

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LEKÁRSKYCH VIED



## **DIPLOMOVÁ PRÁCA**

### **Serom ako následná komplikácia po operáciách karcinómov prsníka**

**Kristína Krupová**

**Vedúci diplomovej práce: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.**

**Konzultant: MUDr. Petr Motyčka, Ph.D.**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2020**

## **Podakovanie**

*Touto cestou by som chcela veľmi pekne poďakovať PhDr. Zdeňke Kudláčkovej, PhD. a MUDr. Petrovi Motyčkovi, PhD. za odborné vedenie, ochotu, ústretovosť, cenné rady a čas, ktorý mi poskytli pri spracovávaní tejto diplomovej práce. Ďalej by som chcela poďakovať pánovi doc. RNDr. Petrovi Klemmerovi, CSc. za pomoc pri spracovávaní štatistických dát. V neposlednom rade veľké poďakovanie patrí mojej rodine a priateľom za podporu a pomoc v priebehu celého môjho štúdia.*

„Čestne prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra, dáta, myšlienky a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové

Kristína Krupová

# OBSAH

<b>ABSTRAKT.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>1. ÚVOD.....</b>	<b>10</b>
<b>2. ZADANIE-CIEĽ PRÁCE .....</b>	<b>11</b>
<b>3. TEORETICKÁ ČASŤ.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Vývoj a anatómia prsníkov .....</b>	<b>12</b>
3.1.1    Anatómia.....	12
3.1.2    Vývoj prsníku.....	14
<b>3.2 Fyziológia.....</b>	<b>15</b>
<b>3.3 Karcinómy prsníkov.....</b>	<b>17</b>
3.3.1    Epidemiológia.....	17
3.3.2    Etiológia a rizikové faktory .....	21
3.3.2.1    Faktory životného štýlu .....	22
3.3.2.2    Faktory osobnej anamnézy .....	23
3.3.2.3    Hormonálne faktory .....	24
3.3.2.4    Genetické faktory a rodinná predispozícia .....	25
3.3.3    Klasifikácia karcinómov .....	26
3.3.3.1    Premalígne zmeny.....	26
3.3.3.2    Malígne neinvazívne zmeny .....	27
3.3.3.3    Malígne invazívne nádory .....	27
3.3.3.4    Karcinómy špeciálneho typu .....	28
3.3.4    Klinické prejavy karcinómu prsníka.....	29
3.3.5    Diagnostika.....	32
3.3.5.1    Potvrdenie diagnózy.....	32
3.3.5.2    Prognostické faktory nádorov:.....	35
3.3.6    Terapia.....	37
3.3.6.1    Chirurgická terapia.....	37
3.3.6.2    Systémová terapia.....	39
3.3.7    Komplikácie chirurgických výkonov .....	42
3.3.7.1    Serom .....	42
3.3.7.2    Hematóm .....	44
3.3.7.3    Infekcie .....	45
3.3.7.4    Lymfedém.....	46

<b>4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....</b>	<b>47</b>
<b>4.1 Metodická časť.....</b>	<b>47</b>
4.1.1 Použitý materiál .....	47
4.1.2 Postup práce .....	47
<b>4.2 Výsledková časť .....</b>	<b>48</b>
4.2.1 Štatistické spracovanie dát .....	48
4.2.2 Všeobecné údaje o súbore pacientiek .....	49
4.2.2.1 Veková štruktúra pacientiek .....	49
4.2.3 Pooperačné komplikácie pacientiek a ich odstraňovanie.....	51
4.2.4 Faktory ovplyvňujúce rozvoj pooperačných komplikácií .....	54
4.2.4.1 Chirurgické faktory .....	54
4.2.4.2 Faktory pacientky a karcinómu .....	65
<b>5. DISKUSIA .....</b>	<b>84</b>
<b>6. ZÁVER .....</b>	<b>92</b>
<b>7. POUŽITÉ SKRATKY.....</b>	<b>94</b>
<b>8. ZOZNAM TABULIEK.....</b>	<b>95</b>
<b>9. ZOZNAM OBRÁZKOV .....</b>	<b>96</b>
<b>10. ZOZNAM GRAFOV.....</b>	<b>97</b>
<b>11. POUŽITÁ LITERATÚRA .....</b>	<b>99</b>
<b>12. PRÍLOHY .....</b>	<b>105</b>

# ABSTRAKT

**Univerzita Karlova v Prahe, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra:** Katedra biologických a lekárskeho vied

**Autor:** Kristína Krupová

**Vedúca diplomovej práce:** PhDr. Zdenka Kudláčková, PhD.

**Konzultant:** MUDr. Petr Motyčka, PhD.

**Názov práce:** Serom ako následná komplikácia po operáciách karcinómov prsníka

**Úvod:** Serom patrí k najčastejším pooperačným komplikáciami chirurgickej terapie karcinómov prsníka. Hoci nie je život ohrozujúcou komplikáciou, môže prispievať k výraznej chorobnosti pacientiek, predĺžiť ich zotavovanie, následný pobyt v nemocnici a taktiež oddialiť adjuvantnú terapiu.

**Cieľ práce:** Cieľom tejto práce bolo vyhľadať v súbore onkologických pacientiek, ktoré podstúpili operáciu karcinómu prsníka tie pacientky, u ktorých sa vyskytla pooperačná komplikácia v podobe seromu. Na základe materiálov, ktoré sa zaoberali touto tematikou sme sa zamerali na najčastejšie sa vyskytujúce faktory, ktoré by mohli predikovať vznik tejto komplikácie a hodnotili sme vplyv jednotlivých faktorov na rozvoj seromov a ich následnú punkciu.

**Metódy:** Do skúmaného súboru bolo zaradených celkovo 240 pacientiek, ktoré mali diagnostikovaný karcinóm prsníka a podstúpili operáciu na Chirurgickej klinike Fakultnej Nemocnice v Hradci Králové v časovom rozmedzí od 1.9.2017 do 31.12.2018. Z dôvodu nekompletných údajov bolo z nami analyzovaného súboru vyradených 12 pacientiek. V konečnom dôsledku náš súbor tvorilo 228 pacientiek vo vekovom rozmedzí 25 – 89 rokov, pričom priemerný vek pacientiek bol 55,4 roku a medián dosiahol hodnotu 60. Faktory, ktoré sme hodnotili sme rozdelili do 2 skupín: chirurgické faktory a faktory karcinómu a pacientky. Konkrétne dáta boli získané zo zdravotných záznamov pacientiek a všetky dáta sme vyhodnocovali a spracovávali na základe šablón v programe Microsoft Excel. Pri analýze dát sme použili Probabil a Chí-kvadrát test.

**Výsledky:** Incidencia seromu, ako následok chirurgickej terapie karcinómu prsníka v našom súbore pacientiek dosiahla hodnotu 50 %, čo dokazuje, že sa skutočne jedná o častú pooperačnú komplikáciu. Následné odstraňovanie seromov v podobe punkcie podstúpili

s výnimkou 2 pacientiek všetky, u ktorých sa táto pooperačná komplikácia vyskytla. Punkcie sme rozdelili do dvoch skupín, na základe množstva objemu, ktorý bol pri punkcii priemerne odoberaný, pričom 28 % tvorili punkcie do 100 ml a 22 % punkcie nad 100 ml. Podarilo sa nám preukázať 4 štatisticky významné faktory, ovplyvňujúce či už vznik seromu, ale rovnako tak aj celkový objem odoberanej punkcie. Ako štatisticky významný faktor sa javí typ chirurgického výkonu, či už sa jedná o chirurgické výkony v rámci prsnej žľazy alebo chirurgické výkony v rámci lymfatických uzlín ( $p < 0,001$ ). Pacientky podstupujúce radikálnejšie zákroky, ako je mastektómia a disekcia axily, majú vyššie riziko vzniku seromu a taktiež je u nich nutná následná rozsiahlejšia punkcia v porovnaní s prsník šetriacimi výkonmi v podobe parciálnej mastektómie a biopsie sentinelovej uzliny. Ďalším významným faktorom je neoadjuvantná chemoterapia ( $p < 0,01$  vplyv na vznik seromu,  $p < 0,05$  vplyv na množstvo punktovanej tekutiny), veľkosť nádoru podľa TNM klasifikácie ( $p < 0,01$  vplyv na vznik seromu a  $p < 0,001$  vplyv na množstvo punktovanej tekutiny) a počet metastázami postihnutých lymfatických uzlín ( $p < 0,001$ ). Pacientky s rozsiahlejšími nádormi a rozsiahlejším postihnutím uzlín metastázami, majú vyššiu pravdepodobnosť rozvoja seromu a je u nich taktiež následne punktované väčšie množstvo seróznej tekutiny. Ďalšími faktormi, ktorými sme sa zaoberali boli: typ karcinómu  $p= 0,589$ ; BMI  $p= 0,2522$ ; hypertenzia  $p= 0,1740$ ; fajčenie  $p= 0,1386$ ; anatomická sublokálna lokalizácia nádoru  $p= 0,0923$ ; histopatologický grading karcinómu  $p= 0,4569$ ; pozitivita ľudského epidermálneho rastového faktoru (HER-2)  $p= 0,6667$ ; Ki-67- proliferačný index  $p= 0,3802$ ; prítomnosť hormonálnych estrogénových a progesterónových receptorov  $p= 0,4292$  a diabetes mellitus  $p= 0,1506$ . Ani jeden z týchto faktorov sa v našej práci nepreukázal ako štatisticky významný, nakoľko hladiny štatistickej významnosti  $p$  dosiahli hodnoty vyššie ako 0,05.

**Záver:** Serom patrí k najčastejším pooperačným komplikáciám chirurgickej terapie karcinómov prsníkov. Faktory, ktoré môžu vo vyššej miere predikovať výskyt tejto komplikácie sú: typ chirurgického výkonu, neoadjuvantná chemoterapia, veľkosť karcinómu a postihnutie lymfatických uzlín metastázami.

**Kľúčové slová:** karcinóm prsníka, pooperačné komplikácie chirurgickej terapie karcinómov prsníka, rizikové faktory, serom

# ABSTRACT

**Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy Hradec Králové**

**Department:** Department of Biological and Medical Sciences

**Author:** Kristína Krupová

**Supervisor:** PhDr. Zdenka Kudláčková, PhD.

**Consultant:** MUDr. Petr Motyčka, PhD.

**Title of Thesis:** Seroma as a follow-up complication after breast cancer surgery

**Introduction:** A seroma is one of the most prevalent postoperative complications of breast cancer surgery. Although it is not a life-threatening complication, it may contribute to the significant patient morbidity, prolong their recovery and consequential hospital stays as well as delay adjuvant therapy.

**Aim of the thesis:** This thesis aimed to look up those patients who experienced the postoperative complication in the form of seroma in the sample of cancer patients who underwent breast cancer surgery. Based on the materials dealing with this issue, we focused on the most frequent factors that may predict the development of this complication and evaluated the impact of the particular factors on the seroma formation and its subsequent puncture.

**Methods:** A total of 240 patients who had been diagnosed with breast cancer and underwent the surgery at the Department of Surgery of University Hospital Hradec Králové in the period from September 1, 2017, to December 31, 2018, were included in the study sample. Due to the incomplete data, 12 patients were excluded from the sample analysed by us. Ultimately, our sample consisted of 228 patients aged between 25 and 89 years with a mean patient age of 55.4 years and the median value of 60. The evaluated factors were divided into two groups: surgical factors and factors of cancer and the patient. Specific data were obtained from medical records of patients and all data were evaluated and processed based on templates in Microsoft Excel programme. We used probability and chi-square tests when analysing the data.

