břišní stěny. První uzlina (či uzliny) drénující oblast prsu a přední stěny hrudní bývá v typickém případě lokalizována podél vasa thoracica lateralia a jen výjimečně je uložena mezi centrálními či vrcholovými axilárními uzlinami. Tento jev poprvé popsal ve své práci Sorgius v roce 1880 [90].

Jamka podpažní (fossa axillaris, axilla), jejímž obsahem je tuková tkáň (tukové těleso axily) a lymfatické uzliny, je prostor ohraničený laterální stranou hrudního koše a proximální částí paže. Při její abdukci do 90º má přibližně tvar čtyřbokého jehlanu. Jeho vrchol tvořený klíční kostí a I. žebrem směřuje kraniomediálně do nadklíčkové krajiny. Ventrální stěnu tvoří velký prsní sval (m. pectoralis major), jehož inzerční šlacha podmiňuje přední řasu axilární (plica axillaris anterior seu ventralis). V kraniální části tohoto svalu se na hluboké straně nalézá malý prsní sval (m. pectoralis minor) a klavipektorální fascie. Mediální stěnu tvoří hrudní koš v rozsahu čtyř kraniálních žeber s příslušnými interkostálními svaly a povrchově s předním pilovitým svalem (m. serratus anterior). Dorzální stěnu tvoří v proximální části podlopatkový sval (m. subscapularis), distálněji pak velký oblý sval (m. teres major) a úponová šlacha širokého zádového svalu (m. latissimus dorsi). Ta je podkladem pro zadní řasu axilární (plica axillaris posterior seu dorsalis). Laterální stěna je tvořena proximální částí pažní kosti (humerus) a podél ní se rozprostírající krátkou hlavou dvouhlavého svalu pažního (caput breve m. bicipitis brachii) a vnitřním svalem pažním neboli hákovitým (m. coracobrachialis). Základna je tvořena kůží a axilární fascií [100, 104, 105].

Z tradičního hlediska jsou v axile rozlišovány tři etáže, které poprvé popsal Berg v roce 1955. Jejich hranici tvoří okraje malého prsního svalu. První etáž zahrnuje uzliny uložené laterálně a distálně od jeho laterálního okraje, druhá etáž leží za svalem, kaudálně od axilární žíly a třetí etáž je lokalizována mediálně a proximálně od mediálního okraje svalu (totožná s oblastí infraklavikulární). Berg prokázal, že axilární uzliny nejsou v počátečních stadiích postiženy všechny současně, ale v typickém případě jsou nejdříve

infiltrovány uzliny I. etáže, poté pokračuje progrese do vyšších úrovní. Tento jev částečně koreluje s velikostí primárního nádoru [106].

Dále vedou axilou následující důležité struktury [100]:

- *Axilární žíla (v. axillaris)* – je pokračováním v. brachialis a drénuje žilní krev horní končetiny.
- *Dlouhý hrudní nerv (n. thoracicus longus)* – vychází z plexus brachialis, sestupuje po laterální ploše m. serratus anterior a v kaudální části axily jej inervuje.
- *Torakodorzální nervově-cévní svazek (a., v. et n. thoracodorsalis)* – probíhá na zadní ploše axily podél laterálního okraje m. latissimus dorsi, do nějž se v kaudální části zanořuje a zásobuje jej. Příslušný nerv má původ v plexus brachialis, arterie je větví a. subscapularis po jejím odstupu z a. axillaris a žíla ústí do v. axillaris. Před vnořením svazku do zádového svalu z něj odstupují cévní spojky do m. serratus anterior.
- *Laterální větve interkostálních svalů (rami cutanei laterales nervorum intercostalium)* vystupují laterálně z jednotlivých mezižebří a prostupují přes m. serratus anterior do axily, poté se zpravidla dělí na dorzální a ventrální větev. Nejvýraznější větev bývá přítomna v oblasti II. mezižebří a je označována jako interkostobrachiální nerv (Intercostobrachial Nerve, ICBN). Probíhá napříč I. etáží axily a senzitivně inervuje vnitřní a dorzální stranu paže. Kaudálnější větve senzitivně inervují kůži axily a hrudníku. Anatomie těchto nervů ale vykazuje vysokou variabilitu.
- *Mediální pektorální nerv (n. pectoralis medialis)* – má původ v mediální části plexus brachialis. Směřuje zevnitř k m. pectoralis minor, jehož zevní hranu z laterální strany obtáčí, nebo jí prostupuje, a noří se ze zadní strany do velkého prsního svalu. Motoricky inervuje jeho laterální dolní část spolu s malým pektorálním svalem. Tento nerv bývá součástí často nepřehledného pektorálního svazku, v němž se při hraně m. pectoralis minor variabilně větví drobné tepny a žíly odstupující z axilárních cév. *Laterální pektorální nerv (n. pectoralis lateralis)* – probíhá podél mediálního okraje malého pektorálního svalu a poté

podél větví a. thoracoacromialis a zásobuje horní 2/3 velkého pektorálního svalu [107].

- *Arteria thoracica lateralis (a. mammaria externa)* – odstupuje z a. axillaris při vrcholu axily, sestupuje podél hrany m. pectoralis minor a v distální části axily vstupuje do prsní žlázy.
- *Vena thoracica lateralis* – odvádí krev z boční stěny hrudníku a prsu, ústí rovněž do v. axillaris. Díky propojení s v. epigastrica superficialis je součástí kavokavální spojky mezi povodím horní a dolní duté žíly.

Supraklavikulární uzliny (nodi lymphatici supraclaviculares) patří mezi hluboké krční uzliny. Jsou uloženy podél vasa transversa colli v trojúhelníkovitém prostoru fossa supraclavicularis major (trigonum omoclaviculare) nad klíční kostí a v. subclavia, mediální hranici tvoří v. jugularis interna, laterálně jsou ohraničeny šlachou dvoubříškového svalu (m. omohyoideus). Kromě eferentních lymfatických kolektorů z oblasti hlavy a krku jsou spojeny mízními cévami podél vasa subclavia s uzlinami axilárními, infraklavikulárními a rovněž mohou přijímat mízní spojky z proximálního okraje mléčné žlázy. Mediálně pak navazují na skupinu podél v. jugularis interna a ústí do truncus jugularis [108]. Od roku 2003 jsou metastázy v těchto uzlinách označovány TNM klasifikací jako N3 [109]. Okolní uzliny mimo tento trojúhelník jsou považovány za dolní krční uzliny a jejich postižení je již hodnoceno jako vzdálené metastázy.

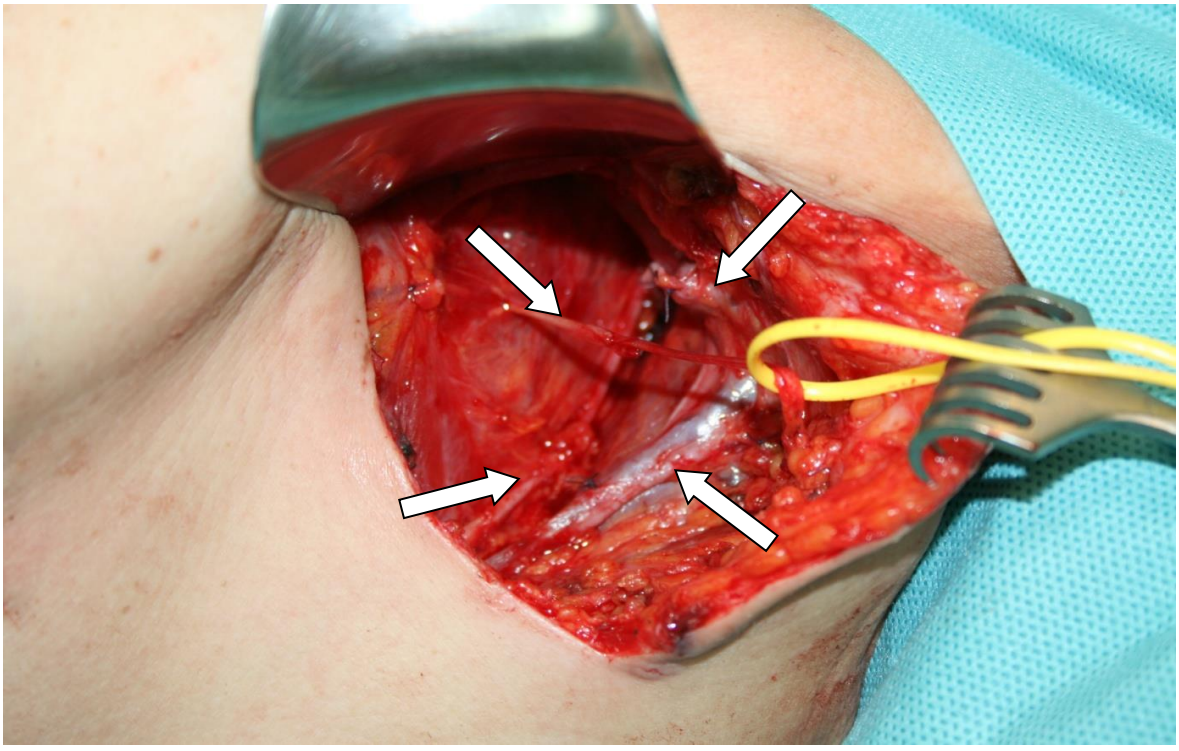
Parasternální uzliny (nodi parasternales seu mammarii interni) tvoří řetězec podél vasa thoracica (mammaria) interna na vnitřní straně přední stěny hrudní přibližně ve vzdálenosti 1 – 3 cm po obou stranách sterna za chrupavkami žeber. Sběrnou oblast parasternálních uzlin představuje přední polovina pleury, perikardu, jater, horního oddílu m. rectus abdominis, svaly anterolaterální hrudní stěny, sternum a bazální a mediální sektory mléčné žlázy. Eferentní lymfatické cévy parasternálních uzlin tvoří truncus parasternalis dexter et sinister. Pravý kmen ústí do ductus lymfaticus dexter, levý do ductus thoracicus [108].

1.4 Operační techniky

1.4.1 Disekce axily

Přístup do axily lze zjednat z řezu při mastektomii či z řezu samostatného. Incize kůže je vedena v rozsahu laterálního okraje m. pectoralis major po přední okraj m. latissimus dorsi,

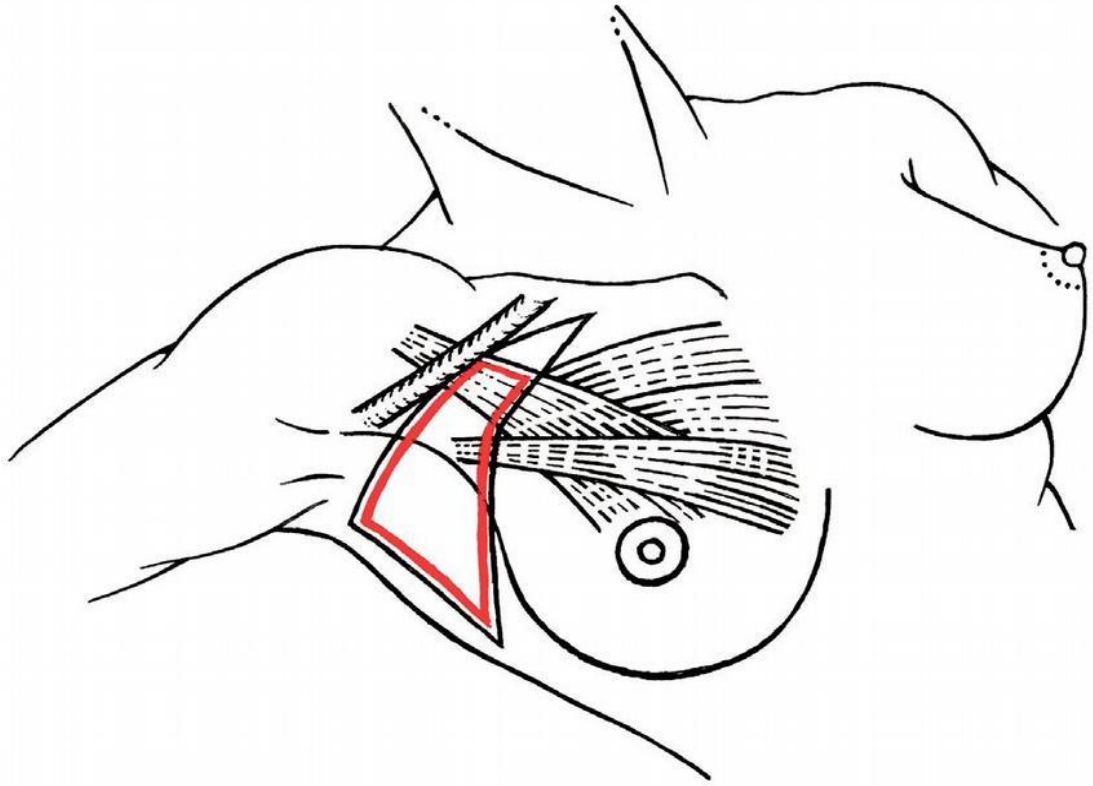
tzn. od přední po zadní čáru axilární. Při samostatném řezu preferujeme obloukovitý řez. Po podminování proximálního a distálního kožního laloku elektrokauterem je obnažena hrana m. pectoralis major a po protětí klavipektorální fascie i okraj m. pectoralis minor. Při preparaci v této oblasti se snažíme o zachování svazku při n. pectoralis medialis. V případě palpační suspekce na postižení uzlin v interpektorálním prostoru (tzv. Rotterovy uzliny) je nutné rovněž jejich odstranění. Zde je potřeba obezřetnosti vzhledem k průběhu obou pektorálních nervů. Po mobilizaci pektorálních svalů je po protětí klavipektorální fascie tukové těleso axily s uzlinami dále oddělováno od m. serratus anterior. Při jeho laterálním okraji lze postupně identifikovat nekonstantní počet interkostobrachiálních nervů a dorzálním směrem za střední axilární linií pak především kraniokaudálně probíhající n. thoracicus longus. Tento nerv je třeba v celé jeho délce od preparátu oddělit a zachovat. Je-li to technicky možné, snažíme se i o záchranu interkostobrachiálního nervu. V kraniální části axily je nutné identifikovat průběh v. axillaris. Od jejího ventrokaudálního okraje oddělujeme drobné žilní větve. Po retrakci malého prsního svalu je možno od žíly a hrudní stěny oddělit uzliny II. etáže (tzv. vrchol axily). V dorzolaterální části je vyhledán odstup torakodorzálního nervově-cévního svazku, který rovněž



Obr. 2. *Levá axila (I. a II. etáž) po odstranění tukového tělesa s lymfatickými uzlinami; šipkami označen zachovaný II. interkostobrachiální nerv, n. thoracicus longus, torakodorzální svazek a v. axillaris.*

vypreparujeme až po vstup do m. latissimus dorsi a resekát od něj oddělíme (Obr. 2). Posléze je exenterace dokončena odpreparováním obsahu axily od m. subscapularis a v laterální části pak od hrany m. latissimus dorsi. Následuje stavění krvácení, založení sací drenáže a sutura kůže [110-113].

Podle dřívějších doporučení měla ALND zahrnovat všechny tři etáže. Později se její standardní rozsah snížil pouze na I. a II. etáž (Obr. 3), neboť bylo prokázáno, že při tomto rozsahu disekce je stav axilárních uzlin ve většině případů validně ozřejměn [114-116]. Třetí etáž, totožná s infraklavikulárními uzlinami, má být disekována pouze při peroperační palpační suspekci na přítomnost metastatických uzlin [117].



Obr. 3. *Chirurgické etáže axily dle vztahu k m. pectoralis minor; červeně zaznačen standardní rozsah axilární disekce (I. a II. etáž) [100].*

1.4.2 Biopsie sentinelové uzliny

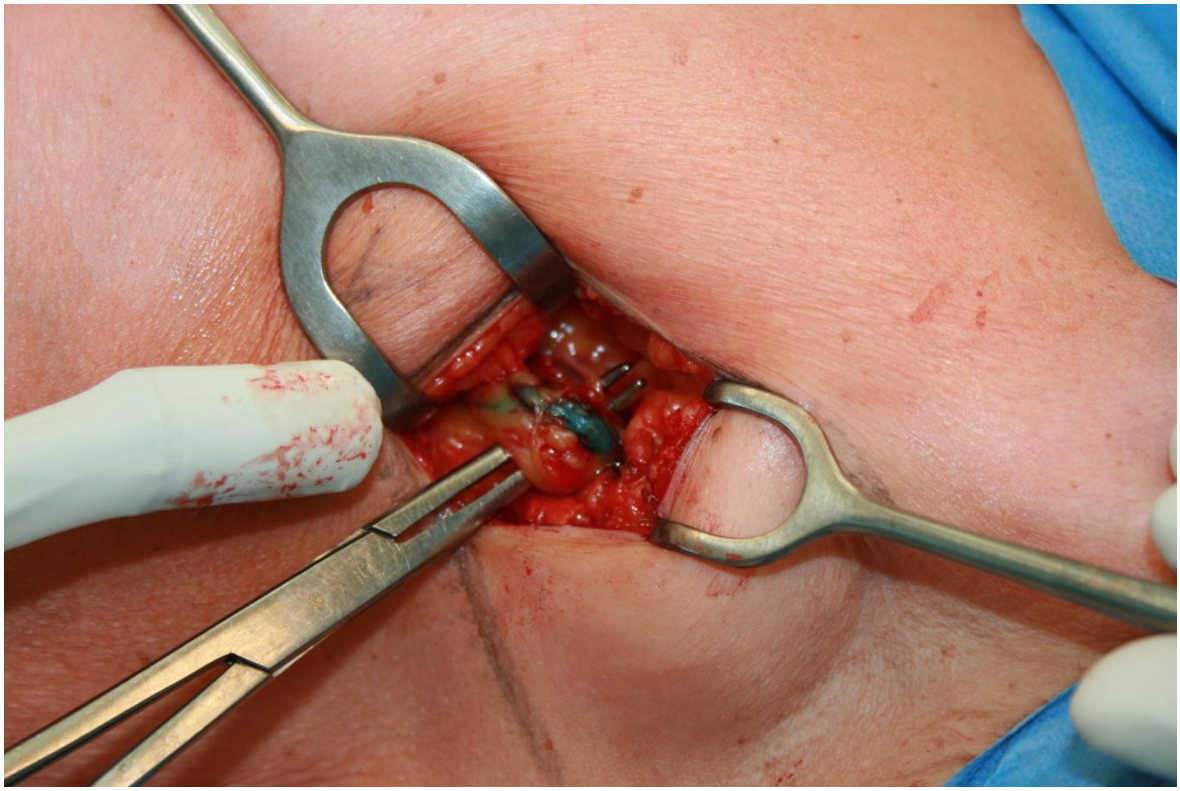
K identifikaci sentinelové uzliny se používají lymfotropní indikátory, tj. látky o vhodné velikosti molekuly, díky které nejsou z intersticia vstřebávány žilními raménky krevních kapilár a současně neprostupují rychle první uzlinou do dalších úrovní (tzv. vyšších echelonů). V současnosti je v našich podmínkách využívána technika lymfoscintigrafie

s aplikací nanokoloidu lidského sérového albuminu značeného ^{99m}Tc (velikost částic 80 nm) subdermálně pod okraj areoly nebo peritumorálně kombinovaná se subdermální injekcí patentní modři v místě tumoru. Lymfoscintigrafie může být dle zvyklostí pracoviště nukleární medicíny provedena v den operace (1denní protokol) či den předchozí (2denní protokol). S použitím gama kamery umožní detekci oblasti kumulace (peaku) radiofarmaka. Ta je pak znovu ověřena pomocí ruční gama sondy na operačním sále (Obr. 4).

Obr. 4. *Kombinovaná metoda detekce sentinelové uzliny pomocí vitálního barvení (intradermální aplikace patentní modři) a lymfoscintigrafie (projekce peaku radioaktivity na scintigrafické gama kameře zakreslena dermografickou značkou, tj. křížkem a posléze ověřena ruční gama sondou).*

Není-li zajištěn dostatečný přístup do axily z řezu při mastektomii, vedeme jej samostatně v délce cca 3 – 5 cm tak, aby mohl být v případě disekce oběma směry rozšířen. V oblasti s detekovanou radioaktivitou zajišťujeme protětím všech tkání (kůže, podkoží, axilární fascie) přímý přístup do axily. Pomocí ruční gama sondy a vitálního barvení identifikujeme všechny sentinelové uzliny, které pak jednotlivě oddělujeme, nejčastěji pomocí disektorů (Obr. 5). Ex vivo ověřujeme přesnou aktivitu všech odebraných uzlin [56, 118]. Podle chirurgické definice SLN se při použití kombinované metody identifikace jedná o každou

uzlinu splňující alespoň jedno z následujících kritérií: 1) vykazuje nejvyšší kumulaci radiofarmaka, 2) každá uzlina s aktivitou nad 1/10 nejaktivnější uzliny, 3) první uzlina navazující na nabarvenou lymfatickou cévu po aplikaci patentní modři do oblasti primárního nádoru, 4) kterákoli jiná zbarvená uzlina, 5) každá palpačně či vizuálně suspektní uzlina při peroperačním hodnocení operatérem bez ohledu na předchozí kritéria [119].



Obr. 5. *Peroperační nález modře zbarvené sentinelové uzliny s nabarveným aferentním kolektorem, gama sondou současně detekován peak aktivity.*

1.5 Nežádoucí následky výkonů na spádových lymfatických uzlinách

Zákroky na spádových lymfatických uzlinách mohou být vedle obecných chirurgických komplikací, jako jsou hematom, ranná infekce, ischemická nekróza kožních laloků či dehiscence rány, zatíženy rizikem zcela specifických nežádoucích účinků přechodného i trvalého rázu (morbiditou). Lze je dělit na běžné a mimořádné [120]. Mezi nežádoucí jevy, ke kterým dochází i při šetrné operační technice, patří:

- lymfedém paže a hrudní stěny a jeho komplikace,
- poruchy senzitivního čití v oblasti axily a dorzo-mediální plochy paže,

- omezení hybnosti ramenního kloubu a svalové síly paže,
- protrahovaný serom,
- aseptická lymfangoitida (axillary web syndrome).

Mimořádné komplikace představují poškození hlavních nervově-cévních struktur axily. Dochází k nim zejména v důsledku nešetrné operační techniky, variabilních anatomických poměrů či při snaze o resekci metastaticky postižených uzlin infiltrujících tyto struktury. Jedná se zejména o léze:

- n. thoracicus longus,
- torakodorzálního nervově-cévního svazku,
- n. pectoralis medialis,
- v. axillaris,
- a. axillaris,
- plexus brachialis.

1.5.1 Lymfedém a jeho komplikace

Sekundární lymfedém ispilaterální paže [121-129] a hrudní stěny [130-133] patří mezi hojně dokumentované nežádoucí účinky ALND. Je způsoben chronickým městnáním tkáňového moku v intersticiu v důsledku neadekvátní centripetální lymfatické drenáže příslušné tributární oblasti [134]. V iniciální tekutinové fázi (tzv. „pitting edema“ – kompresí tkání lze vytlačit důlek) dochází ke zvětšení objemu epifasciálního prostoru v důsledku stagnace intersticiální tekutiny se zvýšenou koncentrací vysokomolekulárních proteinů a dalších makromolekul, které osmoticky poutají vodu. Pod místem obstrukce dochází k postupnému šíření lymfedému distálním směrem v důsledku prvotní lymfatické hypertenze zbylých kolektorů, která posléze přechází k lymfangiektázii a valvulární insuficienci způsobující retrográdní tok lymfy z podkoží do dermálního plexu [135, 136]. Stěny lymfatických cév fibrotizují, dochází v nich k ukládání fibrinových trombů s obliterací dalších lymfatických kanálů a tvorbou lymfo-venozních shuntů. Pokud není lymfedém adekvátně léčen, stav progreduje do solidní fáze (tzv. „non-pitting“ edema) charakterizované hromaděním tukové tkáně a ireverzibilní fibrotizací. Protrahovaný vysokoproteinový otok totiž vede k aktivaci adipocytů, fibroblastů a makrofágů s následnou zvýšenou tvorbou kolagenových depozit v intersticiu, destrukcí elastických

vláken a produkcí fibrosklerotické tkáně. Posléze se tyto pevné složky podílejí na nárůstu objemu z 90% [134, 137]. Epidermis je v příslušné oblasti ztluštělá, dochází k hyperkeratinizaci a tvorbě bradavičnatých útvarů (tzv. „papilomatosis cutis lymphostatica“). Současně jsou přítomny četné ragády doprovázené lymforrhoeou, které jsou vstupní bránou infekce kůže a podkoží. Často je patrný obraz „pomerančové kůže“ (tzv. „peau d´orange“), způsobený kongescí dermálních lymfatických cév [138].