**Results:** The incidence of the seroma as the result of breast cancer surgery reached the value of 50 % in our patient sample which proves that this is indeed a frequent postoperative complication. Subsequent removal of seromas by the puncture technique was undergone,



except for two, by all patients in whom this postoperative complication occurred. Punctures were divided into two groups based on the volume taken on average at the puncture whereby 28 % accounted for punctures up to 100 ml and 22 % accounted for punctures over 100 ml. We managed to confirm four statistically significant factors influencing both the seroma formation and the total volume of the puncture taken. The type of surgery appears to be a statistically significant factor whether it is surgical procedures within breast cancer or surgical procedures within lymph nodes ( $p < 0.001$ ). Patients undergoing more radical procedures such as mastectomy and axillary dissection, have a higher risk for the seroma formation and also require subsequently more extensive puncture compared to breast-saving procedures in the form of partial mastectomy and sentinel node biopsy. Another significant factor is neoadjuvant chemotherapy ( $p < 0.01$  impact on the seroma formation,  $p < 0.05$  impact on the amount of punctured liquid), tumor size according to the TNM classification ( $p < 0.01$  impact on the seroma formation,  $p < 0.001$  impact on the amount of punctured liquid) and the number of metastatic lymph nodes ( $p < 0.001$ ). Patients with more extensive tumours and more extensive deterioration of the nodes by metastases are more like to develop seroma and also a larger amount of serous liquid is subsequently punctured. Other factors that we addressed were: type of the carcinoma  $p = 0.589$ ; BMI  $p = 0.2522$ ; hypertension  $p = 0.1740$ ; smoking  $p = 0.1386$ ; anatomical sublocalization of the tumor  $p = 0.0923$ ; histopathological grading of the carcinoma  $p = 0.4569$ ; positivity of the human epidermal growth factor (HER-2)  $p = 0.6667$ ; Ki-67 proliferation index  $p = 0.3802$ ; the presence of hormonal oestrogen and progesterone receptors  $p = 0.4292$  and diabetes mellitus  $p = 0.1506$ . None of these factors was proved to be statistically significant in our thesis as the levels of statistical significance  $p$  achieved values higher than 0.05.

**Conclusion:** Seroma belongs to the most common postoperative complications of breast cancer surgery. Factors that may more predict the incidence of this complication are: the type of the surgical procedure, neoadjuvant chemotherapy, tumour size and the deterioration of lymph nodes by metastasis.

**Keywords:** breast cancer, postoperative complications of breast cancer surgery, risk factors, seroma

# 1. ÚVOD

Karcinóm prsníka, je najčastejšie sa vyskytujúce onkologické ochorenie v ženskej populácii po celom svete. Na druhú stranu je veľmi dobre liečiteľné, ak je odhalené dostatočne včas. Včasná diagnostika a správne zvolená terapia predstavujú jednu z najdôležitejších výziev súčasnosti.

V Českej republike je každoročne diagnostikovaných cez 7 000 nových prípadov. Viac ako 80 % z nich, podstúpi z tejto indikácie operáciu prsníka.

Chirurgická liečba karcinómov prsníka si za svoju existenciu prešla podstatným vývojom.

V histórii chirurgickej liečby týchto karcinómov je treba spomenúť dva základné míľniky. Prvým bolo zavedenie radikálnej mastektómie Halstedom na sklonku 19. storočia, ktorá bola viac ako 60 rokov štandardným postupom chirurgickej liečby. Chirurgovia vykonávali operáciu, čo najradikálnejším spôsobom. Odstraňovali celý prsník včetně prsných svalov a uzlín v axile. Za druhý významný míľnik môžeme považovať, keď sa v 60-tych rokoch 20. storočia začalo na karcinóm prsníka pozeráť predovšetkým vďaka Bernardovi Fisherovi, ako na systémové ochorenie. V priebehu posledných rokov sa indikácie pre radikálnu mastektómiu značne zredukovali a uprednostňované sú prsník zachovávajúce operačné zákroky.

Ako každý operačný zákrok, tak aj operácie prsníkov so sebou prinášajú určité pooperačné komplikácie. Jednou z najčastejších komplikácií, ktoré u žien pozorujeme je serom. Jedná sa o abnormálne nahromadenie seróznej tekutiny v podkoží, v mŕtvom priestore, ktorý vzniká po chirurgickom zákroku.

Hoci serom nie je život ohrozujúcou komplikáciou, môže prispievať k výraznej chorobnosti pacientiek (napr. nekróza kožného laloku, dehiscencia rany, predispozícia k vzniku infekcií a taktiež je spájaný s neskorším rozvojom lymfedému). Okrem uvedeného, môže predĺžiť zotavovanie pacientky a hojenie pooperačnej rany. Predlžuje tiež dĺžku pobytu v nemocnici a môže oddialiť následnú adjuvantnú terapiu.

Aby sme dokázali seromom predchádzať, je dôležité odhaliť riziko tvorby u konkrétnych jednotlivcov.

## **2. ZADANIE-CIEĽ PRÁCE**

Jedným z cieľov práce bolo podať základné informácie o anatómii a fyziológii prsníkov, ďalším cieľom bolo popísať typy a priebeh pooperačných komplikácií chirurgickej terapie a hlavným cieľom tejto práce bolo vyhľadať v súbore onkologických pacientiek, ktoré podstúpili operáciu karcinómu prsníka na Chirurgickej klinike vo Fakultnej Nemocnici v Hradci Králové v období od 1.9.2017 do 31.12.2018 pacientky, u ktorých sa vyskytla pooperačná komplikácia v podobe seromu. Na základe materiálov, ktoré sa zaoberali touto tematikou sme sa ďalej zamerali na najčastejšie sa vyskytujúce faktory, ktoré by mohli predikovať vznik tejto komplikácie a hodnotili sme vplyv jednotlivých faktorov na rozvoj seromov a ich následnú punkciu.

## 3. TEORETICKÁ ČASŤ

### 3.1 Vývoj a anatómia prsníkov

#### 3.1.1 Anatómia

Prsník (*mamma*), je párovým orgánom (Abrahámová et al., 2019). Rozkladá sa v úrovni od 3 do 6 rebra, od okraja hrudnej kosti až po stredovú čiaru podpazušia (Měšťák, 2007). Prsník je zložený z vlastnej prsnej žľazy, okolitého väziva a tukového tkaniva (Lüllmann-Rauch, 2012).

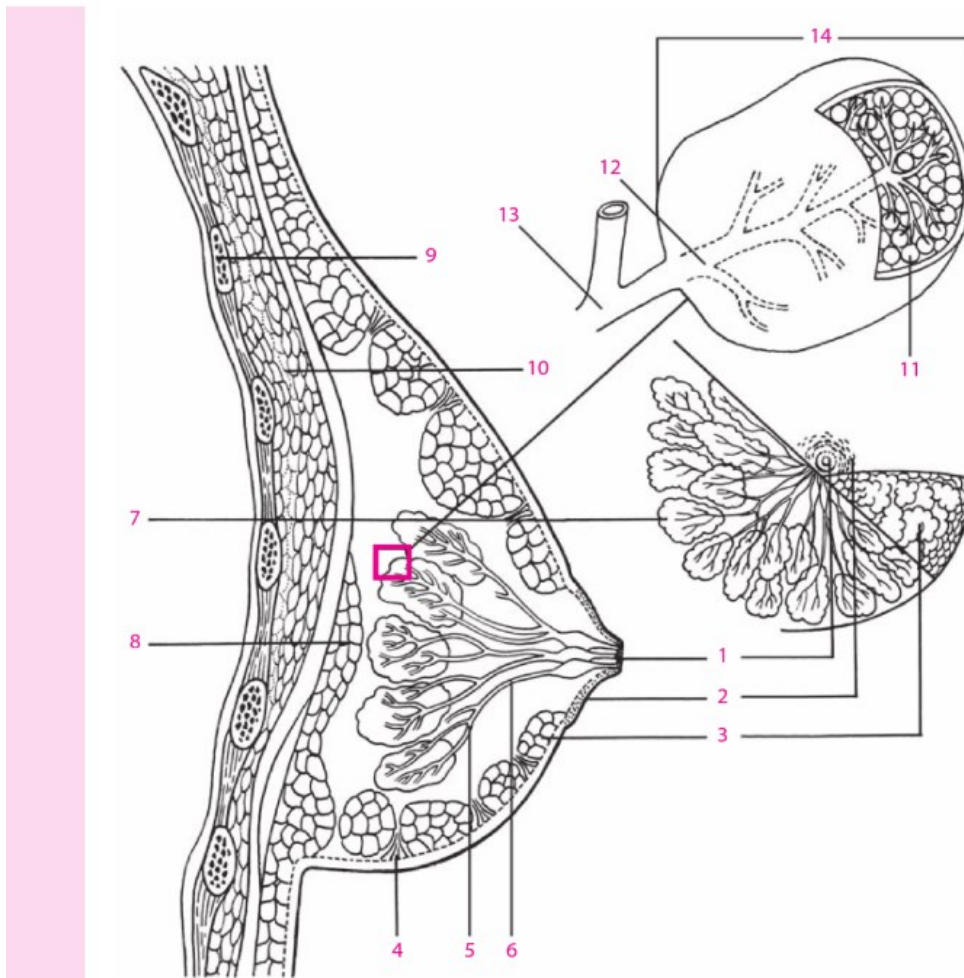
Horné dve tretiny mliečnej žľazy sa nachádzajú v tesnej blízkosti veľkého prsného svalu, dolná tretina siaha k svalom brušným (Měšťák, 2007). Mliečnu žľazu zaradujeme medzi zložené tuboalveolárne apokrínne žľazy, ktoré majú pôvod v ektoderme (Balko, 2017). Štruktúra mliečnej žľazy je závislá ako na veku, tak aj na funkčnom stave ženského organizmu (Dylevský, 2009).

Skladá sa z 15 až 20 lalokov. Laloky vychádzajú z bradavky (*papily*) a následne sa delia do lalôčikov (*acinov*) (Pohlodek, 2014). Lalôčik mliečnej žľazy má v priemere asi 0,5 mm a spolu s jeho terminálnym kanálikom, tvoria funkčnú jednotku mliečnej žľazy tzv. terminálnu duktolobulárnu jednotku (TDLU). Na konci lalokov sa nachádza mliekovod (*ductus lactiferus*) s priemerom 2 až 4 mm (Abrahámová, Povýšil, Horák et al., 2000). V intralobulárnom úseku terminálneho kanáliku sú kmeňové bunky, ktoré sú zodpovedné za nárast počtu buniek v priebehu prestavby na laktujúcu žľazu. TDLU je významná najmä v patológii, pretože je to miesto vzniku väčšiny benígnych a malígnych epitelových nádorov mliečnej žľazy (Lüllmann-Rauch, 2012).

Vrchol prsníka pokrýva dvorec (*areola mammae*), na ňom sú drobné hrbolky podmienené Montgomeryho žliazkami (*glandulae areolares*) a uprostred neho sa nachádza bradavka (*mamilla*) (Měšťák, 2007). Koža prsného dvorca je tmavšie pigmentovaná a obsahuje veľký počet mazových žliaz (Dylevský, 2009). Pod bradavkou sa mliekovody rozširujú (*sinus lactiferus*) a vyúsťujú na bradavke otvorom (*porus lactiferus*) (Pohlodek, 2014). Detailný popis prináša obrázok č. 1. Podkladom prsnej bradavky sú snopce hladkej svaloviny, ktoré prechádzajú aj do okolia bradavky a tvoria svalový základ prsného dvorca. Zmrštenie dvorca a vyzdvihnutie bradavky je podmienené podnetom práve prostredníctvom týchto hladko-svalových buniek (Měšťák, 2007). Väčšinu objemu nelaktujúceho prsníka tvorí stróma, zložená z tukového a fibrózneho spojivového tkaniva (Abrahámová, Povýšil, Horák et al., 2000).

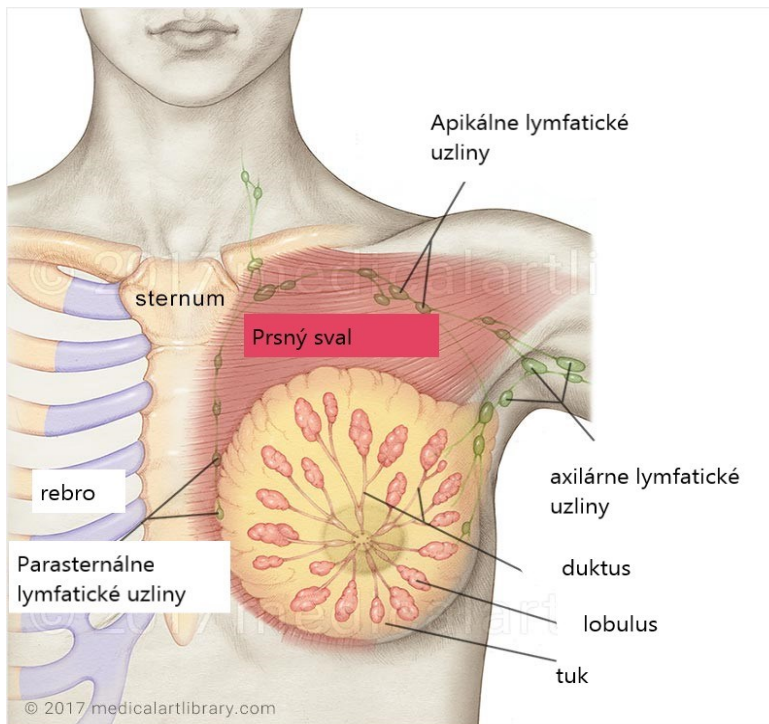
Mliečna žľaza má bohaté ako krvné, tak aj lymfatické zásobovanie. Artérie, ktoré zabezpečujú zásobenie prsníka sú *rr.mammarii* z *a.thoracica interna*, *a.thoracica lateralis*, *a.thoracica superior* a *aa.intercostales II-IV*. Vény, opisujú anastomotický kruh okolo základu bradavky, ďalej sa zbiehajú k žľaze a následne do *v.thoracica interna* a *v.thoracica lateralis*. Hlavným cieľom odtoku lymfy z prsníkov sú axilárne lymfatické uzliny (Pohlodek, 2014). Ďalej sú to uzliny supraklavikulárne a retrosternálne (Čihák, 2016). Lymfatické zásobenie prsníka popisuje obrázok č. 2. Nervové zásobenie prsníka je zaistené *nn.intercostales IV-VI* (Pohlodek, 2014).

**Obrázok 1** Anatomia mliečnej žľazy (Abrahámová et al., 2019- vlastná úprava)



**1**-bradavka, **vyústenie mliekovodov**, **2**-dvorec, **3**-tukový lalôčik, **4**-podkožné väzivo, **5**-subsegmentálny duktus, **6**-segmentálny duktus, **7**-mliečny lalok skladajúci sa z jednotlivých lalôčikov, **8**-tuk, **9**-rebro, **10**-sval, **11**-acinus, **12**-vývod (duktus) vo vnútri lobulu, **13**-konečný duktus mimo lobulu, **14**-základná jednotka prsníka lobulus

**Obrázok 2 Lymfatické zásobovanie prsníka (Web: Medicalartlibrary- vlastná úprava)**



### 3.1.2 Vývoj prsníku

Základ mliečnej žľazy sa tvorí u oboch pohlaví na mliečnej lište, ktorá je tvorená pruhom epitelu rozprestierajúcim sa od *axily* až po trieslo (Lüllmann-Rauch, 2012). Kdekoľvek na tejto mliečnej lište môže vzniknúť základ mliečnej žľazy (Dylevský, 2009). V priebehu vývoja celý základ s výnimkou hrudného páru zaniká. Do podkožného väziva vyrastajú z dvoch párových epitelových pupeňov až do pôrodu mliečne vývody. Behom detstva narastajú a vetvia sa (Lüllmann-Rauch, 2012).

U dievčat v pubertálnom období dochádza k intenzívnemu rozvoju základu mliečnej žľazy, ktorá sa stáva funkčnou zložkou prsníka (Dylevský, 2009). Vytvárajú sa terminálne konce, ale *lobuli* ešte nie sú úplne rozvinuté. V dôsledku tlmivého pôsobenia androgénu v tomto stave ostávajú mliečne žľazy mužov. U žien hormóny indukujú rozmnoženie strómy, proliferáciu systému vývodov a tvorbu *lobulov* (Lüllmann-Rauch, 2012).

Vrcholný rozvoj dosahuje mliečna žľaza až počas tehotenstva a v laktácii (Dylevský, 2009). V období tehotenstva je väčšia časť prsníka tvorená epitelovými elementami, v dôsledku nadmerného rastu glandulárnej komponenty, stróma tvorí len malú časť ich objemu. V gravidite nastáva rast a vetvenie žľazových tubul, ktorých konce sa rozširujú do vačkov (*alveol*). Každý *alveolus* je obklopený niekoľkými myoepitelovými bunkami, ležiacimi

medzi epitelom a bazálnou *laminou*. Epitelové bunky *alveolov*, sú vlastnými producentami mlieka. V ich cytoplazme sa kumulujú sekrečné vakuoly a tukové kvapôčky. Intra a interlobulárne väzivo je značne zredukované a z cytoplazmy epitelu putujú kvapôčky mlieka do mliekovodov žľazy (Lüllmann-Rauch, 2012). Hladká svalovina prsného dvorca a bradavky a svalové bunky nachádzajúce sa na povrchu *alveolov* dopomáhajú vyprázdňovaniu sekrétu. Po skončení kojenja nastáva glandulárna atrofia (Abrahámová, Povýšil, Horák et al., 2000). Žľaza sa síce navracia do kľudového stavu, ale *alveoly* zostávajú naďalej zachované (Dylevský, 2009).

Opačná situácia nastáva po skončení menopauzy, kedy dochádza k redukcii počtu *lobulov* a nastáva početný úbytok glandulárnej komponenty. Rovnako dochádza k úbytku fibrózneho spojivového tkaniva, ktoré je nahrádzané tukom (Abrahámová, Povýšil, Horák et al., 2000).

### 3.2 Fyziológia

Prsník je sekundárnym pohlavným orgánom. Jeho primárna úloha je tvorba a sekrécia mlieka. Mlieko slúži ako výživa a tiež ako zdroj protilátok pre novorodencov. Úplný rozvoj mliečnej žľazy je podmienený viacerými faktormi (Pohlodek, 2014).

**Estrogén** zabezpečuje rast vývodov a **progesterón** rast sekrečných úsekov žľazy (Dylevský, 2009). Podstatnú úlohu zohráva aj **prolaktín**, ktorého hladina počas gravidity stúpa až do pôrodu (Pohlodek, 2014).

Stavba mliečnej žľazy sa mení jednak v jednotlivých obdobiach života ženy, ale aj v priebehu menštruačného cyklu. V luteálnej fáze cyklu prebieha najväčší počet mitóz, a je dosiahnutý maximálny stupeň apoptózy žľazových buniek. Naopak v období po menopauze počet mitóz v žľaznatých bunkách signifikantne klesá (Lüllmann-Rauch, 2012).

Gravidita a laktácia sú vlastné vývojové štádia mliečnej žľazy, a sú pod vplyvom špecifickej hormonálnej regulácie. V období tehotenstva je za diferenciáciu epitelu prsnej žľazy zodpovedný hypofyzárny hormón **prolaktín**, ktorý taktiež stimuluje prsnú žľazu k produkcii mlieka. Pred pôrodom mu v tom zabraňuje vysoká hladina **progesterónu** (Lüllmann-Rauch, 2012). **Estrogény** taktiež suprimujú účinok prolaktínu. Preto, keď pri pôrode dôjde k vypudeniu placenty a k následnému zníženiu hladiny estrogénov a progesterónov, uplatní sa jeho fyziologická funkcia. Spustí sa sekrécia spočiatku kolostra a následne materského mlieka (Mourek, 2012).

**Kolostrum** je vodnatá tekutina, pozostávajúca z rozpadávajúcich sa buniek žľazy (Dylevský, 2009). Spočiatku nebolo pôrodníkmi odporúčané ku konzumácii, avšak bolo

dokázané, že kolostrum je nie len významnou výživou, ale súčasne má schopnosť modulovať funkcie gastrointestinálneho traktu dieťaťa (obsah a aktivitu tráviacich enzýmov a stimuláciu štiav). Kolostrum, na rozdiel od materského mlieka obsahuje viac bielkovín, kazeínu, ale aj minerálnych látok (Lüllmann-Rauch, 2012).

**Materské mlieko** je izotonický vodný roztok a tvorí ho z 88 % voda. Obsahuje bielkoviny 1 %, laktózu 7 % a suspenziu mliečnych lipidov 4 %. Okrem toho sa v mlieku nachádzajú imunoglobulíny (IgA), fosfátové ióny, ióny kalcia a jódu (dokonca vo vyššej koncentrácii ako v tele matky) a antimikrobiálne látky (Lüllmann-Rauch, 2012).

Tvorba laktózy sa uskutočňuje v Golgiho aparáte a podmieňuje sekréciu vody a mlieka vďaka tomu, že laktóza má schopnosť osmoticky viazať vodu do sekrečných vezikúl a do lumenu sekrečného úseku (Lüllmann-Rauch, 2012).

Spôsob sekrécie mlieka je odlišný podľa jednotlivých zložiek. Laktóza a proteíny sa uvoľňujú exocytózou. Kalcium je vylučované čiastočne v komplexe s kazeínom a zvyšok iontovou pumpou v apikálnej membráne. IgA sa do mlieka dostáva transcytózou a jeho funkciou je imunologická obrana žľazy a ochrana horných úsekov dýchacieho a tráviaceho ústrojenstva kojencov (Lüllmann-Rauch, 2012).

Stimulácia bradaviek udržuje produkciu prolaktínu adenohipofýzou, preto je k udržaniu laktácie nutné pravidelné satie. Pokiaľ je kojenie odstavené na dlhšiu dobu, zoslabí sa produkcia **prolaktínu** a tým aj produkcia mlieka. *Aciny* zanikajú apoptózou, zmnoží sa okolité väzivo a mliečna žľaza prechádza do kľudového štádia (Lüllmann-Rauch, 2012).

U žien, ktoré po pôrode dojčia nastáva asi polročná *amenorea*, naopak u nekojácich žien prichádza menštruácia už po 6 týždňoch. Je to spôsobené tým, že sekrécia prolaktínu tlmí sekréciu **GnRH (gonadotropiny uvoľňujúci hormón)**, jeho pôsobenie v hypofýze a antagonizuje tak pôsobenie gonadotropínu na vaječníky, čo zabraňuje ovulácii (Pohlodek, 2014).

Ďalším dôležitým hormónom z pohľadu laktácie je **oxytocín**. Okrem toho, že ovplyvňuje mliečnu žľazu a maternicu, prispieva aj k zániku žltého telieska na začiatku gravidity. Oxytocín spôsobuje kontrakciu myoepitelových buniek obklopujúcich výstelku žľazových vývodov. Ich kontrakciou dochádza k postupu a následnej ejakcii mlieka von z bradavky (Pohlodek, 2014).

Ejekciu mlieka spúšťa neuroendokrinný reflex aktivovaný dotykcom dieťaťa, vzruchy sú následne vedené somatickými dráhami do *nucleus supraopticus* a *paraventricularis*, čo vyvoláva uvoľnenie oxytocínu z hypofýzy. Ďalej je oxytocín zodpovedný aj za kontrakciu *myometria* (Pohlodek, 2014).



### 3.3 Karcinómy prsníkov

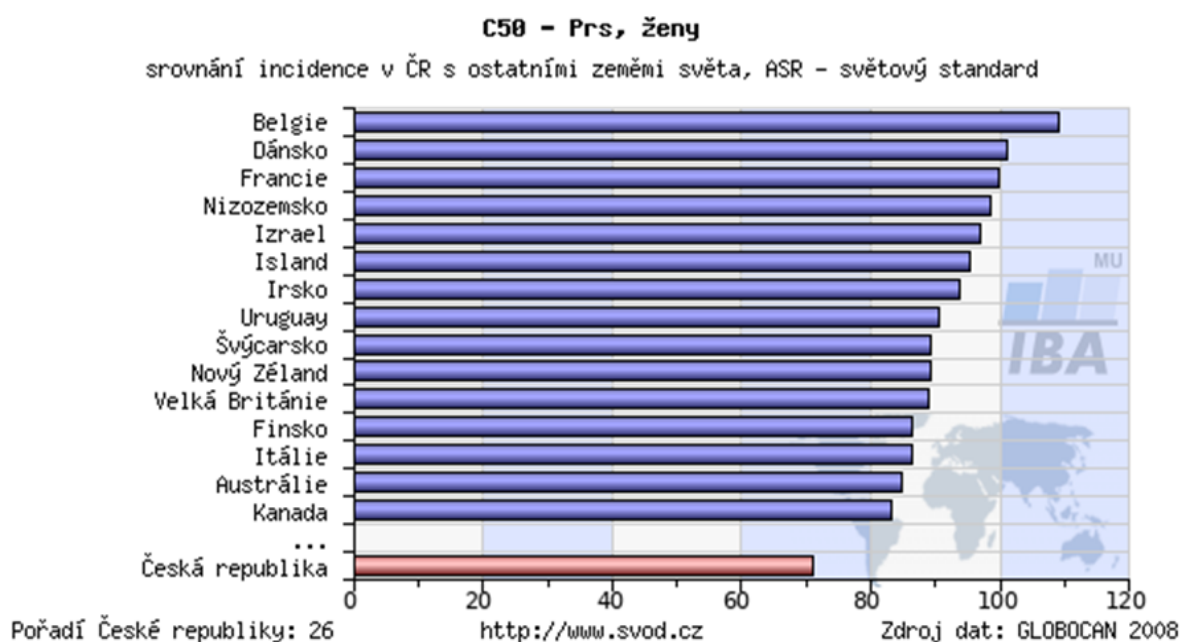
#### 3.3.1 Epidemiológia

Karcinóm prsníka patrí k najčastejším príčinám úmrtia žien z hľadiska nádorových ochorení, pričom ročne je diagnostikovaných okolo 1,7 milióna nových prípadov a nastáva vyše pol milióna úmrtí na dané ochorenie. V rozvinutých krajinách počas života ochorenie prepukne u 1 z 8 žien. V Európe sa tento typ karcinómu diagnostikuje každé 2 minúty a každých 6 minút dochádza v jeho dôsledku k úmrtiu (ESMO, 2018).