Obr. 6. *Lymfedém celé levé horní končetiny (2. stadium) 1,5 roku po radikální modifikované mastektomii.*

Dělení stadií lymfedému dle International Society of Lymphology [139] je následující:

- *0. stadium:* latentní s narušením lymfatické drenáže, ale dosud bez patrného otoku;
- *1. stadium:* otok není trvalý, akumulace tekutiny se zmírňuje při elevaci paže;
- *2. stadium:* otok není zmírněn při elevaci paže; zpočátku se při tlaku palce na postiženou oblast tvoří důlek, pozdější změny vedou k absenci tohoto příznaku (Obr. 6, 7);
- *3. stadium:* deformace postižených partií s fibrotizací podkoží; nejtěžším stadiem je elefantiáza.

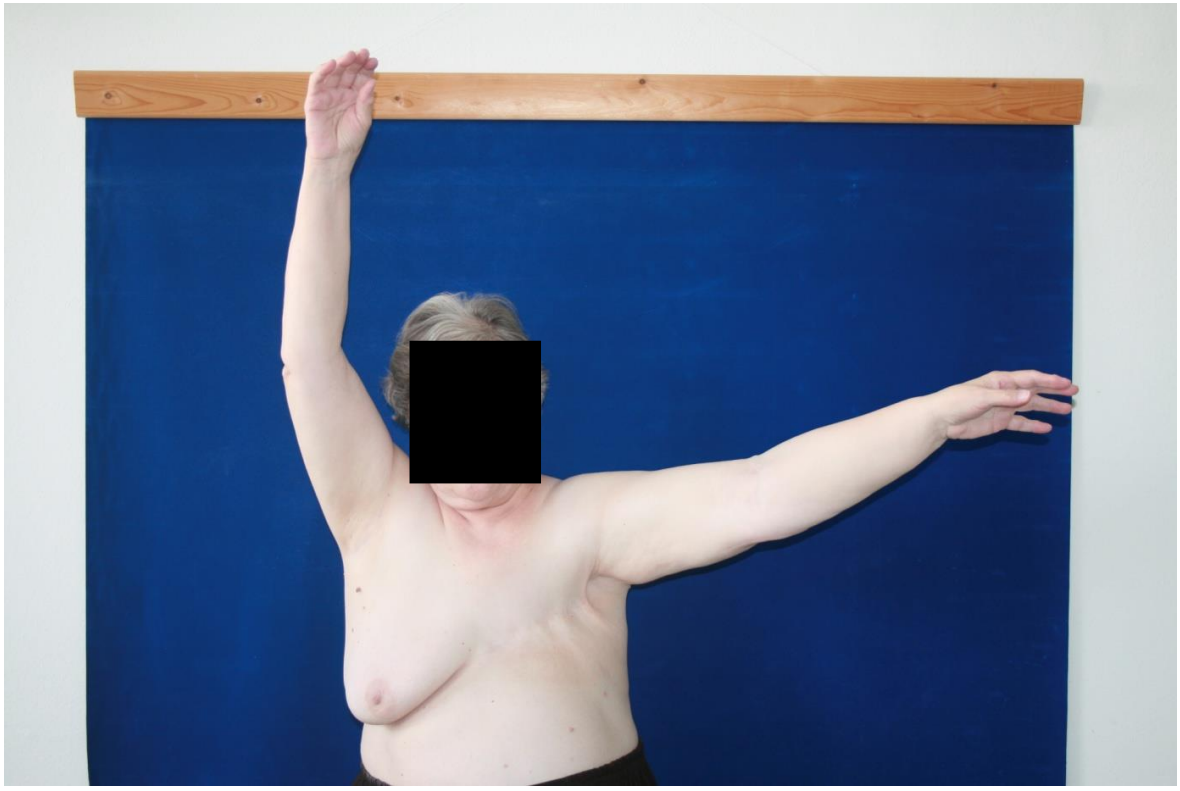
Obr. 7. *Lymfedém levé horní končetiny s maximem postižení v oblasti ruky a předloktí (2. stadium) 2 roky po parciální mastektomii s disekcí axily.*

Chronická lymfostáza vede k narušení fyziologické lokální imunitní odpovědi. Tato porucha představuje predispozici recidivujících zánětů kůže a podkoží jako je erysipel [140-143], celulitida [144-146] či lymfangoitida [143], které se samy o sobě podílejí na zhoršování lymfedému, a dále ekzematizace nebo mykózy [138]. Dalším závažným důsledkem jsou sekundární malignity, na jejichž vzniku se vedle narušení imunitních reakcí v postižené oblasti spolupodílí rovněž stimulace angiogeneze s proliferací krevních a lymfatických kolaterál [147]. Mezi maligní tumory asociované s chronickým lymfedémem končetin patří relativně vzácný, ale vysoce maligní lymfangiosarkom (Stewartův-Trevesův syndrom) [148-153]. Popsány byly ale i případy Kaposiho sarkomu [154, 155], kožního lymfomu [155-157], maligního melanomu [155, 158, 159], bazaliomu, spinaliomu a karcinomu z Merkelových buněk [155].

1.5.2 Poruchy hybnosti a svalové síly paže

Omezení hybnosti ramenního kloubu [121, 123, 124, 126, 129, 160] a svalové síly paže [125, 160, 161] jsou rovněž často popisovanými nežádoucími následky zákroků v axile (Obr. 8). Dochází k nim v důsledku dysfunkce svalů upínajících se na pažní pletenec. Příčina jejich poruchy bývá komplexní. U svalů ležících v operačním poli může dojít k přímému poškození jejich motorické inervace během operace (m. serratus anterior, m. pectoralis major, m. latissimus dorsi). Pozdější adjuvantní RT může být příčinou fibrotizace a poruch kontraktility. Dále může být rozsah pohybu omezen z jiných důvodů, jako je bolest v operované oblasti, aseptická lymfangoitida či přílišné šetření končetiny [162-165]. V případě bolestivých pohybů dochází k modulaci svalové koordinace tak, že je inhibována funkce agonistických svalů a zvýšena aktivita antagonistů [166, 167]. Počáteční omezení fyziologické funkce některého svalu, počínaje drobnými odchylkami v realizaci pohybu až po jeho úplné omezení [168], vede k automatickému zapojení kompenzačních mechanismů jiných svalových skupin. Při přetrvávání příčiny může stav vyústit do chronicky změněných pohybových vzorců a celkových posturálních změn. Dokládají to změny funkce svalových skupin mimo operační oblast (zejména m. trapezius a rhombické svaly), jejichž souhra s pektorálními svaly a m. serratus anterior se spolupodílí na hladkém průběhu tzv. skapulo-humerálního rytmu. Jedná se o koordinovaný pohyb glenohumerálního kloubu s posunem celé lopatky po hrudní stěně během elevace i připažení horní končetiny [169]. V souvislosti s operacemi spádových axilárních uzlin byl popisován vznik tzv. „impingement syndromu“ (způsoben útlakem struktur

v subakromiálním prostoru), syndromu zmrzlého ramene, tzv. „frozen shoulder“ (chronické a bolestivé omezení hybnosti, zejména abdukce v důsledku fibrózy pouzdra axilárního recesu [170]) či tzv. „dropped shoulder“ syndrom (pokles ramene se sníženou aktivitou m. trapezius a pektorálních svalů doprovázený bolestmi v této oblasti a na krku) [171].



Obr. 8. *Porucha abdukce levé paže v rameni nad horizontálu 1,5 roku po radikální modifikované mastektomii.*

1.5.3 Neurosenzitivní poruchy paže

Neurosenzitivní poruchy na dorzo-mediální ploše paže a v axile jsou způsobeny poškozením interkostobrachiálních nervů (I. – III. ICBN) [121-125, 129, 160], distálněji na mediální ploše paže pak lézí n. cutaneus brachii medialis (Medial Cutaneous Nerve of the Arm, MCNA) [172]. Jejich porucha se může projevit ve formě zánikových (hypestézie až anestézie) nebo iritačních příznaků (bolesti, parestézie a dysestézie) [173, 174]. ICBN je v typickém případě laterální kožní větví druhého interkostálního nervu (T2) probíhající horizontálně napříč axilou a senzitivně inervující proximální část vnitřní strany paže. Anatomie senzitivních nervů v axile je ale velice variabilní. Byla popsána celá řada variant počtu ICBN a jejich původu (T1 – T4, navíc mohou získávat větve navzájem

od ostatních interkostálních nervů, pektorálního nervu či vést přímo z brachiálního plexu). Obdobně je nekonstantní i průběh nervu axilou, způsob laterálního větvení, přítomnost spojek s ostatními senzitivními nervy (vedlejší ICBN, MCNA nebo n. cutaneus antebrachii medialis nebo posterior) a rozsahem výsledné inervační plochy (různě velká oblast vnitřní části paže proximálně, eventuálně i axily) [172, 173, 175-179]. Tato situace výrazně zvyšuje riziko iatrogenního poranění během operací spádových uzlin [173, 175, 179].

U určité části pacientů navíc axilou probíhá i MCNA, který inervuje distální třetinu mediální strany paže. Po oddělení z plexus brachialis (C8, T1) může vstupovat do axily v oblasti apexu a probíhat paralelně s kaudálním okrajem v. axillaris, nebo se v případě komunikace s ICBN od ní i oddělovat [172]. Při těchto variantách může být poškozen zejména u ALND a způsobovat neurosenzorické poruchy distálně od oblasti inervované ICBN [172, 180].

1.5.4 Serom

Protrahovaný serom je další velmi častou komplikací zákroků na lymfatických uzlinách [181-184]. Představuje kolekci serózní ranné tekutiny v mrtvém prostoru pod kožními

Obr. 9. *Retence (serom) pod kožními laloky po předchozí extrakci drenáže 5 týdnů od radikální modifikované mastektomie.*

laloky [184] (Obr. 9). Jeho podkladem je zpočátku zánětlivý exsudát v akutní fázi hojení rány, jenž je odpovědí na disekci tkání, a posléze přetrvávající průsak lymfy z přerušených lymfatických cév ranných ploch [184, 185, 186] (Obr. 10). Akumulace tekutiny vede k elevaci laloků, čímž je oddálena jejich adherence ke spodině, tenzním bolestem a vzniku infekce [187].

Obr. 10. *Drenáž seromu 4 týdny po radikální modifikované mastektomii.*

1.5.5 Aseptická lymfangoitida

Aseptická lymfangoitida (axillary web syndrome/cording) [162-165, 188-191] se klinicky projevuje jako jeden, někdy i více tuhých bolestivých pruhů patrných po operaci v podkoží axily, které směřují dále na vnitřní plochu paže (Obr. 11), ve vzácných případech i

na ulnární stranu předloktí, zápěstí a ruky, eventuálně i na oblast hrudníku. Někdy bývá nález doprovázen tvorbou podkožních nodulů, které mohou být předmětem diagnostických rozpaků. V rámci diferenciální diagnostiky je nutné jejich odlišení od subkutánních metastáz primárního nádoru [164]. Podstatou toho nálezu je lymfostáza, zánětlivá reakce a trombotická indurace povrchových lymfatických cév v důsledku narušení lymfatických struktur v axile. Patologické vyšetření fibrózních pruhů prokázalo sklerotizaci lymfatických cév s okolní fibrózou [188]. Pruhy velmi často mechanicky i z důvodu bolestivosti omezují hybnost v ramenním kloubu, zejména při abdukci paže [164, 165]. Jednoznačně účinná léčba neexistuje, nález ale většinou sám spontánně odezní do 8 – 16 týdnů od operace [192, 193]. Doporučuje se lokální aplikace nesteroidních antiflogistik a šetrná rehabilitace. Chirurgické uvolňování fibrózních pruhů či aplikace lokálních anestetik není na místě, neboť tyto postupy současně zvyšují riziko lymfedému [194].

Obr. 11. *Aseptická lymfangoitida (tětivovitý pruh v axile přecházející na paži a omezující její abdukci) a ranný infekt 3 týdny po parciální mastektomii se sentinelovou biopsií.*

1.5.6 Scapula alata

Následkem léze n. thoracicus longus během operace v axile dochází k poruše inervace m. serratus anterior [195-197]. Tento sval se inzeruje po celé délce mediálního okraje

přední strany lopatky a za fyziologického stavu ji přitahuje k hrudnímu koši se současným pohybem dolního úhlu laterálním směrem. Tím je umožněna anteflexe a zejména elevace horní končetiny nad horizontálu [195, 198]. Vyřazení svalu vede k patologickému stavu označovanému jako mediální typ „scapula alata" (vlající lopatka, winged scapula) [199], kdy mediální hrana lopatky odstává křídlovitě od hrudní stěny, dolní úhel je rotován směrem ke střední čáře a pohyb končetiny je značně omezen [200]. Tato porucha je pak doprovázena výraznými svalovými dysbalancemi v oblasti pletence pažního, krku a horní části zad s bolestivými spasmy a tendinitidami ostatních svalových skupin (zejména m. levator scapulae, pars descendens m. trapezii a mm. rhomboidei) [195, 197, 201].

1.5.7 Léze kraniálně uložených nervově-cévních struktur

Přerušení v. axillaris, a. axillaris či plexus brachialis zejména při axilární disekci představuje závažnou technickou chybu. Arteriální léze či poškození brachiálního plexu může být způsobeno chybnou orientací v axile s preparací příliš kraniálně. K poranění žíly může přispět anatomická varianta v podobě jejího zdvojení nebo snaha o resekci paketů uzlin, které ji infiltrují. Pokud si situace v těchto případech vynutí kompletní podvázání a přerušení axilární žíly, nemusí být drenáž končetiny zcela eliminována díky existenci kolaterálního žilního odtoku. Někdy však může představovat vážnou komplikaci.

1.5.8 Alergické reakce na patentní modř

Alergické reakce na patentní modř používanou při SLNB byly poprvé popisovány v 60. letech 20. století [202]. I když se jedná o první aplikaci, mohlo u pacientky dříve dojít k senzibilizaci na toto triarylmetanové barvivo předchozím kontaktem s řadou výrobků, neboť je dodnes hojně používáno v potravinářském (aditivum E131), textilním, papírenském či kosmetickém průmyslu [203-206]. V souvislosti s aplikací při lymfatickém mapování se dle literárních zdrojů incidence alergických reakcí pohybuje celkově mezi 0,1 – 2,7 % [68, 207-201].

1.6 Snahy o snižování radikality axilárních operací

Klasický přístup u pacientek s klinicky zjištěnými metastázami do axilárních uzlin představuje ALND. U pacientek s klinicky negativními uzlinami je primárně indikována SLNB a ALND je doplňována pouze v případě zjištěné metastázy v sentinelové uzlině. Histopatologickým vyšetřením resekátů získaných při doplněné ALND však bylo zjištěno,

že významná část pacientek s nálezem metastatázy v SLN nemá další uzliny postiženy [67, 211-214]. Nabídla se proto otázka, zda je doplňování ALND skutečně vždy nutné. Začaly se objevovat práce podporující myšlenku, že u žen s minimální pravděpodobností postižení nesentinelových uzlin lze ALND vynechat bez přílišného rizika pozdějšího regionálního relapsu. Za účelem kvantifikace této pravděpodobnosti u pacientek bez klinických známek uzlinových metastáz byla konstruována řada matematických modelů, tzv. nomogramů, identifikujících pomocí multivariační lineární regresní analýzy nezávislé prediktory postižení nesentinelových uzlin. Výsledkem je graf prahové operační charakteristiky (Receiver Operating Characteristic, ROC), jenž je popisován kvantitativním indexem senzitivity a specificity, tzv. plochou pod ROC křivkou (Area Under the Curve, AUC). AUC odráží schopnost testu rozlišit mezi postiženými a nepostiženými případy (AUC = 1,00 představuje 100% senzitivitu i specificitu, hodnota 0,5 odpovídá náhodě) [215]. Mezi identifikované proměnné patří sada klinicko-patologických charakteristik jak primárního nádoru (velikost léze, histologický typ, stupeň diferenciace, lymfovaskulární invaze, stav hormonálních receptorů), tak i SLN (velikost metastázy, počty pozitivních a negativních SLN, poměr pozitivních uzlin k celkovému počtu bioptovaných SLN, extrakapsulární invaze, metoda detekce, kryobiopsie).

Použití modelů po pozitivní sentinelové biopsii spočívá ve výpočtu pravděpodobnosti postižení nesentinelových uzlin. Podle získané hodnoty se lze rozhodovat, zda disekci doplnit, či ne. Používání prediktivních nomogramů mělo za následek snižování počtu vykonaných disekcí [216, 217]. Mezi nejčastěji užívané modely patří nomogramy Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [214], Mayo Clinic [218], Cambridge University [219] a Stanford [220]. Na našem pracovišti jsme na základě testování vlastního souboru 330 pacientek s pozitivní SLNB, které následně podstoupily disekci, vytvořili tzv. nomogram MOÚ a validovali jej na populaci maďarských žen (Bács-Kiskun Teaching Hospital, Kecskémet) s karcinomem prsu. Při jeho konstrukci bylo rozpoznáno 7 nezávislých proměnných: velikost primárního nádoru (≤ 2 cm vs. > 2 cm), histologický typ (duktální vs. lubulární či smíšený), lymfovaskulární invaze, multifokalita, poměr počtu pozitivních a negativních SLN, rozměr metastázy a extrakapsulární invaze. Výsledná AUC měla v našem souboru hodnotu 0,76 (95% CI 0,70 – 0,82), v maďarské populaci 0,74 (95% CI 0,68 – 0,80). Současně byla v naší studii zjištěna pouze limitovaná přesnost modelů MSKCC (AUC 0,68, 95% CI 0,61 – 0,75) i Stanford (0,66, 95% CI 0,59 – 0,73)

[221]. Námi vyvinutý model byl následně úspěšně testován (AUC 0,73 – 0,84) i v dalších zahraničních studiích [222, 223]. V čínské studii ze Sun Yat-sen Memorial Hospital v Guangzhou dokonce předčil dalších 10 známých nomogramů [222]. Používání nomogramů má ale řadu úskalí. Hlavním z nich je absence všeobecně přijímané pravděpodobnostní hladiny (tzv. „cut-off“), pod kterou lze ALND vždy bezpečně vynechat.

S prodlužováním délky sledování pacientek s vynechanou axilární disekcí začalo být zřejmé, že četnost klinicky manifestních regionálních rekurencí je výrazně nižší než odhadnutá pravděpodobnost ponechání nesentinelových uzlin s metastázami. Většina ponechaných metastáz je tedy eliminována adjuvantní léčbou, nebo se vůbec neprojeví. Bez ohledu na individuální odhad postižení nesentinelových uzlin byla v rámci velkých randomizovaných studií ověřována bezpečnost vynechání ALND po pozitivní SLNB s limitovaným rozsahem metastatického postižení [224-226]. Studie International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01 se sledováním 5 let od operace neprokázala u pacientek s mikrometastázami v SLN přínos doplnění ALND ve vztahu k celkovému bezpříznakovému přežití (Disease-Free Survival, DFS), jehož hodnoty byly 84,4 % po ALND a 87,8 % při vynechání ALND, a OS (97,6 %, respektive 97,5 %) [224]. Studie American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 studovala vliv vynechání ALND u pacientek po prs záchovném výkonu pro primární nádory do velikosti 5 cm a následné zevní RT na oblast prsu s klinicky negativními uzlinami, u nichž byla při definitivním histologickém vyšetření zjištěna infiltrace 1 – 2 SLN makrometastázami bez transkapsulární invaze. Mezi oběma skupinami, tj. s doplněnou ALND či bez ní, nebyly v období 6 let od operace zjištěny signifikantní rozdíly ($p > 0,05$) v DFS (82,2 % vs. 83,9 %), OS (91,8 % vs. 92,5 %) i četnosti axilárních rekurencí (0,5 % vs. 0,9 %). V kontrolní skupině bylo zjištěno dodatečné postižení nesentinelových uzlin ve 27 % [225, 226] a podobné hodnoty bylo možno očekávat i u pacientek bez doplněné ALND. Nicméně, jak již bylo řečeno, reziduální postižení se buď klinicky neprojevuje, nebo je efektivně eliminováno následnou adjuvantní RT nebo systémovou léčbou [227, 228]. Při přehodnocení výsledků s odstupem 10 let od operace (medián follow-up 9,25 roku) autoři opětovně neprokázali statisticky významný rozdíl v kumulativní frekvenci axilárních rekurencí (0,5 % ve skupině ALND a 1,5 % po pouhé SLNB, $p = 0,28$) [229].

Studie European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10981-22023 AMAROS porovnávala, zda u pacientek s klinicky negativními axilárními uzlinami (diagnostikováno palpací) a následně pozitivní SLNB nepovede vynechání ALND při doplněné radioterapii na oblast všech 3 etáží svodné lymfatické oblasti ke zvýšení četnosti lokálně-regionálních rekurencí a přežití oproti standardnímu postupu (ALND). Bylo zjištěno, že během follow-up 5 let tento postup nesnížil DFS (86,9 % po ALND vs. 82,7 % po RT), OS (93,3 % vs. 92,5 %) ani frekvenci rekurencí v axile (0,43 % vs. 1,19 %). Současně bylo prokázáno, že radioterapie byla spojena s nižší četností nežádoucích účinků než axilární disekce [230].

V současnosti výzkum pokračuje ještě dále. Jsou vyhodnocovány práce týkající se řazení SLNB až do období po neoadjuvantní léčbě (studie MD Anderson Cancer Center [231], SENTINA [232], ACOSOG Z1071 [233]). Je zkoumána možnost vynechání ALND či RT po pozitivní sentinelové biopsii u pacientek léčených totální mastektomií (studie BOOG 2013-07 [234]) či dokonce úplné vynechání výkonu na spádových mízních uzlinách (studie SOUND [235], INSEMA [236]).

Dalším předmětem zájmu onkochirurgického klinického výzkumu je indikace výkonu na spádových uzlinách u preinvazivních lézí. Přibližně jedna třetina ložisek považovaných podle punkční biopsie za duktální karcinom in situ (DCIS), který by neměl mít schopnost metastazování, je při definitivním histopatologickém vyšetření překlasifikována na invazivní karcinom a u části z nich jsou dokonce prokázány uzlinové metastázy. Primární disekce axily u žen s DCIS bez průkazu invazivního karcinomu v žádném případě není na místě. Otázkou ale zůstává indikace SLNB v rámci primární operace. SLNB lze doplnit v druhé době, až pokud se invazivita skutečně prokáže. Znamená to však nutnost další operace a možné problémy s identifikací SLN, zejména pokud zákrokem na prsu byla totální mastektomie. Při hledání ukazatelů či sofistikovanějších prediktivních modelů, podle nichž by bylo možno před operací odhadnout riziko invaze a posoudit, zda je SLNB vhodná již při primární operaci, byly v rámci naší studie identifikovány 4 nezávislé prediktory: podezření na (mikro)invazi při biopsii, viditelnost léze při ultrasonografickém vyšetření, velikost ložiska na mamografickém snímku > 30 mm a palpabilita léze. S těmito proměnnými pak pracuje námi publikovaný model použitelný pro odhad míry rizika záchytu invaze [237].