**Incidenca** karcinómu je medzi jednotlivými regiónmi odlišná. Vyšší výskyt je zaznamenaný v západnej Európe a Spojených štátoch amerických, naopak najnižší je v Afrike a Ázii. Vyššia incidencia v rozvinutých krajinách je pripisovaná vyššiemu výskytu rizikových faktorov pre vznik tohoto ochorenia. Na druhú stranu, aj napriek stúpajúcej incidencii v posledných rokoch, v takmer všetkých vyspelých krajinách, úmrtnosť vďaka lepšej zdravotnej starostlivosti a včasnému záchytu ochorenia klesla. Toto sa však nedá tvrdiť o krajinách rozvojových, kde naopak **mortalita** rapídne stúpa (ESMO, 2018).

Česká republika, sa podľa posledných dostupných dát z roku 2008 (graf 1), nachádza v porovnaní s ostatnými štátmi na 26. mieste v počte novodiagnostikovaných na 100 tis. žien. V európskom rebríčku je na 17. mieste (Dušek, Mužík, Kubásek et al., 2007).

**Graf 1 Porovnanie incidencie v ČR s ostatnými zemami sveta (Dušek, Mužík, Kubásek et al., 2007)**

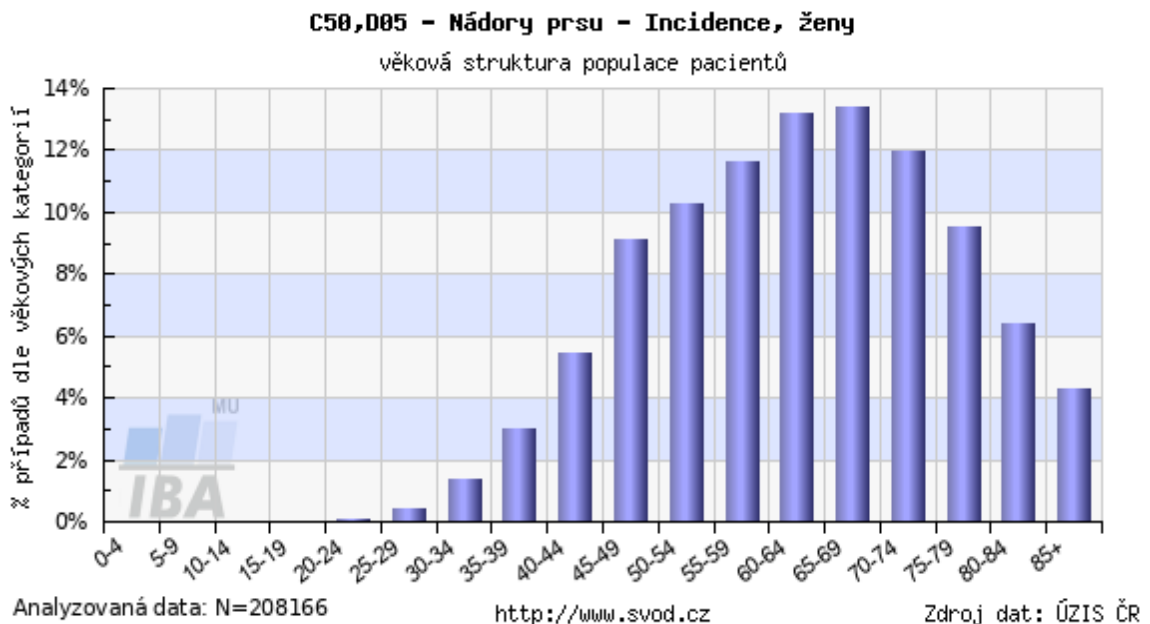


## Veková štruktúra

Ako môžeme vidieť v grafe č. 2, prudký nárast výskytu karcinómu v populácii nastáva po 40. roku života. Vývoj u mladších žien môžeme označovať za stagnujúci, avšak nádory prsníka neobchádzajú ani ženy do 20 rokov. U nich je incidencia pomerne zanedbateľná. Za celú históriu od roku 1977 bolo zaznamenaných 9 takýchto prípadov. Od 20. roku života je incidencia vyššia a s vekom postupne narastá. Vo vekovom rozmedzí 20 - 34 je dlhodobo zaznamenávaný výskyt 7,2 na 100 tis. žien a tento trend sa dá považovať za stabilizovaný (Mužík, Dušek, Abrahámová et al., 2009).

Mortalita je v tomto vekovom rozmedzí 10 úmrtí za rok (t. j. 0,8 zo 100 tis.). V posledných rokoch sa v dôsledku celkového starnutia populácie stávajú významnejšou skupinou ženy s karcinómom po 70 roku života. Dlhodobý trend je v tejto vekovej kategórii rastúci (Mužík, Dušek, Abrahámová et al., 2009).

**Graf 2 Veková štruktúra populácie pacientov za rok 2016 (Dušek, Mužík, Kubásek et al., 2007)**



## Muži

Nádory prsníkov nie sú výhradne ženskou záležitosťou. Toto ochorenie sa objavuje aj v mužskej populácii. Tu však patria k raritnej skupine nádorov, s výskytom 44 pacientov ročne a tvoria len 0,13 % zhubných nádorov (Mužík, Dušek, Abrahámová et al., 2009).

## Populačný skrining

Od roku 2002 funguje v Českej republike bezplatný mamografický skrining. Nárok naň má každá žena od 45 roku života, vždy raz za dva roky. Jeho hlavným cieľom je zachytenie skorého štádia ochorenia u rizikovej skupiny pacientiek. V roku 2016 sa skriningu podrobilo 62,9 % celkovej populácie žien vo veku od 45 - 69 rokov. Úspešnosť tohto programu každoročne rastie. Karcinóm prsníka tvorí významnú skupinu novotvarov ženskej populácie, čo potvrdzujú aj dáta z tab.1 (Web ÚZIS 1).

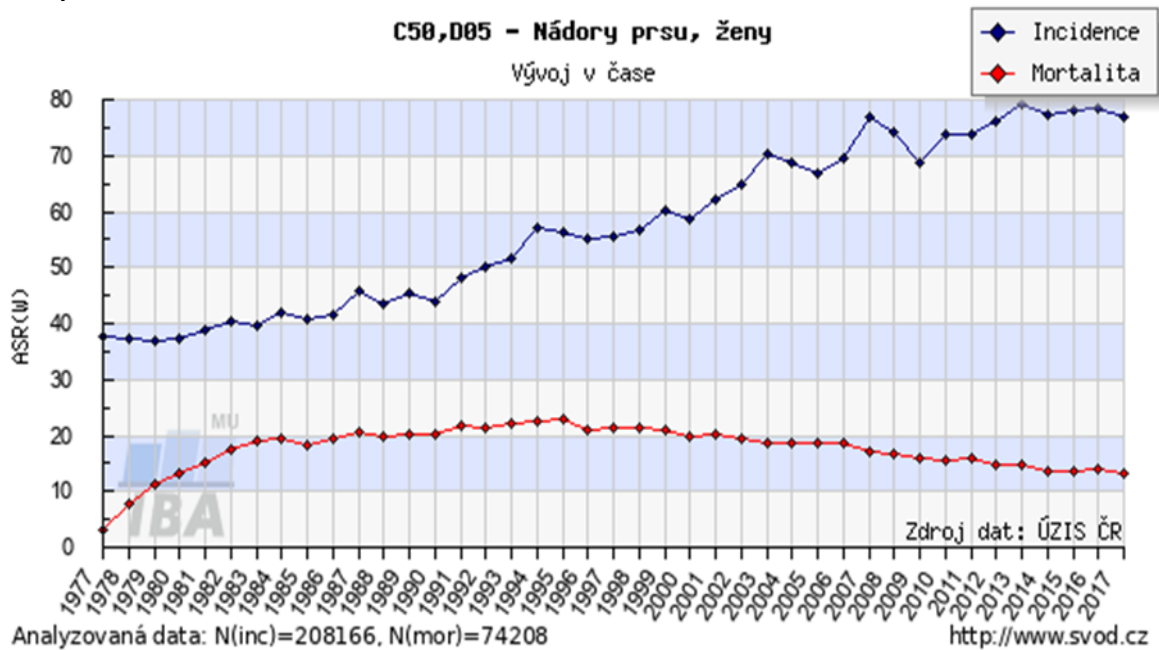
**Tabuľka 1 Prehľad novotvarov v ženskej populácii (Web ÚZIS 2 vlastné spracovanie dát do tabuľky)**

Parametre	2000	2005	2010	2013	2014	2015	2016
<b>Onkologické ochorenia celkom (C00-C97 a D00-D09)</b>							
<b>INCIDENCIA</b>	60 991	72 659	83 827	90 514	92 532	95 344	96 500
<b>MORTALITA</b>	28 539	28 033	27 834	27 084	27 050	26 852	27 261
<b>PREVALENCIA</b>	311 449	364 597	459 446	510 230	520 840	541 569	562 329
<b>Zhubné nádory prsníkov u žien C50</b>							
<b>INCIDENCIA</b>	5 020	5 735	6 692	7 260	7 134	7 184	7 220
<b>MORTALITA</b>	1 939	1916	1 655	1 692	1 581	1 609	1 655
<b>PREVALENCIA</b>	38 619	51 205	66 945	73 956	76 047	79 208	82 325
<b>Zdroj dát: ÚZIS ČR, Národní onkologický registr</b>							

Podľa posledných dostupných dát z Národného onkologického registra z roku 2016, bolo celkovo novodiagnostikovaných 7220 ochorení (t. j. 134,4 prípadov na 100 000), čo predstavovalo 18,0 % zo všetkých hlásených zhubných nádorov u žien. Spolu s **prevalenciou** 82 325 žien predstavujú podstatnú populačnú aj liečebnú záťaž. Táto záťaž výrazne rastie v čase. Týka sa najmä rastúcej prevalencie, ktorá vznikla dôsledkom značne klesajúcej mortality. Vďaka prebiehajúcemu skriningovému programu vzrástol aj počet diagnostikovaných karcinómov *in situ* prsnej žľazy. V roku 2016 to bolo 649 prípadov, čo predstavuje oproti roku 2011 nárast o 41,1 % (Web: ÚZIS 1).

Na grafe 3 si môžeme všimnúť klesajúcu mortalitu pri stále narastajúcej incidencii, a môžeme to nepochybne označiť za pozitívny vývoj.

**Graf 3 Časový vývoj incidencie a mortality nádorov prsníka (Dušek, Mužík, Kubásek et al., 2007)**



Neustále rastúca incidencia a prevalencia je veľkým problémom hlavne z toho dôvodu, že veľký podiel ochorení je zachytených až v klinických štádiách III a IV (v prevalencii túto skupinu tvorí vysoké percento pacientiek), a práve tieto prípady predstavujú najvyššiu liečebnú záťaž (Dušek, Májek, Mužík et al. 2013).

Trvalo klesajúca úmrtnosť zhubných nádorov je potvrdená aj pozitívnym vývojom **relatívneho 5 ročného prežitia**, ktorý je celosvetovo uznávaným indikátorom kvality zdravotnej starostlivosti v onkológii. Signifikantný nárast tohto ukazovateľa dokazuje tab. 2. Týka sa to najmä klinického štádia I a II, ale aj u štádia III máme štatistický významný nárast. U nádorov zachytených až v metastatickom stave sa hodnoty dosahovaného prežitia nedarí štatisticky predĺžovať. Na základe týchto výsledkov, môžeme len potvrdiť prínos včasného záchytu nádorových ochorení a taktiež význam populačného skríningu (Dušek, Májek, Mužík et al., 2013).

**Tabuľka 2 Relatívne 5-ročné prežitie pacientiek so zhubným novotvarom prsníka (Dušek, Májek, Mužík et al. 2013)**

Hodnoty 5-ročného relatívneho prežitia pacientiek so zhubným novotvarom prsníka v ČR				
Klinické štádium <sup>1</sup>		5-ročné prežitie protinádorovo liečených pacientiek (95% interval spoľahlivosti)		
		1995–1992 <sup>2</sup>	2000–2004 <sup>3</sup>	2005–2009 <sup>3</sup>
<b>Zhubný nádor prsníka (C50)</b>	štádium I	96,7 (94,2–98,8)	97,5 (95,4–99,3)	100,0 (99,2–100,0)
	štádium II	84,6 (82,1–86,9)	86,1 (83,9–88,2)	89,5 (87,6–91,4)
	štádium III	57,1 (52,3–61,8)	60,9 (56,3–65,5)	67,1 (62,7–71,3)
	štádium IV	22,5 (17,8–27,7)	26,0 (21,2–31,3)	25,1 (20,8–29,8)
	všetky štádiá	77,2 (75,4–78,9)	80,9 (79,3–82,4)	86,0 (84,7–87,2)

1 Delenie podľa klinického štádia primárnej diagnózy

2 Kohortová analýza pacientiek diagnostikovaných v danom časovom období

3 Analýza periód zahrnujúca do výpočtu informácie o prežití pacientiek diagnostikovaných v recentnom období

Do budúca sa očakáva ďalší štatisticky významný nárast incidencie u českých žien, čo bude znamenať pri klesajúcej mortalite nárast prevalencie. Jednou z príčin takéhoto vývoja českej spoločnosti je tzv. **westernizácia** po roku 1989. Westernizácia priniesla zmeny v životnom štýle, predovšetkým zmeny reprodukčného správania žien a taktiež zvyšovanie veku prvoroďičiek. Nemôžeme zabúdať ani na ďalší významný rizikový faktor, ktorým je demografické starnutie populácie. Starnutie epidemiológiu značne ovplyvňuje, pretože do veľkej miery toto ochorenie postihuje prevažne staršie ženy (Dušek, Májek, Mužík et al., 2013).

### 3.3.2 Etiológia a rizikové faktory

Veľká väčšina prípadov karcinómu prsníka nemá objasnenú príčinu vzniku. Existuje však rada faktorov, ktoré do určitej miery zvyšujú pravdepodobnosť výskytu tohto ochorenia (Coufal, Fait et al., 2011). Rovnako, ako ostatné novotvary, aj karcinóm prsníka je ochorenie **bunkového genómu**. Do značnej miery je toto ochorenie ovplyvnené faktormi z vonkajšieho prostredia a podstatnú úlohu zohrávajú aj genetické faktory. Udáva sa, že zhruba 5 % až 10 % karcinómov, je dedične podmienených (Pohlodek, 2014).

### **3.3.2.1 Faktory životného štýlu**

#### **Stravovanie**

Energetická hodnota potravín má významný vplyv na energetický metabolizmus a ovplyvňuje produkciu hormónov. Vo všeobecnosti sa odporúča strava bohatá na vlákninu, ovocie a zeleninu (Abrahámová, 2019). Škodlivý je predovšetkým vysoký príjem tukov, a to najmä živočíšnych. Tukové tkanivo slúži, ako zásobáreň kancerogénov z vonkajšieho prostredia (napr. polychlórované bifenyly alebo pesticídy) (Pohlodek, 2014).

#### **Obezita**

Množstvo a rozloženie tuku v tele a tiež vek v období nadváhy, vplýva na metabolizmus estrogénov a môže zvýšiť riziko vzniku malignity. Pohlavné hormóny sú hormóny steroidnej povahy a majú tendenciu rozpúšťať sa v tukoch (Ryška, 2020). V období po menopauze sa stáva hlavným zdrojom estrogénov tukové tkanivo. Obézne ženy majú zvýšené hladiny endogénneho estrogénu, a tým pádom zvýšené riziko rozvoja karcinómu (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008). Boli uskutočnené štúdie, ktoré dokázali zvýšené riziko u obéznych, postmenopauzálnych diagnostikovaných žien (Abrahámová, 2019).

#### **Alkohol**

Podľa aktuálnych epidemiologických štúdií, vyššia konzumácia alkoholu zvyšuje riziko vzniku malígneho nádoru. Riziko sa týka žien, ktoré vypijú denne 2 až 5 pohárov alkoholu, u nich je riziko 1,5 x vyššie ako u abstinentiek (Abrahámová, 2019).

#### **Fajčenie**

Uskutočnené štúdie nepoukázali, že by bolo fajčenie, či už pasívna alebo aktívna forma rizikovým faktorom vzniku karcinómu. Napriek tomu, že nebol dokázaný priamy vplyv, fajčeniu by sa mali ľudia vyhýbať, nakoľko je spúšťačom iných závažných zhubných nádorov a tiež ochorení kardiovaskulárneho systému (Abrahámová, 2019).

#### **Fyzická aktivita**

Či už sa jedná o vrcholový alebo rekreačný šport, fyzická aktivita predstavuje významný faktor, ktorý znižuje riziko kancerogenézy. Zvýšená fyzická aktivita znižuje produkciu steroidných hormónov vo vaječníkoch (Abrahámová, 2019).

### 3.3.2.2 Faktory osobnej anamnézy

#### Vek

Vek radíme k hlavným rizikovým faktorom ochorenia. Všeobecne platí, že riziko nádoru s vekom značne narastá (Abrahámová, 2019).

#### Rasa

Zvýšená hrozba vzniku nádoru je rozdielna u jednotlivých etnologických skupín. Černošky a aziatky, majú oveľa nižšie riziko vzniku karcinómu, ako je u belošíek. Naopak mortalita vykazuje opačný trend (Abrahámová, 2019).

#### Patologické zmeny prsného tkaniva

V mliečnej žľaze dochádza v priebehu života k rade štrukturálnych porúch. Tieto poruchy sú typické zmenami v zastúpení a štruktúre strómy, myoepitelových buniek a vývodov epitelu. Väčšinou bývajú asymptomatické, ale s preventívnych dôvodov bývajú bioptované a často chirurgicky odstraňované. Pokiaľ sa u ženy počas života objavili patologické zmeny prsného tkaniva, jedná sa o významný faktor vzniku karcinómu. Benígne nálezy označujeme ako mastopatie. Z hľadiska rizikovosti pre vznik karcinómu sa rozdeľujú nezhubné nálezy na:

- a) neproliferatívne – sú pomerne bez rizika, v kľudovom štádiu a nevykazujú bunečný rast
- b) mastopatie s bunečným rastom- 1,5 až 2-násobné riziko vzniku
- c) rastúce mastopatie s prítomnosťou atypických buniek - 4 až 5-násobné zvýšenie rizika

Tieto ženy by mali byť ostro sledované, nakoľko takto postihnutý prsník je palpačne aj röntgenologicky horšie sledovateľný a mohlo by sa stať, že rozvíjajúci karcinóm nebude včas odhalený (Abrahámová, 2019).

V súčasnosti sa dostávajú do stredobodu pozornosti **DCIS (duktálny karcinóm in situ)** a **LCIS (lobulárny karcinóm i situ)**. Sú to nezhubné nádory, ktoré nie sú invazívne. Sú v kľudovej fáze, nerastú do okolia a ani nemetastázujú, ale do budúca predstavujú potencionálne nebezpečenstvo premeny na invazívny karcinóm (Abrahámová, 2019).

### **3.3.2.3 Hormonálne faktory**

Jedným zo základných rizikových faktorov je zvýšená expozícia prsnej žľazy pohlavným hormónom. Dlhodobé pôsobenie estrogénov zvyšuje riziko vzniku tumoru prsníka. Táto situácia môže vzniknúť vo viacerých prípadoch:

#### **Prvá menštruácia**

Čím skôr začne žena menštruovať, tým dlhšie je mliečna žľaza vystavovaná pôsobeniu hormónov (Ryška, 2020).

#### **Oneskorená menopauza**

Čím neskôr nastúpi menopauza, tým dlhšie je mliečna žľaza vystavovaná pôsobeniu hormónov (Ryška, 2020).

#### **Vek a počet pôrodov**

Bolo dokázané, že ženy ktoré nikdy nerodili majú trojnásobne vyššie riziko vzniku karcinómu, ako ženy, ktoré majú za sebou už viacero pôrodov. Prvý pôrod však musí prebehnúť pred 20 rokom života. Ak je žena prvoroďčkou až po 30 roku života, riziko sa opäť zvyšuje (Pohlodek, 2014).

#### **Dojčenie**

Dojčenie a dĺžka obdobia dojčenia ovplyvňujú hladiny estrogénov v organizme. Bol potvrdený ich ochranný účinok pred vznikom malígneho ochorenia (Abrahámová, 2019).

#### **Hormonálna liečba**

Hormonálna substitučná terapia a rovnako tak aj hormonálna antikoncepcia, priamo ovplyvňujú metabolizmus pohlavných hormónov v organizme ženy (Abrahámová, 2019). Mnohé epidemiologické štúdie skúmali súvislosti medzi používaním perorálnych kontraceptív a vývojom karcinómu prsníka. Celkovo je relatívne riziko vzniku rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú antikoncepciu alebo ju užívali v nedávnej dobe mierne zvýšené, v porovnaní so ženami, ktoré ju neužívali nikdy. Po 10 rokoch od ukončenia užívania zvýšené riziko nebolo dokázané. Vzorky biopsie získané počas randomizovaných štúdií odhalili, že použitie kombinovanej antikoncepcie zvyšuje proliferáciu epitelových buniek ľudského prsníka (Cogliano, Grosse, Baan, 2005).



Väčšina údajov o hormonálnej substitučnej terapii (HT) a riziku rakoviny prsníka, ktoré boli k dispozícii do polovice 90-tych rokov, vychádzala zo spoločnej analýzy, do ktorej bolo zahrnutých viac ako 52 000 žien s rakovinou prsníka a 108 000 žien bez rakoviny prsníka. Hormonálna terapia zvýšila riziko rakoviny prsníka približne o 2,3 % ročne. Ďalšie štúdie potvrdili, že riziko rakoviny prsníka je zvýšené u súčasných a nedávnych (ale nie u minulých) užívateľov HT, a že relatívne riziko je vyššie pri kombinovanej liečbe estrogén-progestínom, ako u žien užívajúcich iba estrogén. Toto vyššie riziko sa pozoruje u rôznych typov prípravkov, s rôznymi spôsobmi podania liečiva (La Vecchia, 2004).

### **Gynekologická operácia v anamnéze**

Na rozdiel od predchádzajúcich faktorov, gynekologická operácia resp. odstránenie vaječníkov predstavuje významný ochranný faktor. V dôsledku tejto operácie je prsné tkanivo chránené pred vplyvom hormónov. Čím v nižšom veku sa táto operácia uskutoční, tým je nižšie riziko výskytu karcinómu (Web: Mamologie).

#### **3.3.2.4 Genetické faktory a rodinná predispozícia**

U karcinómov prsníka rozlišujeme **sporadickú** a **hereditárnu** formu. Sporadická forma sa vyskytuje u pacientiek, u ktorých sa nikdy pred tým podobné ochorenie v rodine nevyskytlo. Hereditárny karcinóm sa vyskytuje u pacientiek, ktoré majú prítomnú nejakú genetickú mutáciu. Okrem toho pacientka môže mať **familiárny výskyt**, teda výskyt v rodinnej anamnéze, ale bez prítomnosti genetickej mutácie, čo však nevyklučuje možnosť, že sa u pacientky nachádza vrodený genetický podklad, akurát nebol doposiaľ odhalený (Pohlodek, 2014).

Bola dokázaná spojitosť medzi autozomálne dedičnými génmi **BRCA1** lokalizovanými na 17 chromozóme a **BRCA2** lokalizovanými na 13 chromozóme. Existuje však veľmi početná skupina ďalších génov, ktoré sa spolupodieľajú na vzniku tumorov prsníka (napr. p53, ATM, MMR a i.) a dodnes neboli všetky odhalené (Pohlodek, 2014).

BRCA1 je tumor-supresorový gén, ktorý kontroluje stabilitu bunčného genómu a zabezpečuje reparáciu DNA, a práve na podklade poruchy reparácie DNA je proces kancerogenézy spustený. Ženská populácia, ktorá má mutáciu tohto typu génu, má až 80 % šancu rakoviny prsníka a tiež 60 % šancu rakoviny vaječníkov. U BRCA2 je riziko 85 % a 35 %. Ženy s touto mutáciou sa v pomerne mladom veku zaradzujú do špeciálnych preventívnych programov (Pohlodek, 2014).