2 Studie: Srovnání pooperační morbidity sentinelové biopsie a axilární disekce u pacientek s karcinomem prsu

2.1 Východiska a cíle studie

V kontextu s vývojem stále účinnější systémové léčby dnes dochází k větší individualizaci lokálních přístupů, které volíme na základě zvažování konkrétního poměru risk/benefit. K tomu je třeba znát nejen účinnost léčebných postupů, tedy hodnoty lokálně-regionálních recidiv či přežití, ale i údaje o jejich rizicích, a to jak v krátkodobém, tak dlouhodobém časovém horizontu. Téma je o to naléhavější, že se zvyšující se účinností léčby stoupá počet přežívajících pacientů, kteří si ale s sebou nesou její dlouhodobé následky. Dosavadní studie na téma morbidity po chirurgických výkonech v axile dospěly převážně k závěru, že ALND je zatížena významně vyšší morbiditou než SLNB. Výsledky se však často výrazně liší v konkrétních hodnotách [224, 238-264]. Dále se v praxi setkáváme s domněnkou, že současné chirurgické techniky mohou být „šetrnější“ než dříve, a že tedy, snad i díky moderním rehabilitačním přístupům, četnost nežádoucích účinků v současnosti léčených pacientek již nemusí odpovídat zjištěním učiněným v minulosti. Proto jsme uspořádali prospektivní longitudinální kohortovou studii k posouzení objektivních a subjektivních nežádoucích následků po SLNB a ALND u pacientek s karcinomem prsu. Cílem bylo jednak ověřit vyšší morbiditu axilární disekce a jednak přispět aktuálními daty k současnému stavu vědění za účelem možnosti přesněji odhadovat riziko nežádoucích účinků při individuální klinické rozvaze.

2.2 Metodika

2.2.1 Sběr dat

Do studie byly zařazeny pacientky s jednostranným časným karcinomem prsu indikované k parciální nebo totální mastektomii a výkonu v axile v období let 2010 – 2012.

Mezi vstupní kritéria patřil biopticky verifikovaný invazivní karcinom prsu nebo DCIS, indikace k primárně chirurgickému řešení zahrnujícímu výkon na spádových mízních uzlinách, ženské pohlaví, věk minimálně 18 let a podepsaný informovaný souhlas s účastí ve studii. Vylučovací kritéria představovaly známky diseminace základního onemocnění, předchozí chirurgický výkon v axile, předchozí radioterapie na oblast prsu či axily,

porucha hybnosti či edém horních končetin. Studie byla schválena Etickou komisí Masarykova onkologického ústavu.

Léčba pacientek probíhala, až na ojedinělé výjimky vynucené okolnostmi, v souladu s běžnými léčebnými standardy v dané době. Pacientky s klinicky negativními axilárními uzlinami podstoupily SLNB. První spádová uzlina byla detekována pomocí kombinované metody lymfoscintigrafie a vitálního barvení v rámci 1denního protokolu. Při lymfoscintigrafii bylo periareolárně do příslušného kvadrantu prsu aplikováno 100 MBq radiokoloidu ^{99m}Tc (Nanocoll, GIPHARMA S. r. l., Saluggia, Italy). Poté byly za 20 – 40 minut detekovány tzv. „hot spots“ s využitím planární scintigrafické gama kamery MB 9200 (Mediso Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary) a jejich projekce na kůži byla barevně označena. Během operace byla poloha SLN upřesněna pomocí ruční gama sondy (DI-SURPRO DISs01-WIPE, Delong Instruments a. s., Brno, Česká republika). Po úvodu do celkové anestezie pak byl aplikován 1 ml patentní modři (Bleu patenté V sodique Guerbet 2,5%, Guerbet, Roissy, France) intradermálně do místa projekce primárního nádoru na kůži prsu. Za SLN byly považovány všechny uzliny vykazující radioaktivitu či modré zbarvení, nebo uzliny palpačně suspektní.

U pacientek s histologicky negativními sentinelovými uzlinami nenásledoval žádný další výkon v axile. Pacientky s klinickým postižením axilárních uzlin nebo přítomností metastázy v SLN zjištěné při histologickém vyšetření prodělaly disekci axily v rozsahu I. a II. Bergovy etáže. A to buď ihned v první době, nebo odloženě jako re-operaci v období do 8 týdnů po prvním výkonu. Perioperačně nebyla běžně užívána antibiotická profylaxe. Po operaci byl u všech pacientek kladen důraz na časné zahájení rehabilitace. Pacientky po parciální mastektomii absolvovaly adjuvantní RT na oblast prsu s dosycovací dávkou na oblast lůžka nádoru. Radioterapie na oblast spádové lymfatické drenáže, podobně jako radioterapie na oblast hrudní stěny po totální mastektomii byla indikována výběrově na základě rizikových faktorů. Pacientky dále absolvovaly adjuvantní systémovou léčbu (CHT, hormonální léčba, biologická léčba) indikovanou dle fenotypu nádoru.

2.2.2 Hodnocení cílových parametrů

Objektivní vyšetření probíhalo jednak při zařazení do studie 1 den před operací a poté v časovém odstupu 6 a 12 měsíců po operaci.

K objektivnímu posouzení lymfedému byl flexibilním měřidlem stanoven obvod horních končetin na paži a na předloktí v místech vzdálených 10 cm proximálně, respektive distálně od mediálního epikondylu humeru (Obr. 12). Od hodnoty zjištěné na končetině operované strany byla odečtena hodnota naměřená na druhostranné končetině. Výsledek byl porovnán s výsledkem dosaženým při vstupním vyšetření před operací, aby se eliminovalo zkreslení v důsledku možných změn tělesné hmotnosti pacientky v čase. Za objektivní známku lymfedému byl považován zjištěný nárůst v rozdílu obvodu končetiny ≥ 2 cm.

Obr. 12. *Vyšetření obvodu paže a předloktí 10 cm nad a pod mediálním epikondylem humeru pomocí flexibilního měřidla.*

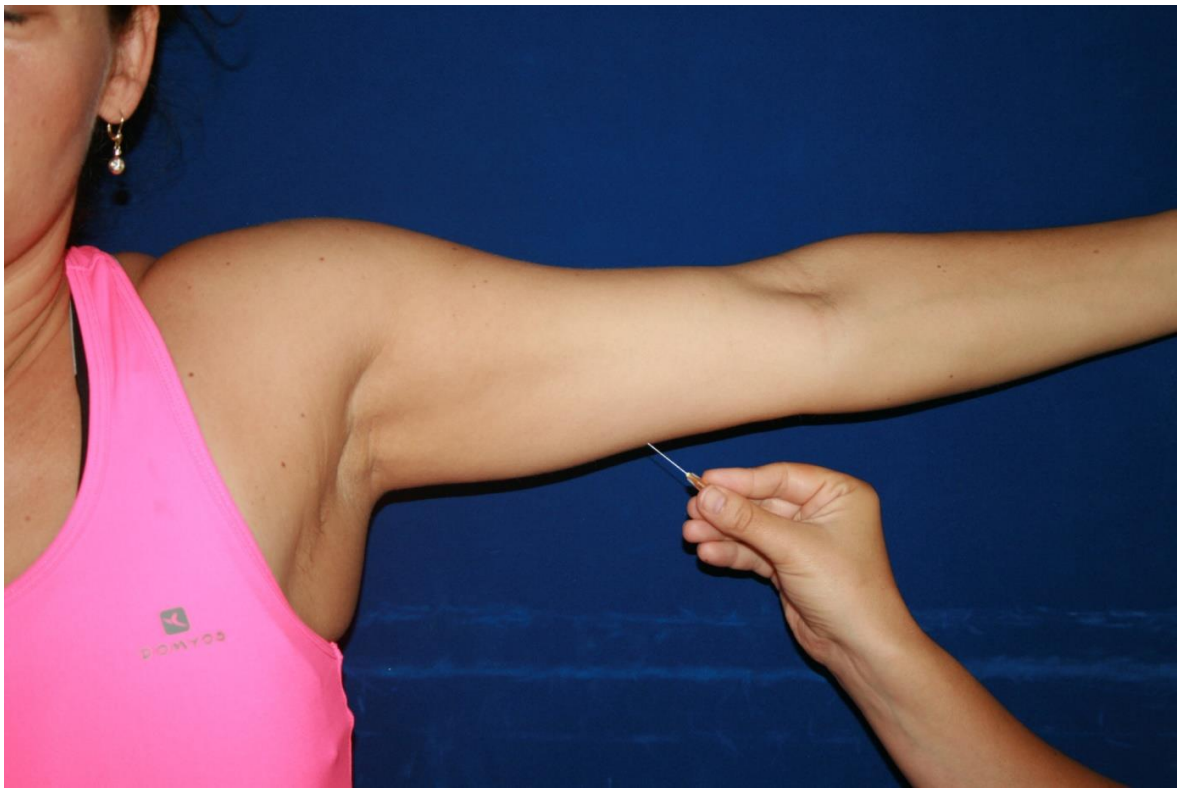
Rozsah abdukce paže v ramenním kloubu (norma 180°) byl měřen oboustranně při vzpažení pomocí goniometru a zaznamenáván v úhlových stupních (Obr. 13). Svalová síla byla hodnocena jako rozsah abdukčních pohybů v rameni se zátěží 3 kg (činka) (Obr. 14). Za abnormální výsledek bylo považováno snížení rozsahu abdukce o ≥ 10° v porovnání se vstupním vyšetřením.

Obr. 13. *Vyšetření rozsahu abdukce paže v rameni pomocí goniometru.*

Obr. 14. *Vyšetření rozsahu abdukce paže v rameni se zátěží 3 kg pomocí goniometru.*

Senzitivita byla zjišťována pomocí lehkého doteku tampónem (taktilní percepce pomocí mechanoreceptorů) a metodou „pin-prick“, tedy lehkým píchnutím sterilní jehly (vnímavost bolesti prostřednictvím nociceptorů), a to na 3 různých místech: 1. zadní axilární řasa proximálně, 2. mediální strana střední části paže (dermatomy I. – III. ICBN) a 3. oblast mediálního epikondylu humeru (dermatom MCNA) (Obr. 15, 16).

Obr. 15. *Vyšetření taktilního čití ve středu mediální plochy paže pomocí doteku tampónem.*

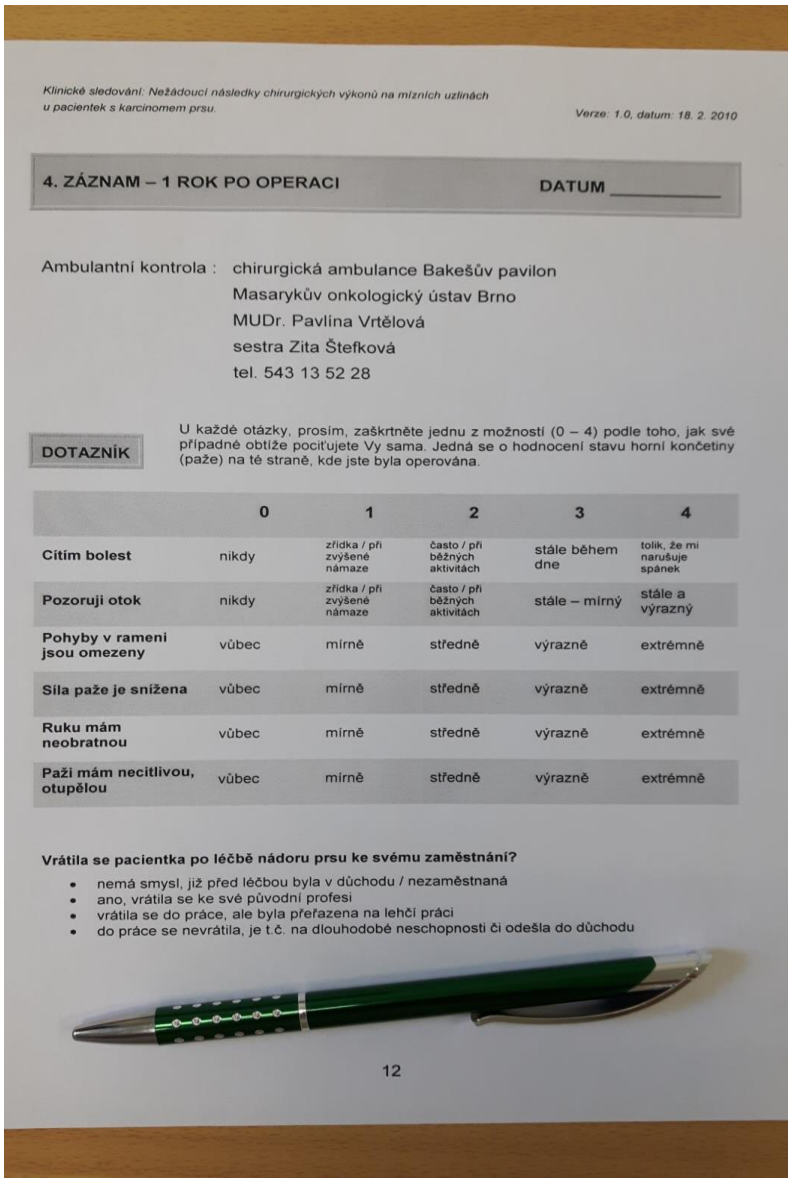


Obr. 16. *Vyšetření nocicepce ve středu mediální plochy paže pomocí doteku jehlou.*

Za účelem posouzení subjektivních nežádoucích následků byly pacientky rok po operaci vyzvány k vyplnění jednoduchého dotazníku. Dotazovány byly na výskyt následujících příznaků na stejnostranné horní končetině: otok, porucha hybnosti v ramenním kloubu, slabost, neobratnost, pocit tuposti a bolest. Za klinicky významné byly považovány potíže přítomné již při běžných denních činnostech o střední, velké, či extrémní intenzitě (Obr. 17).

Abychom si udělali orientační představu o možném vlivu časového odstupu od operačního výkonu, vyzvali jsme k vyplnění stejného dotazníku i jinou skupinu 180 pacientek 5 let od operace, které se přímo neúčastnily naší prospektivní studie, ale byly léčeny podle stejných zásad a na stejném pracovišti v období let 2006 – 2007. Zmíněný dotazník vyplnilo 172 pacientek.

V rámci prospektivní i retrospektivní studie byly dále porovnávány počty původně zaměstnaných pacientek v produktivním věku, u kterých si stav po léčbě vynutil změnu pracovního zařazení či odchod do důchodu (Obr. 17).



Klinické sledování: Nežádoucí následky chirurgických výkonů na mízních uzlinách u pacientek s karcinomem prsu.

Verze: 1.0, datum: 18. 2. 2010

4. ZÁZNAM – 1 ROK PO OPERACI **DATUM** _____

Ambulantní kontrola : chirurgická ambulance Bakešův pavilon
Masarykův onkologický ústav Brno
MUDr. Pavlína Vrtělová
sestra Zita Štefková
tel. 543 13 52 28

DOTAZNÍK

U každé otázky, prosím, zaškrtněte jednu z možností (0 – 4) podle toho, jak své případné obtíže pociťujete Vy sama. Jedná se o hodnocení stavu horní končetiny (paže) na té straně, kde jste byla operována.

	0	1	2	3	4
Cítím bolest	nikdy	zřídka / při zvýšené námaze	často / při běžných aktivitách	stále během dne	tolik, že mi narušuje spánek
Pozoruji otok	nikdy	zřídka / při zvýšené námaze	často / při běžných aktivitách	stále – mírný	stále a výrazný
Pohyby v rameni jsou omezeny	vůbec	mírně	středně	výrazně	extrémně
Síla paže je snížena	vůbec	mírně	středně	výrazně	extrémně
Ruku mám neobratnou	vůbec	mírně	středně	výrazně	extrémně
Paži mám necitlivou, otupělou	vůbec	mírně	středně	výrazně	extrémně

Vrátila se pacientka po léčbě nádoru prsu ke svému zaměstnání?

- nemá smysl, již před léčbou byla v důchodu / nezaměstnaná
- ano, vrátila se ke své původní profesi
- vrátila se do práce, ale byla přeřazena na lehčí práci
- do práce se nevrátila, je t.č. na dlouhodobé neschopnosti či odešla do důchodu

12

Obr. 17. *Dotazník subjektivního hodnocení symptomů na paži.*

V podskupině pacientek absolvujících celou chirurgickou léčbu v jedné době (tedy bez reoperace), byla rovněž zjišťována doba hospitalizace a časné pooperační nežádoucí účinky, tj. bolest vyžadující analgetickou léčbu déle než 14 dnů, tvorba seromu s nutností drenáže či punkce déle než 14 dnů, operační revize pro hematom rány a výskyt ranných infekcí s potřebou antibiotické léčby.

Získané výsledky byly zaznamenány a vyhodnoceny pomocí popisných charakteristik.

2.2.3 Statistická analýza

Rozdíly mezi oběma hodnocenými skupinami (SLNB versus ALND) byly posouzeny pomocí chi-square testu a Fisherova exact testu pro kategorická data a Mann-Whitneyovým testem pro kontinuální data. Pomocí jednorozměrné analýzy byl hodnocen možný vliv některých faktorů, jako je věk pacienta, body mass index (BMI), RT, CHT, pooperační komplikace a přerušení ICBN na cílové parametry. Statistické výpočty byly uskutečněny pomocí software STATISTICA (StatSoft Inc., Prague, Czech Republic) a hodnoceny na hladině významnosti $p < 0,05$.

2.3 Výsledky

Do prospektivní studie bylo zařazeno celkem 218 žen, které absolvovaly vstupní vyšetření. Později však 2 odvolaly informovaný souhlas, 1 žena zemřela na srdeční infarkt a 8 žen další měření neabsolvovalo. Do analýzy tedy bylo zahrnuto 207 pacientek, z nichž 115 (55,6 %) mělo pouze SLNB a 92 (44,4 %) ALND. Retrospektivní studie subjektivního hodnocení 5 let po operaci se zúčastnilo 172 žen, které vyplnily dotazník. Z nich 75 (43,6 %) podstoupilo SLNB a 97 (56,4 %) ALND.

Základní charakteristiky pacientek a absolvované léčby v obou srovnávaných skupinách prospektivní i retrospektivní studie jsou uvedeny v tabulce č. 1 (Tab. 1).

V tabulce č. 2 je uvedena četnost časných pooperačních komplikací. Po dvou týdnech od operace byla ALND častěji než SLNB spojena s bolestí vyžadující analgetickou léčbu (82,0 % vs. 15,9 %, $p < 0,001$), častější byla nutnost drenáže seromu axily (68,9 % vs. 4,4 %, $p = 0,029$) a pacientky byly hospitalizovány delší dobu (11 dnů vs. 5 dnů, $p < 0,001$). V četnosti pooperačních ranných infekcí a revizí pro hematom nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly (Tab. 2).

Tab. 1. *Základní popisné charakteristiky souborů pacientek, základního onemocnění a absolvované léčby v prospektivní a retrospektivní studii.*

Popisné charakteristiky souborů	Prospektivní studie		Retrospektivní studie	
	SLNB	ALND	SLNB	ALND
Počet pacientek (n)	115	92	75	97
Věk – průměr (roky)	58,4	55,5	56,2	55,6
BMI – průměr (kg/m²)	27,2	27,4	-	-
pTis (n; %)	4 (3,5 %)	1 (1,1 %)	8 (10,7 %)	2 (2,1 %)
pT1,2 (n; %)	107 (93,0 %)	84 (91,3 %)	67 (89,3 %)	87 (89,7 %)
pT3, 4 (n; %)	4 (3,5 %)	7 (7,6 %)	0 (0 %)	8 (8,2 %)
pN0 (n; %)	109 (94,8 %)	11 (12,0 %)	75 (100 %)	29 (29,9 %)
pN+ (n; %)	6 (5,2 %)	81 (88,0 %)	0 (0 %)	68 (70,1 %)
Počet odstraněných uzlin (medián; průměr; rozmezí)	1; 1,8; 1-5	13; 14,1; 3-37	1,7; 1; 1-8	12,7; 12; 2-24
Parciální mastektomie (n; %)	92 (80,0 %)	50 (54,3 %)	68 (90,7 %)	59 (60,8 %)
Totální mastektomie (n; %)	23 (20,0 %)	42 (45,7 %)	7 (9,3 %)	38 (39,1 %)
Chemoterapie (n; %)	50 (43,5 %)	78 (84,8 %)	22 (29,3 %)	76 (78,3 %)
Hormonální terapie (n; %)	94 (81,7 %)	70 (76,1 %)	57 (76,0 %)	81 (83,5 %)
Biologická léčba (n; %)	9 (7.8 %)	14 (15,2 %)	2 (2,7 %)	9 (9,3 %)
RT pouze na oblast prsu či hrudní stěny (n; %)	85 (73,9 %)	20 (21,7 %)	65 (86,7 %)	47 (48,5 %)
RT na oblast svodných lymfatických uzlin (n; %)	4 (3,5 %)	59 (64,1 %)	0 (0%)	27 (27,8 %)

Tab. 2. *Srovnání výskytu časných pooperačních komplikací a délky hospitalizace u pacientek bez reoperace mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní studii.*

Časné pooperační komplikace u pacientek bez reoperace	SLNB	ALND	p
Počet pacientek (n)	113	61	
Analgoterapie ≥ 2 týdny (n; %)	18 (15,9 %)	50 (82,0 %)	**< 0,001**
Serom v axile ≥ 2 týdny (nutnost drenáže či punkce) (n; %)	5 (4,4 %)	42 (68,9 %)	**0,029**
Ranná infekce v axile (nutnost ATB terapie) (n; %)	12 (10,6 %)	8 (13,1 %)	0,626
Hematom (nutnost operační revize) (n; %)	0 (0 %)	2 (3,3 %)	0,122
Délka hospitalizace (průměr dnů)	5	10,8	**< 0,001**

V tabulkách č. 3, 4 a 5 jsou uvedeny výsledky objektivních vyšetření u pacientek sledovaných skupin v období 6 a 12 měsíců od operace. V porovnání s ALND byla SLNB spojena s méně častým výskytem ($p < 0,001$) klinicky významného lymfedému paže, tj. rozdílu obvodu ≥ 2 cm (v 6 měsících 27,2 % vs. 2,7 %, ve 12 měsících 25,8 % vs. 2,6 %) i předloktí (v 6 měsících 13,0 % vs. 1,8 %, ve 12 měsících 13,5 % vs. 0,9 %).

Hodnoty jsou přehledně uvedeny v tabulce (Tab. 3). Jednorozměrná analýza neprokázala statisticky významnou spojitost mezi chemoterapií, radioterapií svodné lymfatické oblasti, BMI či věkem a nárůstem obvodů horní končetiny na operované straně.

Tab. 3. *Rozdíly obvodů paže a předloktí 6 a 12 měsíců od operace mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní studii (srovnání se vstupními hodnotami).*

Objektivní měření obvodů paže a předloktí	6 měsíců		p	12 měsíců		p
	SLNB	ALND		SLNB	ALND	
Počet pacientek (n)	112	92		115	89	
Rozdíl obvodů paží						
Průměr (cm)	0,3	1,1	**< 0,001**	0,3	1,1	**< 0,001**
Medián (cm)	0,0	1,0		0,0	1,0	
Rozmezí (cm)	-1,0; 2,0	0; 4,0		-1,0; 2,0	0; 4,0	
Rozdíl obvodů paží						
1,0 – 1,9 cm (n; %)	17 (15,2 %)	35 (38,0 %)	**< 0,001**	21 (18,3 %)	34 (38,2 %)	**< 0,001**
≥ 2,0 cm (n; %)	3 (2,7 %)	25 (27,2 %)		3 (2,6 %)	23 (25,8 %)	
Rozdíl obvodů předloktí						
Průměr (cm)	0,2	0,8	**< 0,001**	0,2	0,8	**< 0,001**
Medián (cm)	0	0,5		0	0,5	
Rozmezí (cm)	0; 2,0	0; 4,0		-1,0; 2,0	0; 5,0	
Rozdíl obvodů předloktí						
1,0 – 1,9 cm (n; %)	13 (11,6%)	33 (35,9 %)	**< 0,001**	15 (13,0 %)	26 (29,2 %)	**< 0,001**
≥ 2,0 cm (n; %)	2 (1,8 %)	12 (13,0 %)		1 (0,9 %)	12 (13,5 %)	

Statisticky významné rozdíly mezi ALND a SLNB v období 6 měsíců po operaci byly zaznamenány u omezení abdukce paže v rameni ≥ 10º (17,4 % vs. 5,4 %, p = 0,007) a abdukce se zátěží 3 kg ≥ 10º (20,7 % vs. 5,4 %, p = 0,001). Ve 12 měsících se nicméně rozdíly mezi oběma skupinami stíraly a nebyly již statisticky významné (Tab. 4). Ani v této subanalýze jsme nezaznamenali statisticky významnou spojitost poruchy abdukce či svalové síly paže s chemoterapií, radioterapií, BMI či věkem.

Tab. 4. *Rozdíly abdukce paže v rameni a abdukce paže se zátěží 3 kg 6 a 12 měsíců od operace mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní studii (srovnání se vstupními hodnotami).*

Objektivní měření abdukce paže bez a se zátěží 3 kg	6 měsíců		p	12 měsíců		p
	SLNB	ALND		SLNB	ALND	
Počet pacientek (n)	112	92		115	89	
Rozdíl abdukce paže						
Průměr (cm)	0,7º	2,3º	**< 0,006**	0,6º	1,4º	**0,05**
Medián (cm)	0º	0º		0º	0º	
Rozmezí (cm)	0º; 20º	0º; 40º		0º; 10º	0º; 10º	
Rozdíl obvodů paže						
≥ 10º (n; %)	6 (5,4 %)	16 (17,4 %)	**0,007**	7 (6,1 %)	12 (13,5 %)	0,09
Rozdíl abdukce paže se zátěží 3 kg						
Průměr (cm)	0,8º	2,9º	**< 0,001**	0,9º	1,6º	0,06
Medián (cm)	0º	0º		0º	0º	
Rozmezí (cm)	0º; 30º	0º; 40º		0; 20º	0º; 20º	
Rozdíl abdukce paže se zátěží 3 kg						
≥ 10º (n; %)	6 (5,4 %)	19 (20,7 %)	**0,001**	8 (7,0 %)	13 (14,6 %)	0,1

Tabulka č. 5 (Tab. 5) udává přehled výsledků měření senzorických funkcí, tj. vnímání doteku a bolesti. Výrazné rozdíly ($p < 0,001$) byly zjištěny v poruše cítivosti v zadní axilární řase a ve středu vnitřní plochy paže, tedy v oblasti inervované ICBN. V oblasti axily byla hypestézie až anestézie zaznamenána u většiny pacientek po ALND (87,0 – 90,3 %), zatímco po SLNB byla přítomna jen u cca 1/5 (19,2 – 21,7 %). Na paži byly senzitivní změny o něco méně časté, nicméně rozdíly byly stále statisticky významné (54,4 – 60,7 % po ALND, 7,4 – 10,4 % po SLNB). Distálněji, v oblasti mediálního epikondylu (oblast inervovaná MCNA), nebyly již poruchy senzitivity ani po ALND tak časté, pohybovaly se do 10 % a rozdíl mezi oběma skupinami nebyl tolik výrazný (6,5 – 12,0 % po ALND, 0,9 – 2,7 % po SLNB). Jednorozměrnou analýzou byla zjištěna statisticky významná spojitost mezi resekcí ICBN v rámci axilární disekce a poruchou vnímání bolestivých podnětů ($p = 0,049$). Trend závislosti po přerušení ICBN byl patrný pro taktilní čití, statistické významnosti však nedosahoval ($p = 0,097$) pravděpodobně vzhledem k omezenému počtu pacientů ve sledovaných skupinách (16 vs. 76). Statisticky významná spojitost mezi neuropatií a CHT a RT na oblast svodných lymfatických uzlin v našem souboru prokázána nebyla ($p > 0,05$).

Tab. 5. *Srovnání neurosenzorických poruch v axile a na paži 6 a 12 měsíců od operace mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní studii.*

Stanovení neurosenzorických poruch axily a paže	6 měsíců		p	12 měsíců		p
	SLNB	ALND		SLNB	ALND	
Počet pacientek (n)	112	92		115	89	
Taktilní čití v zadní čáře axilární						
hypestézie (n; %)	18 (16,1 %)	46 (50,0 %)	**< 0,001**	21 (18,3 %)	50 (56,2 %)	**< 0,001**
anestézie (n; %)	6 (5,4 %)	34 (37,0 %)		1 (0,9 %)	29 (32,6 %)	
Nocicepce v zadní čáře axilární						
hypestézie (n; %)	16 (14,3 %)	42 (45,7 %)	**< 0,001**	22 (19,1 %)	36 (40,4 %)	**< 0,001**
anestézie (n; %)	7 (6,3 %)	41 (44,6 %)		3 (2,6 %)	43 (48,3 %)	
Taktilní čití mediální plochy paže						
hypestézie (n; %)	7 (6,3 %)	41 (44,6 %)	**< 0,001**	12 (10,4 %)	48 (53,9 %)	**< 0,001**
anestézie (n; %)	1 (0,9 %)	9 (9,8 %)		0 (0 %)	3 (3,3 %)	
Nocicepce mediální plochy paže						
hypestézie (n; %)	9 (8,0 %)	43 (46,7 %)	**< 0,001**	11 (9,6 %)	46 (51,7 %)	**< 0,001**
anestézie (n; %)	1 (0,9 %)	11 (12,0 %)		0 (0 %)	8 (9,0 %)	
Taktilní čití nad mediálním epikondylem						
hypestézie (n; %)	2 (1,8 %)	6 (6,5 %)	0,144	1 (0,9 %)	6 (6,7 %)	**0,045**
anestézie (n; %)	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	
Nocicepce nad mediálním epikondylem						
hypestézie (n; %)	3 (2,7 %)	9 (9,8 %)	**0,012**	3 (2,6 %)	8 (9,0 %)	0,06
anestézie (n; %)	0 (0 %)	2 (2,2 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	

V tabulce č. 6 (Tab. 6) jsou uvedeny výsledky vyhodnocení dotazníku zaměřeného na subjektivní obtíže pacientek. Ženy v prospektivní studii, hodnocené s ročním odstupem od operace, pociťovaly po ALND významně častěji ($p < 0,001$) otok (37,1 % vs. 8,5 %), otupělost (37,0 % vs. 4,3 %) a bolesti paže (21,3 % vs. 4,4 %) než pacientky po SLNB. Naproti tomu nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly ($p > 0,05$) v subjektivním omezení hybnosti ramenního kloubu a v pocitu neobratnosti či slabosti horní končetiny. V žádné ze skupin nebyl prokázán vliv adjuvantní CHT a RT svodné lymfatické oblasti na sledované parametry.

Výsledky subjektivního hodnocení v jiné skupině pacientek s 5letým odstupem od operace prokázaly, že četnost vnímaných otoků (43,2 % vs. 9,3 %) i poruch senzitivní inervace (26,8 % vs. 0 %) zůstala v obou sledovaných skupinách i v dlouhodobém horizontu

významně rozdílná (p < 0,001). Při orientačním srovnání (jednalo se o odlišné kohorty pacientek) s výsledky hodnocenými s ročním časovým odstupem bylo patrné, že se jejich frekvence zásadním způsobem nemění (Tab. 7). U subjektivně hodnocených poruch hybnosti paže nebyly v žádném z posuzovaných období zaznamenány statisticky významné rozdíly (Tab. 6). V porovnání s ročním hodnocením však významně větší podíl žen udával 5 let po ALND slabost (33,0 % vs. 9,3 %, p < 0,001) a neobratnost horní končetiny (20,6 % vs. 2,7 %, p < 0,001) (Tab. 6).

Tab. 6. *Četnost subjektivních obtíží na paži u skupin se SLNB a ALND 12 měsíců od operace v prospektivní studii a 60 měsíců od operace v jiné, retrospektivně hodnocené, skupině pacientek léčených podle stejných zásad.*

Subjektivně hodnocené obtíže na paži	12 měsíců		p	60 měsíců		p
	SLNB	ALND		SLNB	ALND	
Počet pacientek	115	89		75	97	
Otok (n; %)	9 (8,5 %)	33 (37,1 %)	**< 0,001**	7 (9,3 %)	42 (43,2 %)	**< 0.001**
Pocit tuposti (n; %)	5 (4,3 %)	33 (37,0 %)	**< 0,001**	0 (0 %)	26 (26,8 %)	**< 0.001**
Chronická bolest (n; %)	5 (4,4 %)	19 (21,3 %)	**< 0,001**	10 (13,3 %)	24 (24,8 %)	0,082
Omezení hybnosti v rameni (n; %)	8 (7,0 %)	13 (14,6 %)	0,103	8 (10,8 %)	13 (13,4 %)	0,647
Neobratnost (n; %)	3 (2,6%)	7 (7,8 %)	0,107	2 (2,7 %)	20 (20,6 %)	**< 0,001**
Slabost (n; %)	10 (8,7 %)	14 (15,7 %)	0,088	7 (9,3 %)	32 (33,0 %)	**< 0,001**

Tab. 7. *Orientační srovnání četnosti subjektivních obtíží na paži ve skupinách se SLNB a ALND mezi prospektivní (12 měsíců od operace) a retrospektivní (60 měsíců od operace) studií.*

Vývoj subjektivně hodnocených obtíží na paži dle výkonu v axile	SLNB		p	ALND		p
	12 měsíců	60 měsíců		12 měsíců	60 měsíců	
Počet pacientek (n)	115	75		89	97	
Otok (n; %)	9 (8,5 %)	7 (9,3 %)	0,79	33 (37,1 %)	42 (43,2 %)	0,455
Pocit tuposti (n; %)	5 (4,3%)	0 (0 %)	0,16	33 (37,0%)	26 (26,8%)	0,157
Chronická bolest (n; %)	5 (4,4%)	10 (13,3 %)	**0,03**	19 (21,3%)	24 (24,8%)	0,606
Omezení hybnosti v rameni (n; %)	8 (7,0%)	8 (10,8 %)	0,43	13 (14,6%)	13 (13,4%)	0,835
Neobratnost (n; %)	3 (2,6%)	2 (2,7 %)	> 0,999	7 (7,8%)	20 (20,6%)	**0,021**
Slabost (n; %)	10 (8,7%)	7 (9,3 %)	> 0,999	14 (15,7%)	32 (33,0%)	**0,012**

Při vyhodnocení změn pracovního zařazení původně zaměstnaných žen v produktivním věku jsme zjistili, že 1 rok po operaci se významně vyšší procento žen po SLNB vrátilo

ke své předchozí profesi (50,0 % vs. 26,4 %, p = 0,016). U zbylých pacientek došlo k přeřazení na lehčí práci či k odchodu do důchodu. Statisticky významné rozdíly pak byly patrné i při porovnání souboru retrospektivní studie, kde návrat k původnímu zaměstnání 5 let od operace hlásilo 59,2 % žen po SLNB a 30,9 % žen po ALND (p = 0,005) (Tab. 8). Souvislost zjištěných rozdílů s aplikací adjuvantní CHT a RT svodné lymfatické oblasti nebyla prokázána.

Tab. 8. *Srovnání frekvence následného návratu do práce u původně zaměstnaných žen v produktivním věku mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní (12 měsíců od operace) a retrospektivní (60 měsíců od operace) studii.*

Návrat zpět do zaměstnání	12 měsíců		p	60 měsíců		p
	SLNB	ALND		SLNB	ALND	
Počet pacientek (n)	50	53		49	55	
Návrat k původní profesi (n; %)	25 (50,0 %)	14 (26,4 %)	**0,016**	29 (59,2 %)	17 (30,9 %)	**0,005**
Přeřazení na lehčí práci (n; %)	10 (20,0 %)	2 (3,8 %)		5 (10,2 %)	11 (20,0 %)	
Odchod do důchodu (n; %)	15 (30,0 %)	37 (69,8 %)		15 (30,6 %)	27 (49,1%)	

3 Diskuze výsledků

Obecně je známo, že axilární operace jsou spojeny s rizikem nežádoucích následků a že tyto jsou závažnější po ALND ve srovnání se SLNB. Z hlediska uvádění konkrétních hodnot je však situace komplikovaná tím, že neexistují jednoduché a standardizované metody k hodnocení přítomnosti a závažnosti zmíněných nežádoucích jevů. Vzhledem k tomu se jejich četnost zaznamenávaná v jednotlivých studiích mnohdy významně liší. Do dnešní doby bylo na dané téma publikováno 25 prospektivních studií [162, 224, 238-264], z toho 9 bylo randomizovaných [224, 244, 249, 251, 253, 255, 260, 258, 262]. Interpretace výsledků je problematická z důvodu celé řady metodologických odlišností, jako je design studie, délka sledování, definice nežádoucích účinků, způsob jejich stanovení (objektivní či subjektivní hodnocení, odlišné hraniční hodnoty). V některých studiích chybí srovnání se stavem před operací [224, 240, 243, 244, 255, 260] či s kontralaterální stranou [246, 252], což mohlo výsledky podstatně ovlivnit [256], jedná se o malý počet pacientů [162, 238, 240, 245, 248, 250], chybí opakování měření v předem definovaných časových odstupech [224, 238, 240, 241, 243, 248, 256] nebo jsou slučovány výsledky kontrolních měření v příliš širokém časovém rozpětí dohromady [224, 238, 240, 241, 252, 256, 260]. Problémem analýzy randomizovaných studií dle původního léčebného záměru (tzv. „intention-to-treat“) bylo zahrnutí výsledků části pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou a následně doplněnou disekcí (17,4 – 40,0 %) [249, 251, 255, 258] nebo ozářením celé axily (0,7 – 6,9 %) [251, 262] do skupiny SLNB. Tyto skutečnosti mohly způsobit nadhodnocení výskytu obtíží po SLNB. Odlišnosti v léčebných postupech ve skupině ALND mohly rovněž vést k ovlivnění výsledků. Ve většině studií pacientky podstoupily disekci I. a II. etáže, nicméně ve 3 studiích byla u 80,6 – 100 % elektivně disekována i III. etáž [244, 251, 255]. Naopak k podhodnocení problému mohlo dojít ve studii ALMANAC tím, že 25 % žen v kontrolní skupině s ALND podstoupilo pouze axilární sampling [251]. Do několika analýz po ALND byly zahrnuty rovněž pacientky s ozářením všech etáží axily (1,1 – 83,0 %) [246, 250, 252, 261-263]. Zmíněná nekonzistence vychází ze skutečnosti, že striktní randomizace a unifikace klinických postupů jen z důvodu posuzování četnosti nežádoucích účinků je z etického hlediska nepřijatelná.

Četnost objektivně měřitelného lymfedému v dosavadních studiích široce kolísala. Klinicky měřitelný lymfedém se po SLNB pohyboval v rozmezí 1 – 6 % a po ALND mezi 7 – 37 % [239, 244, 252, 255, 253]. Při subjektivním hodnocení byl jeho výskyt ještě četnější (0 – 14 % po SLNB vs. 7 – 59 % po ALND) [253, 238, 243, 248, 250, 251, 254]. Široké rozmezí pramení z absence standardizované metody, kterou by byl lymfedém spolehlivě diagnostikován a reproducibilně posuzována jeho závažnost [266, 267]. V naší studii jsme použili metodu měření obvodu paže a předloktí a za klinicky významný lymfedém považovali nárůst o 2 a více cm ve srovnání s druhostrannou končetinou a vstupním rozdílem. Metoda měření obvodu je jednoduchá a při zohlednění obvodů i druhostranné končetiny eliminuje možné změny BMI v čase. Opakovaná měření v předem definovaných oblastech s orientací pomocí různých kostních protuberancí byla použita v řadě jiných studií [238, 240, 242, 244, 246, 252, 255, 253, 256] a její výsledky korelují s hodnotami získanými pomocí volumometrie [268-271]. Neumožňuje však rozlišení mezi změnami v zastoupení jednotlivých typů měkkých tkání (tuk, svaly, extracelulární tekutina), což může výsledky poněkud zkreslovat. Toto rozlišení je možné např. pomocí bioimpedanční metody, která je na základě měření odporu tkání při průchodu střídavého proudu schopna detekovat zvýšenou akumulaci tekutiny v intersticiu [272-277] a zachytit tak počínající rozvoj lymfedému ještě před jeho klinickou manifestací, tj. nárůstem objemu končetiny [273, 276]. To by mělo klinický význam, neboť časná diagnóza a zahájení léčby ještě před rozvojem výrazného otoku a fibrózy účinněji napomáhá jeho redukci [113, 278-280]. Bioimpedanční metoda však nebývá v klinické praxi běžně dostupná.

Klinicky relevantní je ale také subjektivní hodnocení lymfedému, tedy pocit vnímání otoku končetiny samotným pacientem. Někteří autoři soudí, že subjektivně udávané hodnoty mohou být nepatřičně nadhodnoceny záměnou s jinými pocity, jako je bolest či snížená citlivost v důsledku přerušení senzitivních nervů [250, 256, 257]. Ze studie Czerniec a kol. nicméně vyplynulo, že subjektivní pocit otoku velmi dobře koreloval s výsledky dosaženými pomocí bioimpedanční analýzy [276]. To je v souladu s nálezy, že subjektivně vnímaný otok je dobrým prediktorem následného rozvoje klinicky patrného lymfedému [113, 276, 281], protože pacientem je vnímán zvyšující se tlak v intersticiu již v době, kdy není technicky měřitelný [282]. V klinické praxi by tedy subjektivní stesky neměly být podceňovány, resp. měla by jim být věnovaná náležitá pozornost. V naší studii jsme mohli

hodnotit vztah objektivních příznaků se subjektivním vnímáním lymfedému v časovém období 12 měsíců po operaci. Pacientky, které neměly objektivně zjistitelné zvětšení obvodu končetiny (rozdíl menší než 1 cm) udávaly pocit otoku velmi zřídka (4/113, tj. 3,5 %). Ve skupině pacientek, které měly zvýšený obvod paže nebo předloktí o 1 – 1,9 cm pociťovalo otok 18 z 60 (30,0 %). Ve skupině pacientek s objektivně měřitelným klinicky významným lymfedémem, tedy zvětšením obvodu paže nebo předloktí o více než 2 cm, dosahovalo subjektivní pociťování otoku hodnoty 64,5 % (20/31). Ve třech randomizovaných studiích (ALMANAC, ACOSOG Z0011 a podskupina pN0 případů ve studii Purushotham a kol.) byly zjištěny statisticky významné rozdíly ve frekvenci subjektivně posuzovaného lymfedému, zatímco výsledky klinického měření obvodu nebo objemu horní končetiny v období 12 měsíců prokázány nebyly [249, 251, 253].

Co se týká vývoje lymfedému v čase, nepřinášejí dosavadní studie jednoznačné závěry. Ve studii Pain a kol. vznikl lymfedém u většiny pacientek v období prvního roku po operaci [279], zatímco Peterek a kol. pozorovali, že 77 % všech případů lymfedému vzniklo v období do 3 let po operaci s dalším meziročním růstem o 1 % [283]. Doba sledování 1 roku tedy nemusí být pro posouzení lymfedému dostatečná. Proto jsme se rozhodli doplnit data z prospektivní studie získaná při 1ročním sledování retrospektivními údaji od jiné skupiny pacientek léčených podle stejných zásad s 5letým odstupem od operace. Vzhledem k tomu, že jde o rozdílné cílové populace, je nutno závěry tohoto sledování považovat pouze za orientační. Z dosažených výsledků se nezdá pravděpodobné, že by se prevalence subjektivně vnímaného lymfedému v čase mezi 1 a 5 lety od operace zásadně měnila.

Určitou slabinou naší studie je, že není randomizovaná, neuvažuje tedy kromě typu chirurgického výkonu vliv ostatních faktorů, které mohou k rozvoji lymfedému rovněž přispívat. Ale jak již bylo řečeno, randomizace jen za účelem posouzení nežádoucích účinků rozdílných chirurgických přístupů byla i dříve eticky problematická a nebylo možné ji ve všech případech v praxi dodržet. V současné době není realizace takové randomizované studie z etických důvodů možná již vůbec, neboť elektivní ALND u pacientek bez klinických známek postižení axilárních uzlin již nelze akceptovat.

Z faktorů, které se mohou na dlouhodobých nežádoucích následcích podílet, zmiňme rozsah axilárního metastatického postižení [284], které v naší studii bylo pochopitelně výraznější u pacientek s ALND. Dalším významným faktorem může být i RT na oblast

spádové lymfatické oblasti, která dle literárních údajů prokazatelně zvyšuje incidenci lymfedému [125, 246, 247, 253, 261, 262, 285-289]. V naší studii jsme však její vliv neprokázali, zřejmě vzhledem k malému počtu pacientek.

Chemoterapie dle některých studií může také lymfedém ovlivňovat [128, 261, 286, 290], ve většině prací se však její vliv, podobně jako v naší studii, neukázal statisticky významný [240, 243, 265, 285].

Rovněž rozsah výkonu na prsu může být z hlediska lymfedému významný, v metaanalýze Tsai a kol. byla zaznamenána vyšší četnost lymfedému u pacientů po totální mastektomii ve srovnání s prs-záchovným výkonem [284]. V naší studii mělo více pacientek ve skupině SLNB parciální mastektomii než ve skupině s ALND, což mohlo do jisté míry zvýraznit rozdíly v četnosti lymfedému dosažené v obou skupinách. Naše studie však byla příliš malá, abychom případný vliv operací na prsu mohli nějak objektivizovat.

Řada studií potvrdila spojitost lymfedému a obezity [291-294]. Pro statistickou analýzu této možné spojitosti na našem souboru rovněž nebyly splněny podmínky testu z důvodu malého počtu pacientek v určitých podskupinách.

Vznik lymfedému pouze u určitého procenta pacientek po axilární disekci je také někdy vysvětlován přítomností konkrétní anatomické varianty lymfatické drenáže horní končetiny [295]. Hlavní rozdíl spočívá v průběhu laterálního provazce lymfatických kolektorů paže. Ten může ústit buď do axilárních uzlin, nebo směřovat přímo do supraklavikulární či infraklavikulární oblasti. Druhá možnost představuje obchvatovou cestu drenáže, která je schopna zabránit rozvoji lymfedému. Výsledná úroveň postižení pak dále záleží na výskytu spojek s radiálním svazkem předloktí. Pokud jsou přítomny (tzv. dlouhý typ), je možné, že bude lymfedému ušetřena celá končetina. V opačném případě (tzv. krátký typ) může být drénována oblast paže, ale lokalizovaný edém postihne předloktí. Kromě anatomických změn končetiny s otevřením lymfo-lymfatických spojek [295, 296] byla popisována i možnost vzniku lymfo-venozních anastomóz s přesměrováním toku lymfy distálně od oblasti poškození [295, 297, 298]. Funkční adaptaci na patologický stav pak představuje zvýšená proteolytická aktivita makrofágů s degradací makromolekul na nízkomolekulární peptidy a fragmenty proteinů schopné pronikat z intersticia přímo do žilního oběhu [299]. Dokládal to mimo jiné experiment s bilaterální subkutánní aplikací radioaktivně značeného imunoglobulinu před a 3 měsíce po ALND. Ve srovnání s kontralaterální končetinou bylo

na paži operované strany po zákroku detekováno signifikantní zvýšení vychytávání radioizotopu ve venózní krvi [295, 298].