Génová mutácia BRCA je prenášaná autozomálne dominantne, to znamená, že každý potomok odhliadnuc od pohlavia má 50 % pravdepodobnosť, že danú mutáciu zdedí.

U mužov, u ktorých sa objaví mutácia BRCA2 majú celoživotné riziko vzniku karcinómu asi 6 % (približne stonásobné oproti bežnej populácii). U mužov s mutáciou BRCA1 je riziko zvýšené 50-násobne. Rovnako tak, môžu byť aj muži prenášačmi mutácie na svojich potomkov s pravdepodobnosťou 50 %. Mutácie BRCA taktiež zvyšujú riziko výskytu iných nádorov (Coufal, Fait et al., 2011). Karcinóm prsníka môže byť spustený aktiváciou **onkogénov (napr. HER-2)**, a tieto onkogény môžu byť aktivované onkogénnymi vírusmi (Pohlodek, 2014).

Kedy je indikácia k testovaniu BRCA génu nutná, nám popisuje tabuľka č. 3.

**Tabuľka 3 Indikačné kritéria testovania BRCA génu (Coufal, Fait et al., 2011- vlastná úprava tabuľky)**

Výsledok anamnézy	Indikačné kritérium
<b>Chorí, s karcinómom prsníka bez pozitívnej rodinnej anamnézy</b>	Karcinóm prsníka v mladom veku (pod 35 r.)
	Bilaterálny karcinóm prsníka
	Triple negatívny karcinóm prsníka vo veku do 50 rokov
	Súčasný výskyt karcinómu prsníka a vaječníka u jednej osoby
	Karcinóm prsníka u muža
<b>Ženy s pozitívnou rodinnou anamnézou</b>	Tri a viac príbuzných s karcinómom prsníka
	Dve a viac príbuzných s karcinómom prsníkov/vaječníkov ,1-krát pod 50 rokov
<b>Zdravé osoby-prediktívne testovanie</b>	Rodinný príslušníci osôb s mutáciou BRCA génov, testovať je možné až po dosiahnutí 18 rokov

### 3.3.3 Klasifikácia karcinómov

#### 3.3.3.1 Premalígne zmeny

Ako už bolo vyššie spomínané, v priebehu života môže dochádzať v mliečnej žľaze k množstvu štrukturálnych zmien, sú charakterizované zmenami v zastúpení a štruktúre stromy, myoepitelových buniek a vývodného epitelu. Tieto zmeny však nemajú jednoznačne preukázanú súvislosť so vznikom karcinómu. Výnimkou je vystupňovaná proliferácia epitelu so štrukturálnymi a cytologickými zmenami- atypické **duktálne a lobulárne hyperplazie** (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010).

### **3.3.3.2 Malígne neinvazívne zmeny**

*Duktálny karcinóm in situ (DCIS)* a *lobulárny karcinóm in situ (LCIS)* radíme medzi malígne ale neinvazívne typy karcinómov, to znamená, že nádorovo transformované bunky kolonizujú vývodový systém, ale neprechádzajú cez jeho bazálnu membránu do okolia (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010).

#### ***Duktálny karcinóm in situ***

Predstavuje ranné štádium karcinómu, ktorý nemá schopnosť metastázovať. Pri tomto type je vysoká pravdepodobnosť vyliečenia, ale pokiaľ by nádor nebol odstránený mohol by sa postupne premeniť na nádor zhubný (Petráková, Vyzula, 2014). Asi u 30 % pacientiek môže nastať prechod k malígnej transformácii a proliferácii (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010).

#### ***Lobulárny karcinóm in situ***

Jedná sa o heterogénnu skupinu ochorení s množstvom zvláštnych foriem. LCIS býva často multicentrický a bilaterálny a jeho nález v jednom z prsníkov predstavuje rovnaké riziko vzniku invazívnej formy v ktoromkoľvek prsníku (Adam, Vorlíček et al., 2004).

### **3.3.3.3 Malígne invazívne nádory**

#### ***Invazívny duktálny karcinóm***

Nádor, zakladajúci sa v mliečnych vývodoch-duktoch, jeho nádorové bunky prenikajú cez steny vývodov a prechádzajú do okolitého tukového tkaniva a následne sa môžu rozšíriť do iných častí tela. Je to najčastejší typ nádoru prsníka, tvorí až 80 % všetkých prípadov. U duktálneho karcinómu existuje mnoho histologických druhov, prevažuje však duktálny karcinóm bližšie neurčený (asi 60 %) (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Pri výraznej prevahe niektorej morfológie (tubulárny, mucinózny, papilárny) bývajú klasifikované podľa nej (Coufal, Fait et al., 2011).

Makroskopicky vytvárajú pomerne neohraničenú formáciu, ktorej konzistencia je závislá od množstva fibrózneho tkaniva. Nádory obsahujúce veľké množstvo fibrózy nazývame *skirhus*. Veľkosť tohto typu nádoru je rôznorodá, od niekoľkých milimetrov po infiltráciu celého prsníku. Mikroskopicky pozorujeme veľké rozdiely v celularite nádoru, v diferenciácii nádorových buniek a strómy a v prítomnosti zápalovej infiltrácie. Duktálne karcinómy tvoria metastázy prevažne v kostiach, pľúcach a v pečeni (Strnad, 2011).

### ***Invazívny lobulárny karcinóm***

Nádor vznikajúci v *lobuloch* mliečnej žľazy. Patrí medzi nádory, ktoré sa v ženskej populácii nevyskytujú tak často, tvorí okolo 10 % až 15 % malígnych ochorení prsníka (Petráková, Vyzula, 2014). Lobulárny karcinóm je oproti ostatným typom charakteristický disociovaným rastom, ktorý je biologicky podmienený stratou funkcie adhézneho molekuly *E-cadherinu*. Tá zabezpečuje medzibunečný kontakt (Coufal, Fait et al., 2011). Je tuhší ako jeho okolité tkanivo a neobsahuje nekrózy, cysty ani hemoragie. Často býva multifokálny a nádorové bunky vyplňujú *lobulus* bez poškodenia jeho stavby. Vďaka svojim vlastnostiam je veľmi ťažko diagnostikovateľný. Jeho prognóza a pravdepodobnosť metastáz do regionálnych uzlín je podobná, ako u duktálneho nádoru. Prednostne tvorí metastázy v menigeálnych priestoroch CNS, ďalej na serózných povrchoch, ako je *peritoneum* a *retroperitoneum* a taktiež môže metastázovať do žalúdka, ovarí a do maternice (Strnad, 2011).

### **3.3.3.4 Karcinómy špeciálneho typu**

#### ***Tubulárny karcinóm***

Vo väčšine prípadov sa jedná o dobre diferencovaný karcinóm, ktorý obsahuje neoplastické elementy napodobňujúce normálny duktálny systém. U zhruba polovice prípadov sú prítomné kalcifikácie. Jeho prekursori sú papilárne, mikropapilárne alebo kribriiformné typy DCIS. Pokiaľ spĺňa dve podmienky a to, že je tvorený tubulárnymi elementami najmenej zo 75 % alebo veľkosť primárneho karcinómu je pod 1 cm je jeho prognóza veľmi dobrá (Strnad, 2011).

#### ***Medulárny karcinóm***

Medulárny karcinóm zaradujeme medzi karcinómy s priaznivou prognózou. Tvorí 5 % až 7 % všetkých invazívnych karcinómov. Predstavuje dobre ohraničenú formáciu, častokrát býva zobrazovacími metódami zamenená za fibroadenom. Metastázy do lymfatických uzlín sú menej časté ako u ostatných nádorov a dĺžka prežitia závisí od jeho veľkosti (Strnad, 2011).

#### ***Mucinózny karcinóm (koloídny, želatinózny, myxomatózny, mukoidný karcinóm)***

Zastúpenie mucinózneho karcinómu je 3 % až 6 % všetkých invazívnych karcinómov. Nádor je na dotyk mäkký so želatinóznym, mucinóznym povrchom. Nebýva opúzdrený, ale pomerne dobre ohraničený od okolitého tkaniva. Pokiaľ je karcinóm čisto mucinózny, má dobrú prognózu a takmer 10 ročné prežitie (Strnad, 2011).

### **Papilárny karcinóm**

Papilárny karcinóm tvorí 1 % až 3 % karcinómov prsníka. Vyskytuje sa najmä v postmenopauzálnom období žien. Ide o intraduktálny karcinóm s papilárnym vzorcom rastu a zasahuje mnoho *duktov*. Často sa u tohto typu karcinómu vyskytuje výtok z bradavky. Má dobrý jadrový grade, proliferujúce bunky sú uniformné, ale chýbajú mu myoepiteliálne bunky (Strnad, 2011).

### **Pagetov karcinóm**

Je špeciálnym prípadom karcinómu *in situ*. (Coufal, Fait et al., 2011) Typicky sa prejavuje svrbením, pálením bradavky alebo jej povrchovou eróziou či ulceráciou. Tvorí len 1 % karcinómov. Mikroskopicky ho môžeme charakterizovať typickými bunkami tzv. Pagetovými bunkami. Sú to veľké, svetlé bunky, s veľkými jadrami a hojnou cytoplazmou ktoré infiltrujú epitel bradavky. Bunky sú nádorového charakteru a pochádzajú s primárnej lézie, ktorou je dobre diferencovaný duktálny karcinóm. Často sa mylne diagnostikuje ako ekzém alebo infekcia a zakryje sa tým skutočná diagnóza (Strnad, 2011).

### **Inflamatórny karcinóm**

Tento typ karcinómu je najmálígnejším typom nádoru prsníka. Predstavuje 3 % všetkých karcinómov a prevažne sa vyskytuje u postmenopauzálnych žien. Je charakteristický difúznou červeno-hnedou induráciou kože prsníka s erysipeloidným okrajom. Tieto zápalové zmeny sa často zamieňajú za infekciu a sú spôsobené inváziou nádoru do kožných lymfatických ciev. Ani klinicky, ani na mamografe nebýva odhalená nádorová formácia, nádor difúzne infiltruje celý prsník a na mamografii je to popisované, ako zosilnenie kože. Môžeme hovoriť o povrchovej manifestácii invazívneho karcinómu. Mikroskopicky je variantov duktálneho karcinómu, ktorá je šírená prevažne lymfatickými cievami (Strnad, 2011).

## **3.3.4 Klinické prejavy karcinómu prsníka**

Veľa ľudí sa domnieva, že prvým príznakom rakoviny prsníka je hrčka lokalizovaná v prsníku. Toto ochorenie sa však môže prejavovať rozličnými príznakmi. Karcinóm prsníka je nutné diagnostikovať a začať liečiť čo najskôr. Pacientky s ranným štádiom ochorenia majú najväčšiu šancu vyliečenia. U pokročilých nádorov, rozšírených aj do iných orgánov je zase včasná diagnostika dôležitá pre naplánovanie liečebného postupu, ktorý zabezpečí aby boli výsledky liečby čo najlepšie (Roshe, 2020).

Príznaky rakoviny prsníka môžeme rozdeliť do dvoch základných skupín: **celkové a lokálne**. Celkové príznaky sú prevažne nešpecifické. Karcinóm sa môže prejavovať subfebríliou, častou únavou, bolesťami v oblasti krčnej či hrudnej chrbtice a tiež bolesťou samotného prsníka alebo paže. Z lokálnych príznakov to najčastejšie býva nebolestivé zdurenie alebo prítomnosť hmatnej rezistencie s nepravidelnými okrajmi (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008). Ostatné symptómy sa objavujú pomerne zriedkavo (Coufal, Fait et al., 2011).

### **Hmatný nádor**

Palpabilita nálezu je podmienená tuhým tkanivom karcinómu, ale taktiež priťahovaním okolitých štruktúr. Nádory v bazálnych častiach žľazy nemusia byť hmatateľné, ani v prípade väčších rozmerov. Na druhú stranu sa nám prítomná rezistencia môže javiť ako nádor a pritom sa v skutočnosti jedná len o uzlovitú štruktúru inak zdravého prsníka (Roshe, 2020).

### **Zmeny v štruktúre pokožky prsníka alebo v jeho okolí: vtiahnutie**

Vtiahnutie býva podmienené rezistenciou v prsníku, ktorá skrakuje prsné väzivo. To následne priťahuje tkanivo a pokožku dovnútra a spôsobuje vtiahnutý či stlačený vzhľad (Roshe, 2020).