Jednou z metod navržených za účelem snižování incidence lymfedému po operacích v axile je reverzní mapování lymfatik (Axillary Reverse Mapping, ARM). Jeho podstatou je peroperační identifikace a cílené šetření lymfatické drenáže horní končetiny při průběhu axilou během ALND či SLNB. K vizualizaci lze použít patentní modř, radioizotop či fluorescenční činidlo. Prospektivní studie Yue a kol. prokázala na souboru 265 pacientek s radikální modifikovanou mastektomií příznivý vliv ARM na redukci lymfedému horní končetiny (z 33,0 % v kontrolní skupině na 5,9 % po ARM, $p < 0,001$) [300]. K obdobnému zjištění posléze dospěla i metaanalýza Han a kol. z roku 2016, která uvádí souhrnnou frekvenci lymfedému paže po všech zákrocích v axile 4,1 % (95% CI 2,9 – 5,9 %). Rovněž ale vyslovila závěry, že úspěšnost identifikace drenáže horní končetiny je relativně uspokojivá pouze u ALND (82,8 %, 95% CI 78,0 – 86,6 %), zatímco u SLNB má její použití omezené možnosti (úspěšnost detekce lymfatické drenáže paže pouze v 38,2 % případů, 95% CI 32,9 – 43,8 %). Dalším, podstatně závažnějším problémem je ale onkologická bezpečnost tohoto postupu. Na případech SLNB bylo demonstrováno, že v 19,6 % (95% CI 14,4 – 26,1 %) byla SLN totožná s uzlinou vizualizovanou při reverzním mapování (tzv. „crossover rate“), přičemž v 16,9 % (95% CI 14,2 – 20,1 %) již byla metastaticky postižena [301]. Tato čísla jsou alarmující, neboť riziko opomenutí exstirpace infiltrované SLN převyšuje samotnou pravděpodobnost vzniku lymfedému po SLNB [302]. In vivo zjištěnou skutečnost, že se drenáž prsu a horní končetiny mohou skutečně překrývat, potvrdila i anatomická studie pražských autorů Pavlišty a Elišky na kadaverech. Mediální kolektory paže směřující do distální části axily v 10,8 % ústily do SLN pro oblast prsu a v dalších 13,0 % do uzliny v její těsné blízkosti [303]. A v neposlední řadě tuto skutečnost dokumentují i dva dosud nepublikované případy z našeho pracoviště, kdy v sentinelové uzlině pro karcinom prsu byla nalezena metastáza melanomu lokalizovaného na příslušné horní končetině.

V rámci snahy o prevenci lymfedému využil Boccardo a kol. v 19 případech peroperační vizualizaci aferentních kolektorů paže k provedení okamžitých lymfatiko-venózních anastomóz s žilními přítoky v. axillaris. U žádné z pacientek se lymfedém v období 6 a 12 měsíců po axilární disekci nevyskytl. V dané oblasti je nicméně potřeba dalších studií,

které by na velkých souborech řádně ověřily onkologickou bezpečnost a také skutečnou schopnost redukce lymfedému [304].

Občasně jsou některými pracovišti referovány endoskopické ALND [305-309] či SLNB [308, 310-312]. Tuto metodu však nelze považovat za opodstatněnou, neboť je příliš technicky a časově náročná a nebyla potvrzena její onkologická bezpečnost [310, 313]. Slibné výsledky nicméně předložila rozsáhlá prospektivní randomizovaná multicentrická studie čínských autorů s 1027 pacientkami, která dokumentovala statisticky významné snížení otoku paže, četnosti bolestí a dysestézií v axile a peroperační krevní ztráty ($p < 0,001$) při endoskopické operaci ve srovnání s klasickým přístupem. Současně způsob provedení prokazatelně neovlivnil DFS ($p = 0,88$) ani OS ($p = 0,95$) [309]. Nicméně je známo, že některé chirurgické postupy, specifické pro Asii, jsou obtížně realizovatelné v euro-americké populaci.

Léčba již vzniklého lymfedému představuje celoživotní problém. Zahajuje se komplexní dekongestivní terapií, jejímž účelem je podpora dosud zachované resorpční a transportní funkce lymfatického systému v postižené oblasti a snaha o následné udržení dosažené redukce objemu. Řadí se sem manuální lymfodrenáže či intermitentní pneumatická komprese, bandáže a návleky s graduovanou kompresí, fyzioterapie, redukce tělesné hmotnosti a péče o kožní kryt [113, 314]. Účinná farmakoterapie neexistuje, proteolytické enzymy či venofarmaka mají pouze podpůrný charakter [293, 314]. Z některých pracovišť jsou referována chirurgická řešení. Operace určené pro časné stadium, kdy je dosud zachována peristaltika lymfatických cév distálně od obstrukce, představují přímé či nepřímé mikrochirurgické rekonstrukční výkony. Z přímých se nejčastěji jedná o lymfatiko-venozní anastomózy [315 -317]. Nepřímý postup představuje mikrochirurgický transfer volného transplantátu lymfatických uzlin s jeho cévním zásobením do oblasti postižené lymfedémem. Nejčastěji je využíván lalok z laterální poloviny třísla zásobovaný a. a v. circumflexa ilium superficialis a jeho anastomóza s a. radialis a v. cephalica v oblasti zápěstí [318], předloktí [319] nebo arterio-venózním svazkem a. circumflexa scapullae v axile [320]. Symptomatické výkony jako liposukce [321, 322] a resekce lipohypertrofické tkáně [323-325], jejichž propagátorem byl u nás prof. MUDr. Bařinka, DrSc. [326], jsou určeny pro pokročilá stadia lymfedému [327]. Současným předmětem zájmu jsou experimenty s prolymfangiogenními faktory (VEGF-C, ANG-2) [328, 329] a kmenovými buňkami [330-332].

K hodnocení vlivu chirurgických výkonů v axile na mobilitu jsme pro naši studii vybrali jednoduše hodnotitelný ukazatel – rozsah abdukce v ramenním kloubu. A to jednak objektivně měřený a jednak subjektivně vnímaný. Výsledky klinických měření ukázaly, že mobilita po ALND byla půl roku po operaci snížena významně více než po SLNB. Postupem času se obtíže ve skupině s ALND zmenšovaly, takže rozdíly goniometrického měření s ročním odstupem ani subjektivního hodnocení již nedosahovaly statistické významnosti. Výsledky našeho měření abdukce paže jsou v souladu se závěry čtyř dalších prospektivních studií zkoumajících střednědobou morbiditu [241, 249, 254, 260], zatímco jiní autoři popsali přetrvávající signifikantní rozdíly [245, 246, 247, 261] a ve třech dalších případech se naopak iniciální rozdíly v časném pooperačním období (2 – 4 týdny od zákroku) později trvale stíraly [162, 250, 251]. Dvě studie, které sledovaly rozsah abdukce z dlouhodobého hlediska (3 a 7 let po výkonu), zaznamenaly opět rozdíly ve prospěch SLNB [262, 263], nicméně ve studii Koostra a kol. se skupiny nelišily ve frekvenci klinicky relevantních poruch. Další statisticky významná omezení hybnosti paže v rameni byla v předchozích studiích rovněž pozorována u flexe [162, 245, 246, 249, 254, 261, 263] a addukce [245]. Naopak vliv operačního výkonu v axile nebyl prokázán u vnitřní rotace [249-251, 254]. S pouze ojedinělými výjimkami [246, 254] většina autorů současně vyloučila signifikantní rozdíly v poruchách zevní rotace [246, 249, 251, 254, 261, 263] a extenze [245, 249]. Obecně se frekvence naměřených střednědobých poruch hybnosti paže ve studiích, které ji procentuálně vyčíslují, pohybuje v rozmezí 0 – 13,2 % po SLNB a 11,3 – 19,0 % po ALND [238, 252, 262].

Co se týká subjektivního posuzování, zhoršení hybnosti po ALND oproti SLNB bylo popisováno ve většině studií [241-244, 254, 260]. Konkrétní čísla hovoří o četnosti 0 – 14 % po SLNB a 5 – 22 % po ALND [243, 244, 248, 254, 255]. Pouze dvě práce měly protichůdné [248] nebo nerozhodné závěry (rozdíly statisticky významné v 6 a 24 měsících, nesignifikantní ve 12 a 18 měsících [255]).

V řadě studií byl zmiňován prospěšný vliv fyzioterapie na hybnost paže [167, 333-336]. Lze tedy předpokládat, že zlepšení hybnosti v našem souboru zejména u pacientek po ALND napomohla i časně zaváděná rehabilitace. Patrné ale bylo i to, že přes šetrnější zákrok v axile během SLNB trpí nezanedbatelná část operovaných žen v této skupině poruchami hybnosti. Je tedy vhodné věnovat zvýšenou pozornost i těmto pacientkám.

Pokles svalové síly po ALND zjištěný v rámci naší prospektivní studie byl rovněž statisticky významný pouze 6 měsíců od operace. Dále nebyly rozdíly mezi oběma skupinami signifikantní, což potvrdil i výsledek subjektivního hodnocení. Klinicky měřitelné poruchy svalové síly jsou v předchozích studiích udávány v rozmezí 0 – 18 % po SLNB a 8 – 24 % po ALND [224, 238, 263]. Výsledky naší studie korespondují se závěry měření dvou studií, které svalovou sílu vyjadřovaly jako stupeň abdukce proti zevnímu odporu nebo jako výsledek dynamometrického vyšetření abduktorů paže, flexorů lokte a stisku ruky, tzv. „hand grip“ [238, 261]. Naopak další dva autoři dospěli při použití dynamometrie k opačnému zjištění [246, 247]. Dvě studie věnující se této problematice z dlouhodobého hlediska rovněž nedospěly ke konzistentním závěrům [224, 263].

Subjektivně vnímané poruchy svalové síly posuzovaly jen tři studie [241, 248, 260], vždy se závěrem horších výsledků po ALND. Procentuálně je vyjádřil pouze Barranger a kol. (17,3 % po SLNB vs. 40,0 % po ALND [248]). Tyto nálezy jsou v rozporu s výsledky naší studie v období 1 roku. Nicméně signifikantní zvýšení počtu pacientek s poruchou svalové síly a neobratností paže po ALND jsme zaznamenali v naší retrospektivní studii 5 let od operace. Teoreticky by to mohlo být způsobeno přílišným šetřením končetiny spojeným s rozvojem slabosti a ztráty „cviku“, ale pro tuto domněnku nemáme jednoznačné důkazy. Stanovení svalové síly pomocí obou typů hodnocení, tj. objektivního i subjektivního, provedli pouze dva autoři. Použili k tomu vlastní sumační skóre se závěrem, že pacientkou vnímané změny byly výraznější než výsledky goniometrického měření úhlu abdukce se zátěží 3 kg [241, 260].

Hlavními abduktory humeru jsou m. supraspinatus (iniciuje prvních 15º pohybu), m. deltoideus a m. serratus anterior spolu s m. trapezius (hrají roli v rotaci lopatky směrem vzhůru nad 90º). Pomocnými svaly jsou m. pectoralis major, m. infraspinatus a dlouhá hlava bicepsu paže [337]. Ve studii Shamley a kol. byly u pacientek operovaných pro karcinom prsu zaznamenány výrazné změny v EMG aktivitě a redukce objemu detekovaná pomocí MRI hned u několika klíčových svalů pletence pažního (mm. pectorales, m. trapezuis, svaly rhombické a m. serratus anterior), které účinkují při skapulo-humerálním rytmu [169]. Jak již bylo zmíněno, mezi hlavní vyvolávající faktory omezení hybnosti v oblasti pažního pletence patří zpočátku akutní bolest, která vede k modulaci svalové aktivity za účelem omezení bolestivých pohybů. V souvislosti

s výkony v axile hrozí i přímé iatrogenní poškození motorické inervace některých svalů během operace, podílet se na ní může ale i adjuvantní RT a CHT (motorická neuropatie při léčbě taxany) [338]. Při peroperační lézi se nejčastěji jedná o tzv. neurotmezi, při které dochází ke kompletnímu anatomickému přerušení nervu a ireverzibilnímu poškození. Může se jednat ale i o neurapraxii, kdy je poranění způsobeno vnějším útlakem, např. naléháním drénu s aktivním sáním. Poranění pektorálních nervů (nejčastěji mediálního při ALND, méně často laterálního při preparaci v interpektorálním prostoru či při přerušení malého pektorálního svalu za účelem přístupu do III. etáže axily) může způsobit částečnou nebo i úplnou denervaci m. pectoralis major [107, 178, 339]. Ta se kromě nepříznivého kosmetického efektu podílí i na poruše hybnosti ramene. Přerušení torakodorzálního nervově-cévního svazku vede k oslabení m. latissimus dorsi [110]. Léze dlouhého hrudního nervu vede k poruše inervace m. serratus anterior, tzv. „scapula alata“ [200]. V literatuře byla dokumentovaná její incidence po ALND 0 – 8,4 % [196, 340, 341]. V našem souboru jsme ji u žádné z pacientek nezaznamenali. Z prospektivních studií její frekvenci 3 dny po operaci a poté při mediánu follow-up 31,0 a 29,5 měsíců uvádí pouze Langer a kol., kteří v obou obdobích neshledali statisticky významný rozdíl mezi operačními skupinami, neboť se jedná o skutečně výjimečnou komplikaci (0 % po SLNB vs. 0,05 % po ALND, p = 0,323) [252]. Pokud je stav refrakterní ke konzervativní léčbě, připadá v úvahu chirurgické řešení. V současnosti patří mezi preferované postupy dynamický svalový transfer, kdy je za pomocí fasciálního štěpu sternální část velkého pektorálního svalu ukotvena k dolnímu úhlu lopatky [342-344], nebo tzv. neurotizace pomocí nervového transferu (např. n. thoracodorsalis [345], n. pectoralis medialis se štěpem n. suralis [346]). Tyto výkony vykazují slibné výsledky s téměř kompletní obnovou funkce svalu.

V souladu s řadou předchozích studií jsme rovněž zjistili, že v porovnání s ALND je SLNB ve střednědobém horizontu zatížena menším rizikem poruch senzitivity v oblasti inervované ICBN, a to jak při srovnání objektivního, tak i subjektivního hodnocení [224, 238, 240-243, 246-249, 251, 252, 254-257, 260, 262]. Studie se ale výrazně liší v udávané incidenci obtíží. Při objektivním měření se hodnoty pohybovaly v rozmezí 0 – 58 % po SLNB a 31 – 84 % po ALND [238, 246, 247, 249, 251, 254], subjektivně byly pociťovány u 1 – 48 % pacientek po SLNB a 15 – 81 % po ALND [240, 242-244, 248, 249, 251, 252, 255, 257, 262]. V našem souboru byly poruchy senzitivity častěji zjištěny

objektivním vyšetřením, než by odpovídalo subjektivnímu hodnocení. K obdobným závěrům dospěli i další dva autoři, kteří současně porovnávali objektivní a subjektivní vnímání hyposenzitivity [249, 265]. Z toho by vyplývalo, že tento faktor není z hlediska pacientů příliš zásadní. Je to ale v rozporu s výsledky dalších dvou prací. Studie Rönka a kol. popisovala častější pocit tuposti paže v období 1 roku od operace ve srovnání s klinickým testováním vnímání mechanického podnětu pomocí von Freyových filament. Téměř kompletní obnova senzitivity zjišťovaná tímto způsobem a připisovaná možnému zotavení zachovaných senzitivních nervů nicméně výrazně kontrastovala s podstatně horšími výsledky získanými subjektivním hodnocením [250]. Druhá studie ALMANAC dospěla pomocí obou metod (subjektivní vnímání a pin-prick test) k přibližně stejným výsledkům ve sledovaných skupinách v období 6 a 12 měsíců [251]. Výsledky této analýzy ale mohl zkreslovat fakt, že ve skupině SLNB bylo 26 % pozitivních nálezů, pro něž pacientky absolvovaly v 17,4 % následnou ALND a v 6,9 % RT na oblast axily. Naopak v kontrolní skupině (označena jako „standardní axilární léčba“) mělo 25 % pacientek pouze axilární sampling 4 uzlin.

Co se týká chronických bolestí paže, naše studie rovněž potvrdila závěry řady dřívějších pozorování, že jejich četnost je po SLNB významně nižší než po axilární disekci [238, 245, 247, 254]. Tyto výsledky rozporují jiné dvě studie, které neshledaly v podobném období statisticky významné rozdíly [246, 255]. Při posuzování dlouhodobé morbidity uvádí studie McLaughlin a kol. s dobou sledování 5 let statisticky významný rozdíl ve prospěch SLNB [257]. Naopak v naší retrospektivní studii nedosáhly rozdíly ve frekvenci bolestí mezi oběma skupinami ve stejném časovém období hladiny statistické významnosti, přestože byly po SLNB méně časté. Další práce pak hodnotily bolesti současně v oblasti paže a ramene [252], izolovaně v axile [244, 252] nebo slučovaly oblast prsu, hrudníku a axily [243]. Dvě práce vyšetřovanou lokalitu blíže nepopsaly [241, 260]. Přestože jsou hodnoty uváděny opět ve značně širokém rozpětí (0 – 66 % po SLNB vs. 8,7 – 87,5 % po ALND) [238, 240, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 257, 262], byly v rámci jednotlivých studií vždy prokázány statisticky významné rozdíly ve prospěch SLNB.

Sentinelová biopsie vede k méně častým poruchám senzitivity pravděpodobně z důvodu menšího rozsahu traumatizace tkání a také díky predilekční lokalizaci SLN v kaudální části axily. Ve studii Clough a kol. zaznamenali, že u 86,8 % pacientů byla první spádová uzlina lokalizována v I. etáži axily mediálně při v. thoracica lateralis a kaudálně od ICBN. Méně

často se vyskytovala kraniálně od tohoto nervu (11,5 %) nebo laterálně v axile (1,8 %) [347], tedy v lokalizacích s větším rizikem poškození ICBN během operace [175]. Způsobit jej může nejen přetětí, ale i termické poškození při elektrokoagulaci v blízkém okolí, pohmoždění v průběhu operace [173], odstranění okolní podpůrné tkáně [262] či fibróza v důsledku následného jizvení a RT [285]. Popisovány jsou rovněž senzorické neuropatie po podání taxanů a derivátů platiny [338].

Jak již bylo uvedeno, anatomie ICBN je velmi variabilní [172, 173, 175, 176, 177, 178, 179]. V původní práci českých autorů Kubaly a kol. bylo popsáno 8 základních variant s dalšími subtypy. Nejčastější byla situace, kdy nerv pronikal z 2. mezižebří ve střední čáře axilární, probíhal bez větvení laterálním směrem a přes úpon m. latissimus se inzeroval do podkoží na paži (42,1 %). Variantou s druhým nejčastějším výskytem byl průběh opět od 2. mezižebří, ale s větvením v blízkosti křížení s v. thoracica lateralis na 2 stejně silné větve směřující laterálně, dolní z nich se částečně stáčela dorsálně do axily, kde terminálními větvemi inervovala zadní stranu axily (23,4 %). Všechny zbylé varianty s velmi různorodým průběhem se pak vyskytovaly v řádu jednotek procent [173].

Kontroverzní otázkou nadále zůstává, zda ICBN resekovat, či se snažit o jeho zachování. V našem souboru pacientek podstupujících ALND bylo v období 12 měsíců od operace přetětí nervu významně asociováno s poruchou nocicepce na dorzomediální polovině paže ($p = 0,048$), avšak rozdíly pro vnímání doteku nebyly statisticky významné ($p = 0,097$). Výsledky ale mohly být ovlivněny relativně malým počtem pacientek, u nichž byl ICBN zachován (16 vs. 76), a je pravděpodobné, že zejména u vnímání doteku by byla při větším souboru statistická významnost prokázána. Resekce ICBN nehrála roli ve výsledcích klinických vyšetření ($p > 0,05$) v dalších dvou lokalitách – v axile a dle předpokladu v oblasti mediálního epikondylu, tj. v inervační oblasti MCNA. Rovněž neovlivnila subjektivní vnímání bolesti ani pocitu tuposti na paži ($p > 0,05$). Ze všech prospektivních studií srovnávajících následky SLNB a ALND to byli pouze Purushotham a kol., kdo se navíc zabýval statistickým testováním vlivu zachování ICBN na senzitivitu. Pacientky, u nichž byl ICBN přerušen, dosahovaly 1 rok od operace výrazně horších poruch senzitivní inervace vyšetřovaných pomocí doteku tampónem a pin-prick testu i při subjektivním hodnocení tuposti a parestézií. Oblast zájmu ale autoři přesně nepopsali [249]. Metaanalýza Warrier a kol. z roku 2014 srovnávala míru relativního rizika (Odds Ratio, OR) poruch senzitivní inervace po přerušení či zachování ICBN v rámci ALND s použitím

dat ze 7 prospektivních studií. Dospěla k závěru, že toto riziko je signifikantně nižší při záchraně ICBN (OR 0,31) a že je současně také menší plocha postižení [348, 349]. Záchrana nervu snížila riziko hyposenzitivity, ale na hypersenzitivitu vliv neměla [174].

Z hlediska subjektivního vnímání pacientů je nepochybně významnější pocit bolesti než ztráta senzitivity. V období jednoho roku po operaci ji udávalo 4,4 % pacientek po SLNB a 21,3 % pacientek po ALND. Tento rozdíl je vysoce statisticky významný, ovšem při hodnocení pacientek v retrospektivní skupině s 5letým odstupem od operace se poněkud stírá (13,3 % versus 24,8 %). Bolest je však komplexním pocitem, který nelze přisuzovat výhradně přímému chirurgickému poškození senzitivních nervů. Roli zde nepochybně hrají i jiné faktory, jako je fibrotizace po chirurgickém výkonu a radioterapii, lymfedém apod.

V rámci hodnocení časných pooperačních komplikací byla sledována incidence seromu, ranných infekcí, hematomu a bolestí vyžadujících užívání analgetik. Dodatečnou drenáž či aspiraci seromu déle než 2 týdny od operace vyžadovalo 68,9 % případů ALND, zatímco ve skupině SLNB se jednalo jen o 4,4 % pacientek. Rozdíl byl vysoce statisticky významný, což je plně v souladu s výsledky ostatních prospektivních studií [162, 240, 243, 249, 252, 253, 258, 261]. K zástavě seromové produkce obvykle dochází během několika týdnů, v jejich průběhu ale bývají nutné opakované punkce. Řada chirurgů v tom nicméně vidí spíše nevyhnutelný průvodní jev než závažnou komplikaci [181, 187]. Studie sledující operantky po dobu 10 let po SLNB a ALND neshledala v žádném případě přítomnost seromu déle než 2 roky od operace [350]. Kolekce tekutiny však způsobuje nepříjemný pocit tenze v ráně, její protrahované hojení, eventuálně až dehiscenci a především zvyšuje riziko sekundární ranné infekce, která může vést k prodloužení hospitalizace a oddálení adjuvantní léčby i rehabilitace [187]. Jediným jednoznačně prokázaným faktorem ovlivňujícím tvorbu seromu je rozsah chirurgického výkonu [181, 182, 351]. V minulosti byly zkoumány možnosti zmírnění produkce serózní tekutiny z ranných ploch. Patří mezi ně pokusy o ovlivnění intenzity termického poškození během operace použitím různých technik řezu a koagulace [184] jako je elektrokauterizace (k produkci tepelné energie využívá elektrický proud [352, 353]), ultrazvuková disekce, tzv. „harmonický skalpel“ (k produkci tepla a vibracím molekul používá vlnění 55,5 kHz [354, 355]) či laserová koagulace (využití optické energie) [356, 357]. Dalšími možnostmi byly pokusy o redukci mrtvého prostoru fixací kožních laloků ke spodině vstřebatelnými stehy [358,

359] či obliterací po aplikaci fibrinových lepidel [360, 361], užití sací drenáže [362], zevní kompresivní bandáže [363] nebo subkutánní aplikace oktreotidu [364]. U žádného postupu však dosud nebyla prokázána absolutní účinnost [365].

V četnosti ranných infekcí jsme mezi oběma skupinami pacientů nezaznamenali statisticky významný rozdíl. Jejich absolutní hodnoty jsou v souladu s výsledky dosaženými i ve studiích jiných autorů [162, 243, 251, 366]. Názory na profylaktické užívání antibiotik při operacích pro karcinom prsu nejsou jednoznačné [367, 368]. Výkony v mamární chirurgii jsou většinou operatérů považovány za tzv. „čisté“. Z publikované přehledové práce Kataria a kol. ale vyplývá, že četnost ranných infekcí po operacích prsu je všeobecně vyšší (3 – 15 %), než by odpovídalo této klasifikaci (tolerováno 1,5 – 3 %). Autoři upozorňují mimo jiné na kontakt systému mlékovodů v oblasti mamily se zevním okolím. Doporučují reklasifikaci těchto operací na čisté-kontaminované a navrhují profylaktické podávání antibiotik [369]. Z výsledků dvou metaanalýz vyplývá, že antibiotika signifikantně snižují výskyt ranných infekcí po mamárních výkonech [370, 371]. Ve vztahu s operacemi v axile provedl Bold randomizovanou prospektivní studii u 200 pacientek, u nichž byla indikována ALND. Ve skupině s profylakticky podanými antibiotiky bylo jednoznačně prokázáno snížení frekvence závažných infekcí vyžadujících hospitalizaci (1% vs. 8%, p = 0,03) a trend závislosti u celkového výskytu ranných infekcí (6 % vs. 13%, p = 0,08) [372]. Problém jejich paušálního používání ale tkví v narůstající bakteriální rezistenci, riziku nežádoucí účinků (alergické reakce až anafylaxe, infekce Clostridium difficile) a rovněž zvyšování finančních nákladů [373].

V souvislosti s ALND byla zaznamenána častější potřeba prolongovaného (déle než 14 dní) podávání analgetik pro pooperační bolesti. Obdobně tomu bylo ve studii ACOSOG Z0010, kde udávalo parestézie v axile 1 měsíc od operace 12 % pacientek ve skupině SLNB a 47 % po ALND [253]. Naopak ve studii, která v době dimise po operaci hodnotila bolesti paže pomocí dotazníku McGillovy univerzity, včetně vizuální analogové stupnice intenzity bolesti (Visual Analogue Scale, VAS) a počtu zvolených deskriptorů bolesti (Number of Words Chosen, NWC), nebyly shledány mezi danými skupinami statisticky významné rozdíly [245].

Incidenci hematomů rány hodnotila pouze 1 prospektivní studie (Langer a kol.). Oproti očekávání autoři zaznamenali jejich vyšší frekvenci po SLNB (1,8 %) než po ALND (0,05 %), rozdíly však nebyly statisticky významné [252]. V našem souboru

operační revizi pro tuto komplikaci vyžadovalo 3,3 % pacientek po ALND. Po SLNB sice zaznamenána nebyla, ale mimo naši studii jsme se s touto situací v ojedinělých případech rovněž setkali.

4 Závěry

Naše studie představuje komplexní hodnocení objektivních a subjektivních nežádoucích účinků po chirurgických výkonech v axile u pacientek s karcinomem prsu. Potvrdila hypotézu, že jak SLNB tak ALND jsou i v dnešní době zatíženy klinicky signifikantními nežádoucími účinky. Dále potvrdila předpoklad, že tyto účinky jsou závažnější po ALND ve srovnání se SLNB. Upozornila na fakt, že nekonkluzivní závěry různých studií mohou souviset s různorodostí metodiky, která se k vyhodnocování nežádoucích účinků použije. Je pravděpodobné, že některé následky závisí na chirurgické technice (zachovávání nervů). Intenzita určitých poruch se může vyvíjet v čase, těžko lze ale formulovat obecně platné závěry. Pokud bychom shrnuli konkrétní výsledky, tak lze říct, že v časném pooperačním období je ALND zatížena podstatným rizikem protrahovaného seromu (68,9 %) a bolesti (82,0 %). Ve střednědobém horizontu trpí cca 25,8 – 37,1 % operovaných pacientů lymfedémem, 13,5 – 14,6 % omezením hybnosti, 14,6 – 15,7 % poklesem svalové síly, 37,0 – 60,7 % poruchami senzitivity paže a 21,3 % chronickými bolestmi. Sentinelová biopsie, považovaná za velmi šetrnou metodu, však také není zcela bez chronických následků (2,6 – 8,5 % lymfedém, 6,1 – 7,0 % omezení hybnosti, 7,0 – 8,7 % snížení svalové síly, 4,3 – 10,4 % poruchy senzitivity, 4,4 % bolesti). Je žádoucí, aby pacienti po axilárních operacích byli dlouhodobě sledováni nejen kvůli záchytu případné recidivy, ale i monitorování s ohledem na výskyt nežádoucích účinků. Dosažené výsledky přispívají k současnému stavu poznání v dané problematice a dále podporují výzkum léčebných metod, které by u karcinomu prsu umožnily snižování chirurgické radikality, tedy další eliminaci chirurgických výkonů v axile při zachování či zlepšování celkové léčebné účinnosti.

5 Seznam literatury

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
2. Dušek L, Abrahámová J, Májek O, Daneš J, Mužík J, Dušek L. *Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice.* Brno, Czechia: Masarykova univerzita; 2013. http://www.mamo.cz. Accessed December 12, 2013.
3. Mužík J, Šnajdrová L, Gregor J. Epidemiologie karcinomu prsu v České republice. In: Májek O, Daneš J, Skovajsová M, Bartoňková H, Šnajdrová L, Gregor J, eds. *Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice.* Brno, Czechia: Masarykova univerzita; 2016. http://www.mamo.cz. Accessed September 17, 2016.
4. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice.* Brno, Czechia: Masarykova univerzita, 2016. http://www.svod.cz. Accessed September 17, 2016.
5. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg.* 1996;131(3):301-8.
6. Daneš J, Bartoňková H, Skovajsová M. Oficiální výsledky Národního programu mamografického screeningu v roce 2012. In: Májek O, Daneš J, Skovajsová M, Bartoňková H, Šnajdrová L, Gregor J, eds. *Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice.* Brno, Czechia: Masarykova univerzita; 2016. http://www.mamo.cz/res/file/prednasky/datovy-audit/2013/01-danes.pdf. Accessed September 17, 2016.
7. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *Med Chir Trans.* 1867;32:245-80.
8. Halsted WS. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555.
9. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Medical Record.* 1894;46:746-50.
10. Virchow R. *Cellular pathology as based upon physiological and pathological history.* Birmingham, AL: Classics of Medicine Library; 1978.

11. Fait V. Sentinelová biopsie a možnosti využití v současné onkochirurgii. *Klin Onkol.* 2008;21(1):5-19.
12. Handley WS, Thackray AC. Invasion of the internal mammary lymph nodes. *Br J Cancer.* 1947;1(1):15-20.
13. Halsted WS. A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast; and a brief consideration of the supraclavicular operation and of results of the operations for cancer of the breast from 1889-98 at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg.* 1898;28(5):557-67.
14. Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph-node chain; a new procedure for primary operable cancer of the breast. *Cancer.* 1952;5(5):992-1008.
15. Andreassen M, Dahl-Iversen E, Sørensen B. Glandular metastases in carcinoma of the breast; results of a more radical operation. *Lancet.* 1954;266(6804):176-8.
16. Margottini M. Arguments in favour of super radical operations for carcinoma of the breast. *Acta Unio Int Contra Cancrum.* 1959;15:1037-9.
17. Dahl-Iverson E, Tobiassen T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. *Ann Surg.* 1963;157:170-3.
18. Sugarbaker ED. Extended radical mastectomy: its superiority in the treatment of breast cancer. *JAMA.* 1964;187:96-9.
19. Urban JA. Current cancer concepts. What is the Rationale for the Extended Radical Operation in Early Cases? *JAMA.* 1967;199(10):742-3.
20. Lacour J, Lê MG, Hill C, Kramar A, Contesso G, Sarrazin D. Is it useful to remove internal mammary nodes in operable breast cancer? *Eur J Surg Oncol.* 1987;13(4):309-14.
21. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer.* 1999;35(9):1320-5.
22. Klauber-DeMore N, Bevilacqua JL, Van Zee KJ, Borgen P, Cody HS 3rd. Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. J *Am Coll Surg.* 2001;193(5):547-55.
23. Fisher B, Montague E. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer.* 1977;39(6 Suppl):2827-39.

24. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312(11):674-81.
25. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567–75.
26. Coufal O, Vrtělová P, Krsička P. Operace mízních uzlin u karcinomů prsu. Současný pohled. *Postgrad. med.* 2012;14(4):376-83.
27. Krsička P, Coufal O, Zapletal O. Pozitivní sentinelová uzlina u karcinomu prsu – kdy a proč doplňovat axilární disekci? *Rozhl Chir.* 2013;92(12):684-9.
28. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):658-70.
29. Karlsson P, Cole BF, Chua BH et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2852-8.
30. Šlampa P, ed. *Radiační onkologie v praxi.* 3rd ed. Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2011.
31. Petráková K, Růžičková J, Fait V. Léčebné postupy u karcinomu prsu. *Klin Onkol.* 2008;21(4):131-40.
32. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
33. Smith IC, Ogston KN, Whitford P et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg.* 1998;228(2):220-7.
34. Harun NH, Taib NA, Yip CH. Is clinical assessment of the axilla a reliable indicator for lymph node metastases in breast cancer? *ANZ J Surg.* 2008;78(11):943-4.
35. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ et al. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1825-30.

36. Rajesh YS, Ellenbogen S, Banerjee B. Preoperative axillary ultrasound scan: its accuracy in assessing the axillary nodal status in carcinoma breast. *Breast.* 2002;11(1):49-52.
37. Lumachi F, Tregnaghi A, Ferretti G et al. Accuracy of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients. A prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(9):933-6.
38. Popli MB, Sahoo M, Mehrotra N et al. Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiol.* 2006;50(2):122-6.
39. Jung J, Park H, Park J, Kim H. Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. *ANZ J Surg.* 2010;80(4):271-5.
40. Riegger C, Koeninger A, Hartung V et al. Comparison of the diagnostic value of FDG-PET/CT and axillary ultrasound for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol.* 2012;53(10):1092-8.
41. Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S et al. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(10):1543-50.
42. Monzawa S, Adachi S, Suzuki K et al. Diagnostic performance of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography of breast cancer in detecting axillary lymph node metastasis: comparison with ultrasonography and contrast-enhanced CT. *Ann Nucl Med.* 2009;23(10):855-61.
43. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjøsne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2000;10(9):1464-71.
44. Murray AD, Staff RT, Redpath TW et al. Dynamic contrast enhanced MRI of the axilla in women with breast cancer: comparison with pathology of excised nodes. *Br J Radiol.* 2002;75(891):220-8.
45. García Fernández A, Fraile M, Giménez N et al. Use of axillary ultrasound, ultrasound-fine needle aspiration biopsy and magnetic resonance imaging in the preoperative triage of breast cancer patients considered for sentinel node biopsy. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(1):16-22.

46. Greco M, Crippa F, Agresti R et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):630-5.
47. Fehr MK, Hornung R, Varga Z et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 2004;10(2):89-93.
48. Hahn S, Hecktor J, Grabellus F et al. Diagnostic accuracy of dual-time-point 18F-FDG PET/CT for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol.* 2012;53(5):518-23.
49. Lam WW, Yang WT, Chan YL, Stewart IE, Metreweli C, King W. Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99m sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(5):498-503.
50. Tolmos J, Khalkhali I, Vargas H et al. Detection of axillary lymph node metastasis of breast carcinoma with technetium-99m sestamibi scintimammography. *Am Surg.* 1997;63(10):850-3.
51. Schatten C, Barrada M, Mandeville R et al. Combined use of 123I-labelled BCD-F9 and 4C4 monoclonal antibody with dissimilar specificity for breast cancer: implication for the detection limit of immunolymphoscintigraphy in the assessment of axillary lymph node metastases. *Nucl Med Commun.* 1994;15(6):422-9.
52. Britton KE, Jan H, al-Yasi AR, Biassoni L, Carroll MJ, Granowska M. Efficacy of immunoscintigraphy for detection of lymph node metastases. *Recent Results Cancer Res.* 2000;157:3-11.
53. Al-Yasi AR, Carroll MJ, Ellison D et al. Axillary node status in breast cancer patients prior to surgery by imaging with Tc-99m humanised anti-PEM monoclonal antibody, hHMFG1. *Br J Cancer.* 2002;86(6):870-8.
54. Altomare V, Guerriero G, Carino R et al. Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy. Preliminary experience and a review of the literature. *Surg Today.* 2007;37(9):735-9.
55. Holwitt DM, Swatske ME, Gillanders WE et al. Scientific Presentation Award: The combination of axillary ultrasound and ultrasound-guided biopsy is an accurate

predictor of axillary stage in clinically node-negative breast cancer patients. *Am J Surg.* 2008;196(4):477-82.

56. Coufal O, Fait V. Biopsie sentinelové uzliny. In: Coufal O, Fait V, eds. *Chirurgická léčba karcinomu prsu.* Praha, Czechia: Grada Publishing; 2011:207-10.
57. Bassi KK, Seenu V, Srivastava A, Al Sharara N. Role of axillary sampling in the era of sentinel lymph node biopsy: a critical review. *Indian J Cancer.* 2012;49(1):66-73.
58. Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Steele RJ, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg.* 1995;82(11):1504-8.
59. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit. *Br J Surg.* 2000;87(2):163-9.
60. Macmillan RD, Barbera D, Hadjiminas DJ et al. Sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer four-node-samplers. results of a prospective comparison study. *Eur J Cancer.* 2001;37(9):1076-80.
61. Kissin MW, Thompson EM, Price AB, Slavin G, Kark AE. The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. *Lancet.* 1982;1(8283):1210-2.
62. Moore MP, Kinne DW. Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. *Important Adv Oncol.* 1996:245-50.
63. Agarwal T, Kakkos SK, Cunningham DA et al. Sentinel node biopsy can replace four-node-sampling in staging early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(2):122-7.
64. Gui GP, Joubert DJ, Reichert R et al. Continued axillary sampling is unnecessary and provides no further information to sentinel node biopsy in staging breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(7):707-14.
65. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-9.
66. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391-8.
67. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996;276(22):1818-22.

68. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33.
69. Gould EA. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-8.
70. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456-66.
71. Riveros M, Garcia R, Cabañas R. Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis. Technique and results. *Cancer.* 1967;20(11):2026-31.
72. Kett K, Varga G, Lukács L. Direct lymphography of the breast. *Lymphology.* 1970;3(1):2-12.
73. Sage H, Gozun B. Lymphatic scintigrams: a method for studying the functional pattern of lymphatics and lymph nodes. *Cancer.* 1958;11(1):200-3.
74. Robinson DS, Sample WF, Fee HJ, Holmes C, Morton DL. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum.* 1977;28:147-8.
75. Fee HJ, Robinson DS, Sample WF, Graham LS, Holmes EC, Morton DL. The determination of lymph shed by colloidal gold scanning in patients with malignant melanoma: a preliminary study. *Surgery.* 1978;84(5):626-32.
76. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.* 1992;127(4):392-9.
77. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localisation in malignant melanoma. *Surg. Oncol.* 1993;2(5):303-8.
78. Cody HS, Fey J, Akhurst T et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(1):13-9.
79. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012;36(9):2239-51.
80. Naik AM, Fey J, Gemignani M et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg.* 2004;240(3):462-8.

81. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006;106(1):4-16.
82. Coufal O, Fait V, Lžičařová E, Chrenko V, Žaloudík J. Magnetická detekce sentinelových uzlin u karcinomu prsu metodou SentiMag. *Rozhl Chir.* 2015;94(7):283-8.
83. Teshome M, Wei C, Hunt KK, Thompson A, Rodriguez K, Mittendorf EA. Use of a magnetic tracer for sentinel lymph node detection in early-stage breast cancer patients: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1508-14.
84. Xiong L, Gazyakan E, Yang W et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(7):843-9.
85. Samorani D, Fogacci T, Panzini I et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):64-70.
86. Sugie T, Kinoshita T, Masuda N et al. Evaluation of the Clinical Utility of the ICG Fluorescence Method Compared with the Radioisotope Method for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):44-50.
87. Sobin LH, Gospodarowitz MK, Wittekind Ch, eds. *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů.* 7. vyd. Praha, Czechia: ÚZIS; 2011.
88. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
89. Sappey Ph-C. *Traité d'Anatomie Descriptive avec Figures intercalées dans le texte.* 4th ed. Paris, France: Delahaye et Lecrosnier; 1888.
90. Sorgius. *Über die Lymphgefässe der weiblichen Brustdrüsse.* Inaug. Diss. Strassburg. Strassburg, France: Kaiser-Wilhelms-Universität; 1880.
91. Oelsner L. Anatomische Untersuchungen über die Lymphwege der Brust mit Bezug auf die Ausbreitung des Mammacarcinoms. *Arch F Klin Chir.* 1901;64:134-58.
92. Rouviere H. *Anatomie des Lymphatiques de l'Homme.* Paris: Masson; 1932.
93. Grant RN, Tabah EJ, Adair FE. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery.* 1953;33(1):71-8.
94. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet.* 1997;349(9066):1668-9.

95. Mertz L, Mathelin C, Chalabreysse L et al. Injection sous-aréolaire de sulfocolloïdes technétiés pour la détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein. *Med Nucl.* 1998;22:297-303.
96. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg.* 1999;229(6):860-4.
97. Vacek Z. *Embryologie pro pediatry – Učebnice pro lékařské fakulty.* 2nd ed. Praha, Czechoslovakia: Karolinum; 1992.
98. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008.
99. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg.* 2000;232(1):81-9.
100. Coufal O, Fait V. Anatomie, fyziologie a estetická hlediska. In: Coufal O, Fait V, eds. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2011:19-40.
101. Hidden G, Arvy L. Remarques sur le drainage lymphatique de la glande mammaire humaine. *Bull. Assoc. Anat.* 1973;57:879-86.
102. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 1999;13(1):25-34.
103. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg.* 1959;46:574-82.
104. Žlábek K. Soustava svalová. In: Borovanský L, Hromada J, Kos J, Zrzavý J, Žlábek K, eds. *Soustavná anatomie člověka. Díl I.* 4th ed. Praha, Czechoslovakia: Avicenum; 1972.
105. Platzer W. *Atlas topografické anatomie.* Praha, Czechia: Grada; 1996.
106. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*. 1955;8(4):776-8.
107. Kg P, K S. Anatomical study of pectoral nerves and its implications in surgery. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(7):AC01-5. doi: 10.7860/JCDR/2014/8631.4545.
108. Borovanský L. Soustava cévní. In: Borovanský L, Hromada J, Kos J, Zrzavý J, Žlábek K, eds. *Soustavná anatomie člověka. Díl II.* 4th ed. Praha, Czechoslovakia: Avicenum; 1973.

109. McCready DR, Yong WS, Ng AK, Miller N, Done S, Youngson B. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):873-5.
110. Coufal O, Fait V. Disekce axily. In: Coufal O, Fait V, eds. *Chirurgická léčba karcinomu prsu.* Praha, Czechia: Grada Publishing; 2011:227-38.
111. King TA, Borgen PI. *Atlas of procedures in breast cancer surgery.* London, United Kingdom: Taylor & Francis Group; 2005:139-157.
112. Schlag PM, Liebeskind U, Bembeneck A, eds. Nádroy prsní žlázy. In: Becker HD, Hohenberger W, Juninger T, Schlag PM. *Chirurgická onkologie.* Praha, Czechia: Grada Publishing; 2005:115-64.
113. Seigler HF. Axillary node dissection. In: Sabistion DC, ed. *Atlas of general surgery.* Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1994:761-67.
114. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer.* 1995;76(9):1491-512.
115. Spillane AJ, Sacks NP. Role of axillary surgery in early breast cancer: review of the current evidence. *Aust N Z J Surg.* 2000;70(7):515-24.
116. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Is there a role for axillary dissection for patients with operable breast cancer in this era of conservatism? *ANZ J Surg.* 2002;72(11):786-92.
117. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, BINV-E, Version 2.2011.* Fort Washington, PA: NCCN; 2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed December 16, 2011.
118. King TA, Borgen PI. Quadrantectomy with sentinel lymph node biopsy. *Atlas of procedures in breast cancer surgery.* London, United Kingdom: Taylor & Francis Group; 2005: 71-7.
119. Zapletal O, Coufal O, Selingerová I, Krsička P, Vrtělová P. Počet odebíraných axilárních sentinelových uzlin a jeho vliv na diagnostickou přesnost sentinelové biopsie u karcinomu prsu. *Rozhl Chir.* 2013;92(1):21-6.
120. Coufal O, Fait V. Komplikace v mammární chirurgii. In: Coufal O, Fait V, eds. *Chirurgická léčba karcinomu prsu.* Praha, Czechia: Grada Publishing; 2011:239-53.

121. Keramopoulos A, Tsionou C, Minaretzis D, Michalas S, Aravantinos D. Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: a multivariated approach. *Oncology.* 1993;50(6):445-9.
122. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1536-44.
123. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer.* 1998;83(7):1362-8.
124. Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(3):393-7.
125. Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(8):991-9.
126. Nagel PH, Bruggink ED, Wobbes T, Strobbe LJ. Arm morbidity after complete axillary lymph node dissection for breast cancer. *Acta Chir Belg*. 2003;103(2):212-6.
127. Lopez Penha TR, Slangen JJ, Heuts EM, Voogd AC, Von Meyenfeldt MF. Prevalence of lymphoedema more than five years after breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(12):1059-63.
128. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-15.
129. Soares EW, Nagai HM, Bredt LC, da Cunha AD Jr, Andrade RJ, Soares GV. Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2014;12:67. doi: 10.1186/1477-7819-12-67.
130. Rönkä RH, Pamilo MS, von Smitten KA, Leidenius MH. Breast lymphedema after breast conserving treatment. *Acta Oncol.* 2004;43(6):551-7.
131. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(1):8-24.
132. Degnim AC, Miller J, Hoskin TL et al. A prospective study of breast lymphedema: frequency, symptoms, and quality of life. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(3):915-22.

133. Boughey JC, Hoskin TL, Cheville AL et al. Risk factors associated with breast lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1202-8.
134. Benda K. Lymfedém končetin v ordinaci praktického lékaře. *Med Praxi.* 2006;6:276-9.
135. Mayrovitz HN. The standard of care for lymphedema: current concepts and physiological considerations. *Lymphat Res Biol.* 2009;7(2):101–8.
136. Chen C, Crooks S, Keeley V et al. *BLS clinical definitions.* Sevenoaks, United Kingdom: British Lymphology Society; 2001.
137. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. Review of current surgical treatments for lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1195-201.
138. Narushima M, Mihara M, Yamamoto Y, Iida T, Koshima I, Mundinger GS. The intravascular stenting method for treatment of extremity lymphedema with multi-configuration lymphaticovenous anastomoses. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(3):935–43.
139. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013;46(1):1-11.
140. Masmoudi A, Maaloul I, Turki H et al. Erysipelas after breast cancer treatment (26 cases). *Dermatol Online J.* 2005;11(3):12.
141. El Saghir NS, Otrock ZK, Bizri AR, Uwaydah MM, Oghlakian GO. Erysipelas of the upper extremity following locoregional therapy for breast cancer. *Breast.* 2005;14(5):347-51.
142. Vaillant L, Gironet N. Infectious complications of lymphedema. *Rev Med Interne.* 2002;23(Suppl 3):403s-407s.
143. Pereira de Godoy JM, Azoubel LM, Guerreiro Godoy Mde F. Erysipelas and lymphangitis in patients undergoing lymphedema treatment after breast-cancer therapy. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2009;18(2):63-5.
144. Simon MS, Cody RL. Cellulitis after axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. *Am J Med.* 1992;93(5):543-8.
145. Park SI, Yang EJ, Kim DK, Jeong HJ, Kim GC, Sim YJ. Prevalence and epidemiological factors involved in cellulitis in Korean patients with lymphedema. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(2):326-33.