### **Vťahovanie bradavky**

Je spôsobené ťahom za mliekovody. *Mamila* či *aerola* sú flexibilné, pretože koža na nich je veľmi tenká. Pre karcinóm je typické široké jednostranné a náhle sa objavujúce vtiahnutie. Naopak fyziologické býva štrbinové, obojstranné a dlhodobé vťahovanie (Coufal, Fait et al., 2011).

### **Pomarančová koža**

Pomarančová koža býva zapríčinená lokálnou kožnou lymfostázou. Typicky sa objavuje u inflamatórneho karcinómu, ale môže byť spôsobená aj poruchou lymfatickej drenáže „bežným karcinómom“, poprípade metastatickou infiltráciou axilárnych uzlín (Coufal, Fait et al., 2011). Zvyčajne sa objavuje pri palpačnom vyšetrení, ale môže byť prítomná aj trvale (Abrahámová, Povýšil, Horák et al., 2000).

### **Asymetria a zmena tvaru, či veľkosti prsníka**

Tento jav nie je žiadnou zvláštnosťou a bežne sa vyskytuje v ženskej populácii. V prípadoch, kde dochádza k postupnému zväčšovaniu a zatvrdnutiu jedného prsníka, treba brať do úvahy aj možnosť výskytu karcinómu (Abrahámová, Povýšil, Horák et al., 2000). Nádory lokalizované v blízkosti povrchu, môžu byť viditeľné ako vyklenutie už pri malých rozmeroch. Čím viac sa nádor zväčšuje, tým postupne dochádza k vzniku výraznejšej asymetrie alebo dokonca k zmene celkovej veľkosti prsníka (Coufal, Fait et al., 2011).

### **Sekrécia z *mamily***

Sekrécia nie je príliš typickým príznakom. Najčastejšie sa vyskytuje u inductálnych lézií (DCIS). Pri kompresii prsníku sa občas vyskytuje výtok, ktorý môže byť neškodný. Pokiaľ však sekrécia pretrváva dlhšie, je odporúčaná dochektómia s resekciou centrálného segmentu aj u žien, u ktorých sa nevyskytuje žiaden ďalší príznak a dokonca sa u nich nevyskytuje ani lézia identifikovaná zobrazovacími metódami (Coufal, Fait et al., 2011).

### **Vyrážka podobná ekzému, začervenanie bradavky alebo jej okolia**

Patrí medzi veľmi ojedinele sa vyskytujúce príznaky rakoviny prsníka. Môže byť spájaná s Pagetovou chorobou, asociovanou s rakovinou prsníka. Etiológia jej vzniku zostáva neznáma. Pagetova choroba sa prejavuje vznikom červenej, svrbiacej vyrážky, ktorá pripomína ekzém na bradavke alebo v jej okolí (Roshe, 2020).

### **Zväčšené a tuhé axilárne lymfatické uzliny**

Jedná sa o neskorý príznak vznikajúci pri metastatickej infiltrácii. Častokrát až takáto metastáza, upriami pozornosť na inak klinicky kludný karcinóm prsníka (Coufal, Fait et al., 2011).

### **Zvýraznenie kožných žíl**

Príčinou býva zvýšená vaskularizácia v mieste nádoru alebo venostáza spôsobená útlakom nádoru (Coufal, Fait et al., 2011).

### **Exulcerácia, krvácanie, zápach**

Patria medzi typické neskoré príznaky u zanedbaných, lokálne pokročilých karcinómov (Coufal, Fait et al., 2011).

### 3.3.5 Diagnostika

#### 3.3.5.1 Potvrdenie diagnózy

Diagnostika rakoviny prsníka pozostáva z klinického vyšetrenia, použitia zobrazovacích metód a následne sa diagnóza potvrdzuje biopsiou (ESMO, 2018).

**Klinické vyšetrenie** zahŕňa palpačné vyšetrenie prsníkov, lokoregionálnych lymfatických uzlín a hodnotenie vzdialených metastáz (kosti, pečeň, pľúca atď.) (Senekus, Kyriakides, Ohno et al., 2015).

V prípade, že má lekár podozrenie, že sa u pacientky vyskytuje karcinóm, odošle ju na zobrazovacie vyšetrenie. (Web: Nie rakovine) Toto vyšetrenie zahŕňa zhodnotenie veľkosti, tuhosti, ohraničenia, lokalizácie karcinómu, jeho pohyblivosti a prípadných kožných zmien. Zvyčajne býva doplnené vyšetrením kardiopulmonálneho a muskuloskeletálneho aparátu, vyšetrením brucha a taktiež neurologickým vyšetrením. Práve tie by mohli upozorniť na už spomínané vzdialené metastázy (Turčan, 2016). V rámci základnej prehliadky doktor zisťuje kompletnú osobnú anamnézu pacientky a rovnako tak aj rodinnú históriu súvisiacu s nádorovými ochoreniami prsníka, vaječníkov či iných druhov rakoviny. Následne sa urobí krvný odber, testy obličiek a pečene, poprípade stanovenie hladiny alkalickej fosfatázy a hladín vápnika. Ďalej sa u pacientiek posudzuje menopauza a pokiaľ má lekár pochybnosti, môžu sa zmerať hladiny estradiolu a folikuly stimulujúceho hormónu (Senekus, Kyriakides, Ohno et al., 2015).

Veľké množstvo štúdií pripisuje rozhodujúci význam v diagnostike malých, nehmateľných, a asymptomatických nádorov práve **zobrazovacím metódam** (Lehotská, Príkazská, 2006). Základné zobrazovacie metódy zahŕňajú bilaterálnu mamografiu, ultrazvuk prsných a regionálnych lymfatických uzlín a magnetickú rezonanciu prsníkov (Senekus, Kyriakides, Ohno et al., 2015).

**Mamografia** predstavuje v diagnostike ranných štádií karcinómu základnú a nezastupiteľnú metódu a zároveň je jedinou metódou vhodnou k prevencii a skríningu karcinómu prsníka medzi asymptomatickými ženami po 40. roku života (Lehotská, Príkazská, 2006). Mamografia je röntgenologické vyšetrenie, vykonávané mamografom. Mamografia používa mäkké röntgenové žiarenie s nízkou energiou 25 - 30 KeV. Pracuje na princípe denzitometrie, čo znamená, že meria hustotu tkaniva, ktorým žiarenie prechádza. Hlavným rozdielom je to, že, kým zdravé tkanivo má relatívne rovnakú hustotu, tkanivo v ktorom prebiehajú nádorové zmeny sa vyznačuje vyššou hustotou. Prsníky sa vkladajú medzi dve kompresné plochy, pričom každý prsník je vyšetřovaný samostatne (Web: Nie rakovine). Mamografia je schopná detegovať už niekoľko milimetrov veľký suspektný útvar a taktiež



mikrokalcifikácie, štruktúry charakteristické pre malígny proces. Dokáže odhaliť nehmataiteľné lézie s podozrivými znakmi, ktoré sú histologicky popisované ako prekanceróza a sú doposiaľ asymptomatického charakteru (Bendová, 2004).

**Ultrasonografia (USG)** využíva ultrazvukové vlnenie na zobrazenie vnútornej štruktúry prsníkov (Mamograf, 2018). Funguje na princípe mechanického vlnenia nad pásmom počuteľnosti. Pri zobrazovacom vyšetrení prsníka sa používa frekvencia nad 7,5 MHz (Vydra, Daneš, Bartoš, et al. 2017). Ultrazvukové vlny sa v orgánoch tela na rozhraniach tkanivových prostredí, ktoré majú rozdielnu akustickú impedanciu odrážajú nazad. Údaje o odraze a intenzite sú spracované a zostavené do sonografického obrazu. Používa sa ako preventívna metóda mladých žien s hustou prsnou žľazou, a tiež pre tehotné a dojčiace matky (Mamograf, 2018). Ďalej sa používa ako vyšetrenie pomocné a doplnkové k mamografii, pri detekcii malígnych nádorov. Je schopná rozoznať solídne nádory od cystických nádorov, a taktiež vďaka nej dokážeme upresniť charakteristiku malígnych karcinómov v neprehľadnom teréne a lepšie tak určiť ich lokalizáciu. Ďalšou výhodou USG je, že je schopná potvrdiť alebo vylúčiť multifokalitu nádoru. V neposlednom rade môžeme na základe USG zistiť stav axilárnych lymfatických uzlín a odhaliť tak prípadné metastázy (Bendová, 2004).

**Magnetická rezonancia (NMR)** má spomedzi všetkých zobrazovacích metód najvyššiu citlivosť, nenahrádza však úlohu mamografie a ultrasonografie. Ide o doplnujúce vyšetrenie, ktoré sa používa v špecifických prípadoch. Je vykonávaná v magnetickom poli s intenzitou viac ako 1T (Tesla) (Turčan, 2016). Využíva magnetické polia a rádiové vlny, a na základe toho je schopná vytvoriť detailný obraz nášho tela (Web: Nie rakovine). Bolo pevne stanovené, že NMR prsníka by sa malo vykonávať rutinne injekciou kontrastného činidla na báze gadólinia s výnimkou hodnotenia integrity implantátu prsníka (Sardanelli, Boetes, Borisch et al., 2010).

Špecifické prípady, kedy by mala byť táto metóda zvážená sú: prípady familiárnych výskytov karcinómov prsníka (spájané s BRCA mutáciami), v prípade prsných implantátov, pri lobulárnom type karcinómu a pri podozrení na multifokalitu/multicentricitu karcinómu. Rovnako tak aj v prípadoch, kedy sa objavujú značné rozdiely medzi konvenčnými zobrazovacími metódami a klinickým vyšetrením (Senekus, Kyriakides, Ohno et al., 2015).

NMR sa tiež často odporúča pred neoadjuvantnou chemoterapiou, kedy sa hodnotí odpoveď na primárnu systémovú terapiu alebo v prípadoch, kedy sú výsledky konvenčného zobrazovania nejasné (napríklad pozitívny stav axilárnej lymfatickej uzliny, pričom nie je možné nájsť miesto vzniku primárneho nádoru v prsníku) (Senekus, Kyriakides, Ohno et al., 2015).

Diagnostika pred začatím liečby zahŕňa okrem zobrazovacích metód aj **patologické vyšetrenie** primárneho karcinómu, poprípade cytológiu/histológiu axilárnych uzlín, ak existuje podozrenie, že by mohli byť postihnuté (Senekus, Kyriakides, Ohno et al., 2015).

**Tenko-ihlová aspiračná biopsia (Fine needle aspiration biopsy-FNAB)** je najstaršou metódou odberu tkaniva z prsníka. V súčasnosti je jej využitie obmedzené. Používa sa k úľavovej punkcii pri aspirácií väčších cýst, ktoré spôsobujú mastodýniu a pri aspirácií tekutinových kolekcií (napr. serom, hematóm, abces), či už potraumatických, pooperačných alebo zapríčinených zápalmi. Je to metóda prvej voľby u nádorových ložísk, ktoré majú benígny vzhľad. Taktiež je metódou voľby v prípadoch, kedy nevieme na základe sonografie posúdiť, či sa jedná o cystické alebo solídne lézie. V neposlednom rade sa používa k punkciám podozrivých resp. patologických axilárnych uzlín, čo následne pomáha vo výbere ďalšej terapie pacientky (Houserková, Váša, 2014).

Je to pomerne jednoduchá metóda, praktizujúca sa technikou z voľnej ruky („free hand method“) za pomoci ultrazvuku. K odberu sa používajú aspiračné pištole alebo ihly. V dnešnej dobe je čoraz častejšie nahradzovaná metódou core-cut biopsie (Houserková, Váša, 2014).

**Jadrová biopsia (Core-cut biopsy)** má dominantné postavenie pri histologickej diagnostike. Jej výhodou oproti FNAB je, že na základe odobraného vzorku sme schopní určiť presnú histologickú diagnózu nádoru, jeho grade a kompletný imunoprofil (prítomnosť hormonálnych receptorov, onogén HER2, proliferačný index Ki67 atď.), čo je veľmi užitočné k určeniu postupu ďalšej liečby. Technika zákroku nie je náročná, avšak vyžaduje si zručnosť rádiológa. Je takmer výhradne vykonávaná pod kontrolou ultrasonografie. Taktiež sa používa k biopsii axilárnych uzlín. Spoľahlivosť tejto metódy pri histologickej diagnostike dosahuje 96 % - 100 %. Existujú však ložiskové zmeny, predovšetkým histologicky hraničné nálezy (napr. mikrokalcifikácie, radiálne jazvy, papilómy), u ktorých táto inak spoľahlivá metóda zlyháva (Houserková, Váša, 2014).