146. Hughes LL, Styblo TM, Thoms WW et al. Cellulitis of the breast as a complication of breast-conserving surgery and irradiation. *Am J Clin Oncol.* 1997;20(4):338-41.
147. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):124-7.
148. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer.* 1948;1(1):64-81.
149. Martin MB, Kon ND, Kawamoto EH, Myers RT, Sterchi JM. Postmastectomy angiosarcoma. *Am Surg.* 1984;50(10):541–5.
150. Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G. Syndrome de Stewart-Treves (angiosarcome sur lymphœdème): complication rare du lymphœdème. *Presse Med.* 2010;39(12):1305-8.
151. Heitmann C, Ingianni G. Stewart-Treves syndrome: lymphangiosarcoma following mastectomy. *Ann Plast Surg.* 2000;44(1):72-5.
152. Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1342-8.
153. Cui L, Zhang J, Zhang X et al. Angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome) in postmastectomy patients: report of 10 cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11108-15.
154. Salameire D, Templier I, Charles J et al. An "anaplastic" Kaposi's sarcoma mimicking a Stewart-Treves syndrome. A case report and a review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(3):265-8.
155. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol.* 2014;32(5):616-20.
156. Tatnall FM, Mann BS. Non-Hodgkin's lymphoma of the skin associated with chronic limb lymphedema. *Br J Dermatol.* 1985;113(6):751-6.
157. d'Amore ES, Wick MK, Geisinger KR, Frizzera G. Primary malignant lymphoma arising in postmammectomy lymphedema. Another facet of the Stewart-Treves syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(5):456-63.
158. Bartal AH, Pinsky CM. Malignant melanoma appearing in a post-mastectomy lymphedematous arm: a novel association of double primary tumors. *J Surg Oncol.* 1985;30(1):16-8.
159. Pevron N, Dandurand M, Guillot B. Les complications tumorales malignes des lymphœdèmes. *J Mal Vasc.* 1993;18(4):293-8.

160. Ernst MF, Voogd AC, Balder W, Klinkenbijl JH, Roukema JA. Early and late morbidity associated with axillary levels I-III dissection in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2002;79(3):151-5.
161. Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W, Schnurr BE. Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. *J Surg Oncol.* 1992;50(1):47-52.
162. Leidenius M, Leppänen E, Krogerus L, von Smitten K. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg.* 2003;185(2):127-30.
163. Kärki A, Simonen R, Mälkiä E, Selfe J. Impairments, activity limitations and participation restrictions 6 and 12 months after breast cancer operation. *J Rehabil Med.* 2005;37(3):180-8.
164. Reedijk M, Boerner S, Ghazarian D, McCready D. A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery. *Breast.* 2006;15(3):411–3.
165. Tilley A, Thomas-Maclean R, Kwan W. Lymphatic cording or axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Can J Surg.* 2009;52(4):E105-E106.
166. Graven-Nielsen T, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;105(2):156-64.
167. Oskrochi G, Lesaffre E, Oskrochi Y, Shamley D. An Application of the Multivariate Linear Mixed Model to the Analysis of Shoulder Complexity in Breast Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(3). pii: E274. doi: 10.3390/ijerph13030274.
168. Hodges PW, Smeets RJ. Interaction between pain, movement, and physical activity: short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment. *Clin J Pain.* 2015;31(2):97-107.
169. Shamley D, Lascurain-Aguirrebeña I, Oskrochi R, Srinaganathan R. Shoulder morbidity after treatment for breast cancer is bilateral and greater after mastectomy. *Acta Oncol.* 2012;51(8):1045-53.
170. Trč T. Diferenciální diagnostika bolestivých stavů ramenního kloubu. *Postgrad. med.* 2008;10(8):915-17.

171. Shamley DR, Srinanaganathan R, Weatherall R el al. Changes in shoulder muscle size and activity following treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(1):19-27.
172. Soares EW. Anatomical variations of the axilla. *Springerplus.* 2014;3:306. doi: 10.1186/2193-1801-3-306.
173. Kubala O, Prokop J, Jelínek P et al. Anatomicko-chirurgická studie průběhu interkostobrachiálních nervů (ICBN) v axile při exenteraci I. a II. etáže axily u karcinomu prsu a maligního melanomu. *Rozhl Chir.* 2013;92(6):320-9.
174. Warrier S, Hwang S, Koh CE et al. Preservation or division of the intercostobrachial nerve in axillary dissection for breast cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Breast.* 2014;23(4):310-6.
175. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg.* 2003;138(5):482-7.
176. Cunnick GH, Upponi S, Wishart GC. Anatomical variants of the intercostobrachial nerve encountered during axillary dissection. *Breast.* 2001;10(2):160-2.
177. Loukas M, Hullett J, Louis RG Jr, Holdman S, Holdman D. The gross anatomy of the extrathoracic course of the intercostobrachial nerve. *Clin Anat.* 2006;19(2):106-11.
178. Porzionato A, Macchi V, Stecco C, Loukas M, Tubbs RS, De Caro R. Surgical anatomy of the pectoral nerves and the pectoral musculature. *Clin Anat.* 2012;25(5):559-75.
179. Khan A, Chakravorty A, Gui GP. In vivo study of the surgical anatomy of the axilla. *Br J Surg.* 2012;99(6):871-7.
180. Race CM, Saldana MJ. Anatomic course of the medial cutaneous nerves of the arm. *J Hand Surg Am.* 1991;16(1):48-52.
181. Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CS, Nelson BK. Seroma formation following breast cancer surgery. *Breast J.* 2003;9(5):385-8.
182. Hashemi E, Kaviani A, Najafi M, Ebrahimi M, Hooshmand H, Montazeri A. Seroma formation after surgery for breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2004;2:44.
183. Akinci M, Cetin B, Aslan S, Kulacoglu H. Factors affecting seroma formation after mastectomy with full axillary dissection. *Acta Chir Belg.* 2009;109(4):481-3.

184. Sampathraju S, Rodrigues G. Seroma formation after mastectomy: pathogenesis and prevention. *Indian J Surg Oncol.* 2010;1(4):328-33.
185. Bonnema J, Ligtenstein DA, Wiggers T, van Geel AN. The composition of serous fluid after axillary dissection. *Eur J Surg.* 1999;165(1):9-13.
186. Loo WT, Chow LW. Factors predicting seroma formation after mastectomy for Chinese breast cancer patients. *Indian J Cancer.* 2007;44(3):99-103.
187. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(9):711–17.
188. Moskovitz A, Anderson B, Yeung R, Byrd D, Lawton T, Moe R. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg.* 2001;181(5):434-39.
189. Lauridsen MC, Christiansen P, Hessov I. The effect of physiotherapy on shoulder function in patients surgically treated for breast cancer: a randomized study. *Acta Oncol.* 2005;44(5):449–57.
190. Torres Lacomba M, Mayoral Del Moral O, Coperias Zazo JL, Yuste Sánchez MJ, Ferrandez JC, Zapico Goñi A. Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):625-30.
191. Fukushima KF, Carmo LA, Borinelli AC, Ferreira CW. Frequency and associated factors of axillary web syndrome in women who had undergone breast cancer surgery: a transversal and retrospective study. *Springerplus.* 2015;4:112. doi: 10.1186/s40064-015-0889-7.
192. Aydogan F, Belli AK, Baghaki S, Karabulut K, Tahan G, Uras C. Axillary web syndrome after sentinel node biopsy. *Breast Care (Basel).* 2008;3(4):277-8.
193. Wei P, Zhu L, Chen K, Jia W, Hu Y, Su F. Axillary web syndrome following secondary breast-conserving surgery: a case report. *World J Surg Oncol.* 2013;11:8. doi: 10.1186/1477-7819-11-8.
194. Cheville AL, Tchou J. Barriers to rehabilitation following surgery for primary breast cancer. *J Surg Oncol.* 2007;95(5):409-18.
195. Adriaenssens N, De Ridder M, Lievens P et al. Scapula alata in early breast cancer patients enrolled in a randomized clinical trial of post-surgery short-course image-guided radiotherapy. *World J Surg Oncol.* 2012;10:86. doi: 10.1186/1477-7819-10-86.

196. Paim CR, de Paula Lima ED, Fu MR, de Paula LA, Cassali GD. Post lymphadenectomy complications and quality of life among breast cancer patients in Brazil. *Cancer Nurs.* 2008; 31(4):302-9.
197. Meininger AK, Figuerres BF, Goldberg BA. Scapular winging: an update. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(8):453-62.
198. Dylevský I. *Funkční anatomie.* Praha, Czechia: Grada; 2009.
199. Martin RM, Fish DE. Scapular winging: anatomical review, diagnosis, and treatments. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008;1(1):1-11.
200. Oliveira JF, Bezerra T, Ribeiro ACP et al. Incidence and risk factors of winged scapula after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery. *Appl Cancer Res.* 2009;29:69-73.
201. Wiater JM, Flatow EL. Long thoracic nerve injury. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(368):17-27.
202. Sinclair DJ, Perera FA. Allergic reactions: following patent blue dye injection. *Can Med Assoc J.* 1969;101(10):100–1.
203. Woltsche-Kahr I, Komericki P, Kränke B et al. Anaphylactic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(3):313–4.
204. Forschner K, Kleine-Tebbe A, Zuberbier T, Worm M. Type I sensitization towards patent blue as a cause of anaphylaxis. *Allergy.* 2003;58(5):457-8.
205. Wöhrl S, Focke M, Hinterhuber G, Stingl G, Binder M. Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol.* 2004;150(5):1037–8.
206. Baldo BA, Pham NH. *Drug Allergy. Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships.* New York, NY: Springer, 2013.
207. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol.* 2005;14(4):151–4.
208. Mansouri R, Chicken DW, Keshtgar MR. Allergic reactions to patent blue dye. *Surg Oncol.* 2006;15(1):58.
209. Brenet O, Lalourcey L, Queinnec M et al. Hypersensitivity reactions to Patent Blue V in breast cancer surgery: a prospective multicentre study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(1):106-11. doi: 10.1111/aas.12003.

210. Manson AL, Juneja R, Self R, Farquhar-Smith P, Macneill F, Seneviratne SL. Anaphylaxis to Patent Blue V: a case series. *Asia Pac Allergy.* 2012;2(1):86-9. doi: 10.5415/apallergy.2012.2.1.86.
211. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2345-50.
212. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(8):756-61.
213. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M et al. Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg.* 2001;182(4):316-20.
214. van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(10):1140-51.
215. Hessman CJ, Naik AM, Kearney NM et al. Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer. *Arch Surg.* 2011;146(9):1035-40.
216. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(8):654–9.
217. Park J, Fey JV, Naik AM, Borgen PI, Van Zee KJ, Cody HS 3rd. A declining rate of completion axillary dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate nomogram. *Ann Surg.* 2007;245(3):462-8.
218. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg.* 2005;190(4):543-50.
219. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg.* 2008;95(3):302-9.
220. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2008;8:66. doi: 10.1186/1471-2407-8-66.

221. Coufal O, Pavlík T, Fabian P et al. Predicting non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a Czech population? *Pathol Oncol Res.* 2009;15(4):733-40.
222. Chen K, Zhu L, Jia W et al. Validation and comparison of models to predict non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Cancer Sci.* 2012;103(2):274-81.
223. Koca B, Kuru B, Ozen N, Yoruker S, Bek Y. A breast cancer nomogram for prediction of non-sentinel node metastasis - validation of fourteen existing models. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(3):1481-8.
224. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305.
225. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(3):426-32.
226. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-75.
227. Assi H, Sbaity E, Abdelsalam M, Shamseddine A. Controversial indications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:405949. doi: 10.1155/2015/405949.
228. Morrow M. Rethinking the Local Therapy of Breast Cancer: Integration of Biology and Anatomy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3168-73.
229. Giuliano AE, Ballman K, McCall L et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-20.
230. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a

randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.

231. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8.
232. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609-18.
233. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-61.
234. van Roozendaal LM, de Wilt JH, van Dalen T et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). *BMC Cancer.* 2015;15:610. doi: 10.1186/s12885-015-1613-2.
235. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: sentinel node versus observation after axillary UltraSouND). *Breast.* 2012;21(5):678–81.
236. Reimer T, Hartmann S, Stachs A, Gerber B. Local treatment of the axilla in early breast cancer: concepts from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-04 to the planned intergroup sentinel mamma trial. *Breast Care (Basel).* 2014;9(2):87-95.
237. Coufal O, Selingerová I, Vrtělová P et al. A simple model to assess the probability of invasion in ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by needle biopsy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:480840. doi: 10.1155/2014/480840.
238. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2000;88(3):608-14.
239. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(4):748-52.

240. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg.* 2002;183(1):23-7.
241. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P et al. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(7):705-10.
242. Temple LK, Baron R, Cody HS 3rd et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(7):654-62.
243. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(8):745-53.
244. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(6):546-53.
245. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(4):648-52.
246. Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(11):1018-24.
247. Rietman JS, Geertzen JH, Hoekstra HJ et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(2):148-52.
248. Barranger E, Dubernard G, Fleurence J, Antoine M, Darai E, Uzan S. Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Surg Oncol.* 2005;92(1):17-22.
249. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4312-21.
250. Rönkä R, von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast.* 2005;14(1):28-36.

251. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609.
252. Langer I, Guller U, Berclaz G et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg.* 2007;245(3):452-61.
253. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3657-63.
254. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast.* 2008;17(2):138-47.
255. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(5):508-13.
256. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5213-9.
257. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5220-6.
258. Gill G; SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):266-75.
259. Smith MJ, Gill PG, Wetzig N et al. Comparing patients' and clinicians' assessment of outcomes in a randomised trial of sentinel node biopsy for breast cancer (the RACS SNAC trial). *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(1):99-109.

260. Helms G, Kühn T, Moser L, Remmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection--data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(7):696-701.
261. Kootstra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman JS et al. A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2384-94.
262. Ashikaga T, Krag DN, Land SR et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol.* 2010;102(2):111-8.
263. Kootstra JJ, Dijkstra PU, Rietman H et al. A longitudinal study of shoulder and arm morbidity in breast cancer survivors 7 years after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(1):125-34.
264. Sagen A, Kaaresen R, Sandvik L, Thune I, Risberg MA. Upper limb physical function and adverse effects after breast cancer surgery: a prospective 2.5-year follow-up study and preoperative measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):875-81.
265. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1996-2005.
266. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol.* 2005;3(4):208-17.
267. Gerber LH. A review of measures of lymphedema. *Cancer.* 1998;83(12 Suppl American):2803-4.
268. Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ, Worrell TW. Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Phys Ther.* 2003;83(2):134-45.
269. Megens AM, Harris SR, Kim-Sing C, McKenzie DC. Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(12):1639-44.
270. Casley-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology.* 1994;27(2):56-70.

271. Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86(2):205-14.
272. Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(3):221-6.
273. Cornish BH, Chapman M, Hirst C et al. Early diagnosis of lymphedema using multiple frequency bioimpedance. *Lymphology.* 2001;34(1):2-11.
274. Warren AG, Janz BA, Slavin SA, Borud LJ. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2007;58(5):541-3.
275. Smoot BJ, Wong JF, Dodd MJ. Comparison of diagnostic accuracy of clinical measures of breast cancer-related lymphedema: area under the curve. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(4):603-10.
276. Czerniec SA, Ward LC, Refshauge KM et al. Assessment of breast cancer-related arm lymphedema--comparison of physical measurement methods and self-report. *Cancer Invest.* 2010;28(1):54-62.
277. Czerniec SA, Ward LC, Meerkin JD, Kilbreath SL. Assessment of segmental arm soft tissue composition in breast cancer-related lymphedema: a pilot study using dual energy X-ray absorptiometry and bioimpedance spectroscopy. *Lymphat Res Biol.* 2015;13(1):33-9.
278. Ramos SM, O'Donnell LS, Knight G. Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. *Am J Surg.* 1999;178(4):311-5.
279. Pain SJ, Purushotham AD. Lymphoedema following surgery for breast cancer. *Br J Surg.* 2000;87(9):1128-41.
280. Ridner SH, Montgomery LD, Hepworth JT, Stewart BR, Armer JM. Comparison of upper limb volume measurement techniques and arm symptoms between healthy volunteers and individuals with known lymphedema. *Lymphology.* 2007;40(1):35-46.
281. Armer JM, Radina ME, Porock D, Culbertson SD. Predicting breast cancer-related lymphedema using self-reported symptoms. *Nurs Res.* 2003;52(6):370-9.
282. Rockson SG, Miller LT, Senie R et al. American Cancer Society Lymphedema Workshop. Workgroup III: Diagnosis and management of lymphedema. *Cancer.* 1998;83(12 Suppl American):2882-5.

283. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer.* 2001;92(6):1368-77.
284. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1959-72.
285. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):341-50.
286. Vieira RA, da Costa AM, de Souza JL et al. Risk factors for arm lymphedema in a cohort of breast cancer patients followed up for 10 years. *Breast Care (Basel).* 2016;11(1):45-50.
287. Graham P, Jagavkar R, Browne L, Millar E. Supraclavicular radiotherapy must be limited laterally by the coracoid to avoid significant adjuvant breast nodal radiotherapy lymphoedema risk. *Australas Radiol.* 2006;50(6):578-82.
288. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg.* 2004;187(1):69-72.
289. Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(3):337-47.
290. Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J et al. Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2014;16(4):414.
291. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J.* 2010;16(1):48-54.
292. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer.* 2011;19(6):853-7.
293. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3726-33.
294. Imayama I, Alfano CM, Neuhouser ML et al. Weight, inflammation, cancer-related symptoms and health related quality of life among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(1):159-76.

295. Földi E, Földi M. Lymfostatické nemoci. In: Földi M, Földi E (eds.). *Lymfologie.* 7th ed. Praha: Grada; 2014:189-280.
296. Baumeister RG, Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: what is proved? *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(1):64-74.
297. Aboul-Enein A, Eshmawy I, Arafa S, Abboud A. The role of lymphovenous communication in the development of postmastectomy lymphedema. *Surgery.* 1984;95(5):562-6.
298. Pain SJ, Barber RW, Solanki CK et al. Short-term effects of axillary lymph node clearance surgery on lymphatic physiology of the arm in breast cancer. *J Appl Physiol.* 2005;99(6):2345-51.
299. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone. *N Engl J Med.* 1993;329(16):1158-63.
300. Yue T, Zhuang D, Zhou P et al. A prospective study to assess the feasibility of axillary reverse mapping and evaluate its effect on preventing lymphedema in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(4):301-6.
301. Han C, Yang B, Zuo WS, Zheng G, Yang L, Zheng MZ. The feasibility and oncological safety of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2016;11(2):e0150285. doi: 10.1371/journal.pone.0150285.
302. Bedrosian I, Babiera GV, Mittendorf EA et al. A phase I study to assess the feasibility and oncologic safety of axillary reverse mapping in breast cancer patients. *Cancer.* 2010;116(11):2543-8.
303. Pavlista D, Eliska O. Relationship between the lymphatic drainage of the breast and the upper extremity: a postmortem study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3410-5.
304. Boccardo F, Casabona F, De Cian F et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(3):703-8.
305. Langer I, Kocher T, Guller U et al. Long-term outcomes of breast cancer patients after endoscopic axillary lymph node dissection: a prospective analysis of 52 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(1):85-91.
306. Uras C, Aytac E, Aydogan F. Videoendoscopic single-port axillary dissection. *J Minim Access Surg.* 2011;7(4):246-8.

307. de Wilde RL, Schmidt EH, Hesseling M, Mildner R, Frank V, Tenger M. Comparison of classic and endoscopic lymphadenectomy for staging breast cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10(1):75-9.
308. Yamashita K, Shimizu K. Endoscopic video-assisted breast surgery: procedures and short-term results. *J Nippon Med Sch.* 2006;73(4):193-202.
309. Luo C, Guo W, Yang J et al. Comparison of mastoscopic and conventional axillary lymph node dissection in breast cancer: long-term results from a randomized, multicenter trial. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(12):1153-61.
310. Hussein O, El-Nahhas W, El-Saed A, Denewer A. Video-assisted axillary surgery for cancer: non-randomized comparison with conventional techniques. *Breast.* 2007;16(5):513-9.
311. Tsangaris TN, Trad K, Brody FJ, Jacobs LK, Tsangaris NT, Sackier JM. Endoscopic axillary exploration and sentinel lymphadenectomy. *Surg Endosc.* 1999;13(1):43-7.
312. Kühn T, Santjohanser C, Koretz K, Böhm W, Kreienberg R. Axilloscopy and endoscopic sentinel node detection in breast cancer patients. *Surg Endosc.* 2000;14(6):573-7.
313. Aponte-Rueda ME, Saade Cárdenas RA, Saade Aure MJ. Endoscopic axillary dissection: a systematic review of the literature. *Breast.* 2009;18(3):150-8.
314. Vítová, V, Vítová H, Hrubá D. Péče o komplikovaný lymfedém provázející specifické malignity žen – vybrané kazuistiky. *Interní Med.* 2011; 13(5):214–8.
315. Chang DW. Lymphaticovenular bypass for lymphedema management in breast cancer patients: a prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(3):752-8.
316. Damstra RJ, Voesten HG, van Schelven WD, van der Lei B. Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema: a prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer related lymphedema and a critical review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(2):199–206.
317. Yamamoto Y, Horiuchi K, Sasaki S et al. Follow-up study of upper limb lymphedema patients treated by microsurgical lymphaticovenous implantation (MLVI) combined with compression therapy. *Microsurgery.* 2003;23(1):21-6.
318. Lin CH, Ali R, Chen SC et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(4):1265-75.

319. Gharb BB, Rampazzo A, Spanio di Spilimbergo S, Xu ES, Chung KP, Chen HC. Vascularized lymph node transfer based on the hilar perforators improves the outcome in upper limb lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2011;67(6):589-93.
320. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg.* 2006;243(3):313-5.
321. Damstra RJ, Voesten HG, Klinkert P, Brorson H. Circumferential suction-assisted lipectomy for lymphoedema after surgery for breast cancer. *Br J Surg.* 2009;96(8):859-64.
322. Schaverien MV, Munro KJ, Baker PA, Munnoch DA. Liposuction for chronic lymphoedema of the upper limb: 5 years of experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(7):935-42.
323. Cormier JN, Rourke L, Crosby M, Chang D, Armer J. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):642-51.
324. Salgado CJ, Sassu P, Gharb BB, Spanio di Spilimbergo S, Mardini S, Chen HC. Radical reduction of upper extremity lymphedema with preservation of perforators. *Ann Plast Surg.* 2009;63(3):302-6.
325. van der Walt JC, Perks TJ, Zeeman BJ, Bruce-Chwatt AJ, Graewe FR. Modified Charles procedure using negative pressure dressings for primary lymphedema: a functional assessment. *Ann Plast Surg.* 2009;62(6):669-75.
326. Barinka L. Our experience with the treatment of lymphoedema of the lower limb. *Acta Chir. Plast.* 1967;9:218.
327. Tiwari P, Coriddi M, Salani R, Povoski SP. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options. *World J Surg Oncol.* 2013;11:237. doi: 10.1186/1477-7819-11-237.
328. Baker A, Kim H, Semple JL et al. Experimental assessment of pro-lymphangiogenic growth factors in the treatment of post-surgical lymphedema following lymphadenectomy. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R70.
329. Visuri MT, Honkonen KM, Hartiala P et al. VEGF-C and VEGF-C156S in the pro-lymphangiogenic growth factor therapy of lymphedema: a large animal study. *Angiogenesis.* 2015;18(3):313-26.

330. Yan A, Avraham T, Zampell JC, Haviv YS, Weitman E, Mehrara BJ. Adipose-derived stem cells promote lymphangiogenesis in response to VEGF-C stimulation or TGF-β1 inhibition. *Future Oncol.* 2011;7(12):1457-73.
331. Kanapathy M, Kalaskar D, Mosahebi A, Seifalian AM. Development of a tissue-engineered lymphatic graft using nanocomposite polymer for the treatment of secondary lymphedema. *Artif Organs.* 2016;40(3):E1-11. doi: 10.1111/aor.12604.
332. Shimizu Y, Shibata R, Shintani S, Ishii M, Murohara T. Therapeutic lymphangiogenesis with implantation of adipose-derived regenerative cells. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(4):e000877. doi: 10.1161/JAHA.112.000877.
333. Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. Shoulder movement after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study of postoperative physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;75(1):35-50.
334. Gomide LB, Matheus JP, Candido dos Reis FJ. Morbidity after breast cancer treatment and physiotherapeutic performance. *Int J Clin Pract.* 2007;61(6):972-82.
335. Beurskens CH, van Uden CJ, Strobbe LJ, Oostendorp RA, Wobbes T. The efficacy of physiotherapy upon shoulder function following axillary dissection in breast cancer, a randomized controlled study. *BMC Cancer.* 2007;7:166.
336. Lauridsen MC, Christiansen P, Hessov I. The effect of physiotherapy on shoulder function in patients surgically treated for breast cancer: a randomized study. *Acta Oncol.* 2005;44(5):449–57.
337. Dylevský I. *Kineziologie - Základy strukturální kineziologie.* Praha, Czechia: Triton; 2009.
338. Massey RL, Kim HK, Abdi S. Brief review: chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy (CIPPN): current status and future directions. *Can J Anaesth.* 2014;61(8):754-62.
339. Hoffman GW, Elliott LF. The anatomy of the pectoral nerves and its significance to the general and plastic surgeon. *Ann Surg.* 1987;205(5):504-7.
340. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1999; 230(2):194–201.
341. Freitas-Júnior R, Oliveira EL, Pereira RJ et al. Modified radical mastectomy sparing one or both pectoral muscles in the treatment of breast cancer: intra and postoperative complications. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(3):130-4.

342. Streit JJ, Lenarz CJ, Shishani Y et al. Pectoralis major tendon transfer for the treatment of scapular winging due to long thoracic nerve palsy. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012;21(5):685-90.
343. Galano GJ, Bigliani LU, Ahmad CS, Levine WN. Surgical treatment of winged scapula. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(3):652-60.
344. Perlmutter GS, Leffert RD. Results of transfer of the pectoralis major tendon to treat paralysis of the serratus anterior muscle. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(3):377-84.
345. Novak CB, Mackinnon SE. Surgical treatment of a long thoracic nerve palsy. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1643-5.
346. Tomaino MM. Neurophysiologic and clinical outcome following medial pectoral to long thoracic nerve transfer for scapular winging: a case report. *Microsurgery.* 2002;22(6):254-7.
347. Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira M, Inguenault C, Poulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg.* 2010;97(11):1659-65.
348. Taira N, Shimozuma K, Ohsumi S et al. Impact of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary dissection on sensory change and health-related quality of life 2 years after breast cancer surgery. *Breast Cancer.* 2014;21(2):183-90.
349. Freeman SR, Washington SJ, Pritchard T, Barr L, Baildam AD, Bundred NJ. Long term results of a randomised prospective study of preservation of the intercostobrachial nerve. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(3):213-5.
350. Wernicke AG, Shamis M, Sidhu KK et al. Complication rates in patients with negative axillary nodes 10 years after local breast radiotherapy after either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(1):12-9.
351. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T et al. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(4):197-206.
352. Kakos GS, James AG. The use of cautery in “bloodless” radical mastectomy. *Cancer.* 1970;26(3):666-8.
353. Porter KA, O'Connor S, Rimm E, Lopez M. Electrocautery as a factor in seroma formation following mastectomy. *Am J Surg.* 1998;176(1):8-11.
354. Galatius H, Okholm M, Hoffmann J. Mastectomy using ultrasonic dissection: effect on seroma formation. *Breast.* 2003;12(5):338-41.

355. He Q, Zhuang D, Zheng L et al. Harmonic focus versus electrocautery in axillary lymph node dissection for breast cancer: a randomized clinical study. *Clin Breast Cancer.* 2012;12(6):454-8.
356. Kerin MJ, O'Hanlon DM, Kenny P, Kent PJ, Given HF. Argon-enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy. *Eur J Surg Oncol.* 1996; 22(6):571-3.
357. Wyman A, Rogers K. Randomized trial of laser scalpel for modified radical mastectomy. *Br J Surg.* 1993;80(7):871-3.
358. Ouldamer L, Caille A, Giraudeau B, Body G. Quilting suture of mastectomy dead space compared with conventional closure with drain. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4233-40.
359. ten Wolde B, van den Wildenberg FJ, Keemers-Gels ME, Polat F, Strobbe LJ. Quilting prevents seroma formation following breast cancer surgery: closing the dead space by quilting prevents seroma following axillary lymph node dissection and mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):802-7.
360. Carless PA, Henry DA. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *Br J Surg.* 2006;93(7):810-9.
361. Cipolla C, Fricano S, Vieni S et al. Does the use of fibrin glue prevent seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer? A prospective randomized trial in 159 patients. *J Surg Oncol.* 2010;101(7):600-3.
362. Barwell J, Campbell L, Watkins RM, Teasdale C. How long should suction drains stay in after breast surgery with axillary dissection? *Ann R Coll Surg Engl.* 1997;79(6):435-7.
363. O'Hea BJ, Ho MN, Petrek JA. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *Am J Surg.* 1999;177(6):450-3.
364. Carcoforo P, Soliani G, Maestroni U et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Surg.* 2003;196(3):365-9.
365. van Bemmel AJ, van de Velde CJ, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(10):829-35.

366. Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembenek A. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol.* 2006;93(2):109-19.
367. Ng D, Trivedi PM, Sharma AK, Banerjee D. Current use of antibiotic prophylaxis in breast surgery: a nationwide survey. *Breast.* 2007;16(1):68-72.
368. Eroglu A, Karasoy D, Kurt H, Baskan S. National practice in antibiotic prophylaxis in breast cancer surgery. *J Clin Med Res.* 2014;6(1):30-5.
369. Kataria K, Bagdia A, Srivastava A. Are breast surgical operations clean or clean contaminated? *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 3):1360-2. doi: 10.1007/s12262-015-1252-5.
370. Jones DJ, Bunn F, Bell-Syer SV. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD005360. doi: 10.1002/14651858.CD005360.pub4.
371. Tejirian T, DiFronzo LA, Haigh PI. Antibiotic prophylaxis for preventing wound infection after breast surgery: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Surg.* 2006;203(5):729-34.
372. Bold RJ, Mansfield PF, Berger DH et al. Prospective, randomized, double-blind study of prophylactic antibiotics in axillary lymph node dissection. *Am J Surg.* 1998;176(3):239-43.
373. O'Connell RL, Rusby JE. Efficacy of prophylactic antibiotic administration for breast cancer surgery in overweight or obese patients: research highlight. *Gland Surg.* 2013;2(2):107-9.

6 Seznam zkratek

ALND	Axillary Lymph Node Dissection
ARM	Axillary Reverse Mapping
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
DFS	Disease Free Survival
FNR	False Negative Rate
CHT	chemoterapie
ICBN	Intercostobrachial Nerve
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
MCNA	Medial Cutaneous Nerve of the Arm
OS	Overall Survival
OR	Odds Ratio
RT	radioterapie
SLN	Sentinel Lymph Node
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy

7 Seznam obrázků

Obr. 1. Lymfatický odtok z prsu (zjednodušeno): lymfatické cévy směřují do zevního horního kvadrantu, sentinelová uzlina (jedna nebo několik uzlin), další, nesentinelové uzliny vyšších řádů [56]…...……14

Obr. 2. Levá axila (I. a II. etáž) po odstranění tukového tělesa s lymfatickými uzlinami; šipkami označen zachovaný II. interkostobrachiální nerv, n. thoracicus longus, torakodorzální svazek a v. axillaris…...……..…….19

Obr. 3. Chirurgické etáže axily dle vztahu k m. pectoralis minor; červeně zaznačen standardní rozsah axilární disekce (I. a II. etáž) [100]..……...……20

Obr. 4. Kombinovaná metoda detekce sentinelové uzliny pomocí vitálního barvení (intradermální aplikace patentní modři) a lymfoscintigrafie (projekce peaku radioaktivity na scintigrafické gama kameře zakreslena dermografickou značkou, tj. křížkem a posléze ověřena ruční gama sondou)……...……..21

Obr. 5. Peroperační nález modře zbarvené sentinelové uzliny s nabarveným aferentním kolektorem, gama sondou současně detekován peak aktivity……...……...22

Obr. 6. Lymfedém celé levé horní končetiny (2. stadium) 1,5 roku po radikální modifikované mastektomii…….……...……...24

Obr. 7. Lymfedém levé horní končetiny s maximem postižení v oblasti ruky a předloktí (2. stadium) 2 roky po parciální mastektomii s disekcí axily…...……25

Obr. 8. Porucha abdukce levé paže v rameni nad horizontálu 1,5 roku po radikální modifikované mastektomii……...……27

Obr. 9. Retence (serom) pod kožními laloky po předchozí extrakci drenáže 5 týdnů od radikální modifikované mastektomie...……...……28

Obr. 10. Drenáž seromu 4 týdny po radikální modifikované mastektomii…..……...….29

Obr. 11. Aseptická lymfangoitida (tětivovitý pruh v axile přecházející na paži a omezující její abdukci) a ranný infekt 3 týdny po parciální mastektomii se sentinelovou biopsií…...30

Obr. 12. Vyšetření obvodu paže a předloktí 10 cm nad a pod mediálním epikondylem humeru pomocí flexibilního měřidla…….……...37

Obr. 13. Vyšetření rozsahu abdukce paže v rameni pomocí goniometru…….38

Obr. 14. Vyšetření rozsahu abdukce paže v rameni se zátěží 3 kg pomocí goniometru…..38

Obr. 15. Vyšetření taktilního čití ve středu mediální plochy paže pomocí doteku tampónem…….……39

Obr. 16. Vyšetření nocicepce ve středu mediální plochy paže pomocí doteku jehlou…….……...40

Obr. 17. Dotazník subjektivního hodnocení symptomů na paži……...…….……..41

8 Seznam tabulek

Tab. 1. Základní popisné charakteristiky souborů pacientek, základního onemocnění a absolvované léčby v prospektivní a retrospektivní studii……43

Tab. 2. Srovnání výskytu časných pooperačních komplikací a délky hospitalizace u pacientek bez reoperace mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní studii……43

Tab. 3. Rozdíly obvodů paže a předloktí 6 a 12 měsíců od operace mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní studii (srovnání se vstupními hodnotami)……..44

Tab. 4. Rozdíly abdukce paže v rameni a abdukce paže se zátěží 3 kg 6 a 12 měsíců od operace mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní studii (srovnání se vstupními hodnotami)……45

Tab. 5. Srovnání neurosenzorických poruch v axile a na paži 6 a 12 měsíců od operace mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní studii……46

Tab. 6. Četnost subjektivních obtíží na paži u skupin se SLNB a ALND 12 měsíců od operace v prospektivní studii a 60 měsíců od operace v jiné, retrospektivně hodnocené, skupině pacientek léčených podle stejných zásad……47

Tab. 7. Orientační srovnání četnosti subjektivních obtíží na paži ve skupinách se SLNB a ALND mezi prospektivní (12 měsíců od operace) a retrospektivní (60 měsíců od operace) studií……47

Tab. 8. Srovnání frekvence následného návratu do práce u původně zaměstnaných žen v produktivním věku mezi skupinami se SLNB a ALND v prospektivní (12 měsíců od operace) a retrospektivní (60 měsíců od operace) studii……..……..48

9 Seznam grafů

Graf 1. Časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) pro invazivní karcinom prsu v populaci České republiky [4]…..…….10

Graf 2. Časový vývoj procentuálního zastoupení jednotlivých klinických stadií invazivního karcinomu prsu v čase [4]……...….11

10 Seznam odborných publikací autora

Publikace v recenzovaných časopisech s IF:

Coufal O, Pavlík T, Fabian P, Bori R, Boross G, Sejben I, Maráz R, Koca J, Krejčí E, Horáková I, Foltinová V, **Vrtělová P**, Chrenko V, Eliza Tekle W, Rajtár M, Svébis M, Fait V, Cserni G. Predicting non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a Czech population? *Pathol Oncol Res.* 2009;15(4):733-40. doi: 10.1007/s12253-009-9177-6. **IF: 1,152 (2009)**

Coufal O, Selingerová I, **Vrtělová P,** Krsička P, Gabrielová L, Fabian P, Stískalová K, Schneiderová M, Poprach A, Justan I. A simple model to assess the probability of invasion in ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by needle biopsy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:480840. doi: 10.1155/2014/480840. **IF: 1,579 (2014)**

Publikace v recenzovaných časopisech bez IF:

Coufal O, Fait V, Foltinová V, **Vrtělová P**, Gabrielová L, Chrenko V. Chirurgická léčba karcinomu prsu v MOÚ. *Rozhl Chir.* 2007;86(10):540-7.

Vrtělová P, Coufal O, Pavlík T, Bažout M, Fait V. Viditelnost na ultrasonografii jako nejsilnější prediktor invazivity u duktálních karcinomů in situ v retrospektivní studii. *Klin Onkol.* 2009;22(6):278-83.

Vrtělová P, Coufal O, Fait V, Chrenko V. Přesnost předoperačního stanovení velikosti invazivního mamárního karcinomu ultrasonografií a mamografií. *Rozhl Chir.* 2010;89(10):599–603.

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

Coufal O, Vrtělová P, Krsička P. Operace mízních uzlin u karcinomů prsu. Současný pohled. *Postgrad. med.* 2012;14(4):376-83.

Zapletal O, Coufal O, Selingerová I, Krsička P, **Vrtělová P**. Počet odebíraných axilárních sentinelových uzlin a jeho vliv na diagnostickou přesnost sentinelové biopsie u karcinomu prsu. *Rozhl Chir.* 2013;92(1):21-6.

Coufal O, Zapletal O, **Vrtělová P**, Vašina J, Řehák Z. Neúspěšná lymfoscintigrafie před sentinelovou biopsií u karcinomu prsu, možné příčiny a důsledky pro chirurgický výkon – analýza výsledků 3014 vyšetření. *Rozhl Chir.* 2015;94(3):126-30.

Práce uveřejněná formou přednášky na významné mezinárodní konferenci:

Vrtělová P, Coufal O, Krsička P, Selingerová I. Complication rates following either sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in early breast cancer. In: *20th Annual Conference of the European Society of Surgery, Naples, 9. – 11. 6. 2016*. Naples, Italy; 2016.

Abstrakta přednášek v českých a zahraničních časopisech a sbornících:

Vrtělová P, Coufal O, Hýža P. Klasické a onkoplastické parciální mastektomie. In: *Edukační sborník XXXII. Brněnské onkologické dny a XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 17. – 19. 4. 2008.* Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2008:250-2.

Fait V, Chrenko V, Coufal O, **Vrtělová P**, Foltinová V, Gabrielová L. Sentinel node biopsy in breast cancer, experience in 1200 patients. In: Ryska M, ed.: *1st Central European Congress of Surgery, Prague, 23. – 26. 4. 2008.* Eur Surg. 2008; 40(Suppl. 223):12(A31).

Coufal O, Hýža P, Fait V, **Vrtělová P**, Gabrielová L, Chrenko V. Onkoplastická chirurgie v léčbě karcinomu prsu. In: *13. Celoštátna pracovná konferencia SEKCAMA s medzinárodnou účasťou, Bratislava, 24. – 25. 5. 2008* [CD-ROM]. Bratislava, Slovakia: 2008.

Bažout M, Coufal O, **Vrtělová P**, Gabrielová L, Fait V, Chrenko V. DCIS – chirurgické postupy a jejich význam pro diagnostiku invazivních mamárních karcinomů. In: *Edukační sborník XXXIII. Brněnské onkologické dny a XXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky s mezinárodní účastí, Brno, 16. – 18. 4. 2009*. Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2009:342.

Coufal O, Fabian P, Pavlík T, Foltinová V, **Vrtělová P**, Chrenko V, Fait V, Cserni G. Vynechání axilární disekce u pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou. In: Abrahámová J, ed. *Vybrané otázky onkologie XIII – 17. onkologicko-urologické sympozium a 13. mammologické sympozium, Praha, 18. – 20. 11. 2009.* Praha, Czechia: Galén; 2009:192-6.

Vrtělová P, Coufal O, Fait V. Přesnost předoperačního stanovení velikosti invazivního mamárního karcinomu ultrasonografií a mamografií. In: Abrahámová J, ed. *Vybrané otázky onkologie XIV – 18. onkologicko-urologické sympozium a 14. mammologické sympozium, Praha, 24. – 26. 11. 2016.* Praha, Czechia: Galén; 2010:117-8.

Fait V, Coufal O, **Vrtělová P**, Chrenko V. Karcinom v centrálním segmentu prsu. In: *Edukační sborník: XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 22. – 24. 4. 2010.* Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2010:45-7.

Coufal O, Fait V, **Vrtělová P**. Možnosti eliminace příliš radikálních chirurgických zákroků na spádových mízních uzlinách u pacientek s mamárními kracinomy. In: *Edukační sborník: XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 22. – 24. 4. 2010.* Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2010:49-51.

Vrtělová P, Coufal O, Pavlík T. Indikace biopsie sentinelové uzliny u duktálního karcinomu in situ prsu. In: *XI. dni mladých chirurgov Prof. MUDr. Stanislava Čárskeho, Dr.Sc., Bratislava, 9. – 11. 6. 2011.* Slovenská chirurgia. 2011;8(Suppl):19.

Vrtělová P, Coufal O, Fait V. Spektrum chirurgických výkonů u nádorů prsu. In: *Edukační sborník XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 21. – 23. 4. 2011*. Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2011:82-3.

Vrtělová P, Coufal O, Fait V. Srovnání pooperační morbidity u výkonů na regionálních mízních uzlinách u pacientek s karcinomem prsu. In: *Edukační sborník XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 21. – 23. 4. 2011*. Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2011:85-6.

Coufal O, **Vrtělová P**, Gabrielová L, Fait V. Chirurgická léčba karcinomu prsu v MOÚ – kam jsme se posunuli za posledních 10 let? In: *Edukační sborník XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 21. – 23. 4. 2011*. Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2011:80-1.

Fait V, Coufal O, **Vrtělová P**, Chrenko V. Primární disekce axily u karcinomu prsu. In: *Edukační sborník XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro nelékařské*

zdravotnické pracovníky, Brno, 21. – 23. 4. 2011. Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2011:86-7.

Coufal O, Fait V, **Vrtělová P**. Kontroverzní otázky v chirurgické léčbě karcinomu prsu. In: *Edukační sborník XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 21. – 23. 4. 2011*. Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2011:89-91.

Vrtělová P, Coufal O, Selingerová I. Sentinelová biopsie u mamárních intraduktálních karcinomů. In: *Edukační sborník XXXVI. Brněnské onkologické dny a XXVI. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 19. – 21. 4. 2012.* Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2012:92-3.

Vrtělová P, Coufal O, Fait V. Nežádoucí účinky axilárních operací – předběžné výsledky prospektivní studie. In: *17. celoštátna pracovna konferencia s medzinárodnou účasťou SEKCAMA, Bratislava, 17. – 18. 5. 2012* [CD-ROM]. Bratislava, Slovakia: 2012.

Krsička P, **Vrtělová P**, Coufal O. Sekundární lymfedém v mamární chirurgii – stále aktuální problém. In: *Sborník abstrakt XXXVII. Brněnské onkologické dny a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 18. – 19. 4. 2013.* Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2013:55.

Coufal O, Zapletal O, Palácová M, Krsička P, Gabrielová L, **Vrtělová P**, Fait V. Operace karcinomů prsu po neoadjuvantní chemoterapii – MOÚ 2013, přehled. In: *Edukační sborník XXXVIII. Brněnské onkologické dny a XXVIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 24. – 25. 4. 2014.* Brno, Czechia: Masarykův onkologický ústav; 2014:49.

Vrtělová P, Coufal O, Selingerová I, Krsička P. Závěry studie nežádoucích následků operací mízních uzlin pro karcinom prsu v MOÚ. In: *Sborník abstrakt XXXIX. Brněnské onkologické dny a XXIX. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 8. – 10. 4. 2016.* Klin Onkol. 2015;28(Suppl. 1):S72.

Krsička P, Fait V, Gabrielová L, **Vrtělová P**, Zapletal O, Fabian P, Schneiderová M, Chrenko V. Postavení biopsie sentinelové uzliny v léčbě karcinomu prsu po neoadjuvantní chemoterapii. In: *Sborník abstrakt XL. Brněnské onkologické dny a XXX. Konference pro*

nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 27. – 29. 4. 2016. Klin Onkol. 2016;29(Suppl 2):2S69.

Kapitola v odborné monografii:

Coufal O, Vorlíčková H, **Vrtělová P**. Chirurgická léčba zhoubných nádorů. In: Vorlíček J, Abrahámová J, Vorlíčková H, eds. *Klinická onkologie pro sestry*. 2nd ed. Praha, Czechia: Grada; 2012:82-98.

11 Souhrn poznatků disertační práce

Z výsledků dosažených v naší studii lze vyvodit závěry, že:

- oba typy výkonů na spádových lymfatických uzlinách u karcinomu prsu, tj. SLNB i ALND, jsou i v době současných operačních technik a moderních rehabilitačních přístupů zatíženy řadou klinicky signifikantních nežádoucích účinků, a to jak v časném pooperačním období, tak dlouhodobě;
- nežádoucí účinky jsou závažnější po ALND ve srovnání se SLNB (z krátkodobých tvorba seromu a bolesti, z dlouhodobých zejména lymfedém a neurosenzitivní poruchy);
- některé následky závisí na chirurgické technice (zachovávání nervů);
- interkostobrachiální nerv je vhodné zachovat, je-li to technicky možné;
- je žádoucí dlouhodobá monitorace pacientů po obou typech axilárních operací s ohledem na výskyt nežádoucích účinků a možnost včasné intervence (zejména u lymfedému a poruch hybnosti paže); vhodná by byla standardizace diagnostických metod v praxi;
- vedle objektivního měření je nutné věnovat pozornost i subjektivním symptomům vnímaným pacientem;
- dosažené výsledky podporují výzkum léčebných metod, které by u karcinomu prsu umožnily eliminaci chirurgických výkonů v axile při zachování či zlepšování celkové léčebné účinnosti.

Vrtělová P, Coufal O, Krsička P, Selingerová I. Complication rates following either sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in early breast cancer. In: *20th Annual Conference of the European Society of Surgery, Naples, 9. – 11. 6. 2016*. Naples, Italy; 2016.

Coufal O, Selingerová I, **Vrtělová P**, Krsička P, Gabrielová L, Fabian P, Stískalová K, Schneiderová M, Poprach A, Justan I. A simple model to assess the probability of invasion in ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by needle biopsy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:480840. **IF: 1,579 (2014)**

Coufal O, Pavlík T, Fabian P, Bori R, Boross G, Sejben I, Maráz R, Koca J, Krejčí E, Horáková I, Foltinová V,**Vrtělová P**, Chrenko V, Eliza Tekle W, Rajtár M, Svébis M,

Fait V, Cserni G. Predicting non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a Czech population? *Pathol Oncol Res.* 2009;15(4):733-40. **IF: 1,152 (2009)**

MUDr. Pavína Vrtělová ….....

Podpis studenta

doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D. ….....

Podpis školitele