Riešením v takýchto prípadoch bolo zavedenie **stereotactickej vákuovej biopsie SVAB**. Princípom je odber väčšieho množstva tkaniva z ložiska za pomoci vákua (Houserková, Váša, 2014).

### **3.3.5.2 Prognostické faktory nádorov:**

#### **Histopatologický grading:**

Určuje stupeň diferenciácie nádoru, resp. diferenciácie buniek (ako veľmi odlišné sú bunky nádoru oproti pôvodnému tkanivu) a tiež ich proliferačnú aktivitu. Čím nižšia je táto hodnota, tým má nádor agresívnejšiu povahu a väčšiu tendenciu metastázovať.

**Grade 1:** dobre diferencovaný tumor

**Grade 2:** stredne diferencovaný tumor

**Grade 3:** málo diferencovaný tumor

**Grade 4:** anaplastický tumor (Medicc, 2015)

#### **Tkanivové faktory:**

##### **A) Hormonálne receptory - estrogénové (ER) a progesterónové (PR)**

Niektoré typy karcinómov prsníka sú závislé na prísune estrogénu a progesterónu. Obsahujú veľký počet receptorov, na ktoré sa naväzujú hormóny a stimulujú tak rast tumorov. Hormonálne receptory patria v súčasnosti k najdôležitejším prognostickým markerom rakoviny prsníka. Najčastejšie sú hodnotené imunohistochemicky a hodnotí sa percentuálne množstvo pozitívneho tkaniva (Valik, Nekulová, Dubská, 2008). Posudzuje sa vždy invazívna zložka karcinómu. Pri hodnotení treba uviesť okrem pozitivity/negativity výsledku aj % pozitívnych jadier (Nenutil, Ryška, 2013).

Asi 25 % až 30 % primárnych nádorov prsníka je negatívnych pre ER aj pre PR, zatiaľ čo 40 % je pre oba typy pozitívnych. Približne 30 % je pozitívnych na estrogénové receptory, ale negatívnych pre progesterónové receptory, a naopak < 5 % je negatívnych na ER, ale pozitívnych na PR (Osborne, 1998). Pacientky s karcinómom prsníka, ktoré majú dokázanú pozitivitu estrogénových a progesterónových receptorov, majú nižšie riziko úmrtnosti ako ženy s ER a PR negatívnymi karcinómami (Dunnwald, Rossing et al., 2007).

##### **B) HER-2 (humánny epidermálny receptor)**

Je lokalizovaný na povrchu nádorových buniek a zabezpečuje bunečný rast, delenie a reparáciu. Niektoré typy nádorov majú na svojom povrchu väčší počet receptorov HER-2. Tento jav označujeme ako overexpresia (Linkos, 2020). Majú tendenciu k rýchlejšiemu rastu a metastázovaniu (Esmo, 2018).

Rovnako, ako u hormonálnych receptorov, hodnotí sa vždy len invazívna zložka karcinómu. Ak karcinóm obsahuje aj invazívnu aj neinvazívnu zložku, *in situ* komponenta sa nehodnotí. U *in situ* karcinómov je vyšetrenie neopodstatnené. Vyšetrenie prebieha buď na úrovni proteínu **imunohistochemicky**, alebo na úrovni DNA **in situ hybridizáciou (ISH)**. Imunohistochemické vyšetrenie určuje overexpresiu proteínu HER-2, a zvyčajne koreluje s amplifikáciou jeho génu. Amplifikácia génu je vykonávaná **fluorescenčnou in situ hybridizáciou (FISH)**, poprípade **chromogénnou hybridizáciou (CISH)** alebo **in situ hybridizáciou s impregnáciou striebra (SISH)** (Nenutil, Ryška, 2013).

Vyhodnotenie je založené na stupni membránovej pozitivity. Stupeň 0 a 1+ poukazujú na negatívny výsledok, 2+ (hraničná hodnota) slabo pozitívny výsledok, ktorý musí byť doplnený ďalším ISH vyšetrením a stupeň 3+ je silno pozitívny a postačuje pre indikáciu k špecifickej terapii (Nenutil, Ryška, 2013).

K anti-HER2 terapii sú indikované pacientky so silne pozitívnym výsledkom (3+) a s amplifikáciou génu (ISH+) (Nenutil, Ryška, 2013).

### **C) Ki-67- marker proliferácie aktivity**

Je jadrový proteín, spájaný s bunkovou proliferáciou. Bolo dokázané, že jadrový antigén Ki-67 sa exprimuje v určitých fázach bunkového cyklu, konkrétne vo fázach S, G1, G2 a M, ale v G0 fáze neexistuje. Štúdie poukazujú na spojitosť, medzi Ki-67 a ďalšími histopatologickými parametrami. Jasne preukázaná spojitosť existuje medzi Ki-67 a gradingom. Tento výsledok posilňuje predpoklad podobného správania týchto dvoch parametrov, ktoré sú spojené s proliferáciou. Podobne tak vyššie štádium nádoru, a vyššie množstvo postihnutých uzlín je spájané s vyššími hodnotami Ki-67, čo naznačuje, že čím agresívnejší nádor je, tým obsahuje vyššie percento buniek pozitívnych pre Ki-67 (Inwald, Klinkhammer-Schalke, Hofstädter, 2013).

Na základe vyšetrenia dokážeme odhadnúť % nádorových buniek pozitívnych pre Ki-67. Pri karcinómoch prsníka sa výsledok nižší ako 10 % považuje za **nízky**, 10 - 20 % za **hraničný** a **vysoký** je index vyšší ako 20 % (Breastcancer, 2018).

### 3.3.6 Terapia

#### 3.3.6.1 Chirurgická terapia

Pri výbere správnej terapie karcinómu prsníka sa musíme predovšetkým zamerať na individuálny stav pacientky a jej ochorenia. Chirurgickú terapiu nádorov prsníka delíme na chirurgiu samotnej mliečnej žľazy a chirurgiu lymfatických uzlín (Weinberger, Minář, Brančíková, 2012).

Chirurgická terapia si v priebehu svojho vývoja prešla cestou od maximalizácie k minimalizácii (Brychta, 2018). V súčasnosti je štandardným operačným postupom operácia zachovávajúca prsník, kombinovaná s pooperačným ožarovaním. Následná adjuvantná terapia sa využíva ako prevencia recidív. Lokálne pokročilé karcinómy (III. štádia), sú považované za primárne inoperabilné. Liečba je v týchto prípadoch zahájená neoadjuvantnou chemoterapiou, a v závislosti od odpovede na systémovú liečbu je zvažovaná operácia (Weinberger, Minář, Brančíková, 2012).

Svoje uplatnenie však stále nachádzajú aj razantnejšie chirurgické výkony typu mastektómie. Štúdie potvrdzujú dosahovanie dlhodobu rovnocenných liečebných výsledkov pri oboch typoch výkonov. Obdobný vývoj môžeme sledovať aj u chirurgických zákrokov v oblasti spádových lymfatických uzlín v *axile*. Od disekcie *axily*, kedy boli odstraňované všetky uzliny, sa zákroky v súčasnosti minimalizovali na odstránenie správne detegovanej sentinelovej uzliny (Brychta, 2018).

#### Rádioterapia

Rádioterapia je lokoregionálna metóda. Postupom času došlo k upusteniu od predoperačnej indikácie. V posledných rokoch sa využíva častejšie v indikácii pooperačnej, ako „kuratívna“ terapia, alebo v indikácii paliatívnej, ako rádioterapie metastatických ochorení. Ďalšie uplatnenie nachádza v súčasnosti pri pooperačnom ožarovaní lôžka brachyterapiou. Jedná sa o drobný invazívny zákrok, pri ktorom sa využíva k ožiareniu Irídium (Brychta, 2018).

#### **A) Chirurgia mliečnej žľazy**

##### **Prsník zachovávajúce výkony (konzervatívne)**

Pri konzervatívnych, prsník šetriacich výkonoch sa odoberá nádorové ložisko spolu s malým lemom zdravého tkaniva. Tento zákrok sa tiež zvykne označovať ako tumorektómia, lumpektómia či segmentárna resekcia. Rozsiahlejším výkonom je kvadrantektómia, kedy

dochádza k resekcii v rozsahu kvadrantu prsníka (Duda et al., 2011). Pri tomto výkone sa odstraňuje časť zdravého tkaniva, *fascia z musculus pectoralis major* lokalizovaným pod nádorom a koža nad ním (Weinberger, Minář, Brančíková, 2012).

### **Rozsiahle chirurgické výkony (ablatívne)**

Pri týchto výkonoch sa odoberá celý prsník vrátane fascie z *musculus pectoralis major*. Indikácia radikálnej mastektómie je v súčasnosti: nádor väčší ako 4 cm, nepriaznivý pomer prsníka a nádoru, multicentrické nádory, rozsiahly DCIS, Pagetov a inflamatórny karcinóm (Weinberger, Minář, Brančíková, 2012).

### **B) Chirurgia lymfatických uzlín**

Vyšetrenie lymfatických uzlín má okrem terapeutického významu, dôležitý prognostický význam (Weinberger, Minář, Brančíková, 2012).

### **Metóda sentinelové biopsie (SLNB)**

Šetrná alternatíva axilárnej disekcie, využívaná pri operáciách *axily* v ranných štádiách karcinómu prsníka. Riziko falošne negatívneho výsledku tohto vyšetrenia sa znižuje s počtom vyšetrených uzlín. Priemerne sa preto vyšetrujú dve uzliny. **Sentinelová uzlina** je prvou spádovou uzlinou, do ktorej najčastejšie metastázuje zhubný nádor. Táto metóda vychádza z teórie, že pokiaľ je sentinelová uzlina bez prítomnosti nádorových buniek, potom nebudú nádorovo postihnuté ani ďalšie uzliny. SLNB je v súčasnosti plnohodnotnou náhradou axilárnej disekcie a pokiaľ odhalí pozitivitu sentinelovej uzliny, je následne indikovaná disekcia axily a systémová adjuvantná terapia ( Duda et al., 2011, Weinberger, Minář, Brančíková, 2012).

### **Disekcia axily (axilárna lymfadenektómia)**

Je štandardný operačný výkon v *axile*, kedy sa odoberá tukové lymfatické tkanivo *axily* s uzlinami I. a II. etáže. Odber z III. etáže sa bežne nevykonáva, z dôvodu následne zvýšeného rizika vzniku lymfedému. Pri tomto type zákroku je nutné odobrať minimálne 10 uzlín. Má početné pooperačné komplikácie, preto je u ranných štádií karcinómu čoraz častejšie nahradzovaná biopsiou sentinelovej uzliny (Duda et. al., 2011).

### 3.3.6.2 Systémová terapia

#### Neoadjuvantná terapia

Je to druh terapie aplikovaný pred chirurgickým lokoregionálnym zákrokom, s cieľom zmenšiť nádor, eliminovať prípadnú subklinickú disemináciu a umožniť tak zlepšenie operability nádoru a následný prs zachovávajúci výkon (Brychta, 2008).

Najčastejšie je využívaná **chemoterapia** a to v kombinačnom režime *doxorubicin + cyklofosamid* poprípade v kombinácii s *taxanmi (paklitaxel alebo docetaxel)* v sekvenčnom podaní (Brychta, 2008). Liečba neoadjuvantnou chemoterapiou by mala byť doporučená len pacientkam, u ktorých môžeme očakávať adekvátnu odpoveď (nádory s nízkymi alebo negatívnymi estrogénovými alebo progesterónovými receptormi, s vysokým gradom, non-lobulárne invazívne karcinómy, karcinómy s vysokým Ki67) (Petráková, 2009). Neoadjuvantná chemoterapia je pacientami znášaná podobne ako chemoterapia adjuvantná, a výrazne nezvyšuje výskyt pooperačných komplikácií (Petruželka, 2007).

U HER2 pozitívnych nádorov sa požíva kombinácia **chemoterapie a biologickej anti-HER terapie trastuzumabom** (Petráková, 2009).

Poslednou možnosťou neoadjuvantnej liečby je využitie **hormonoterapie**. Používajú sa *inhibitory aromatáz* poprípade *tamoxifen*. Liečba trvá 6 mesiacov, následne je vykonaná operácia a po operácii sa pokračuje liečbou adjuvantnou. Neoadjuvantná hormonálna liečba je doporučovaná pacientkam, ktoré nie sú indikované k neoadjuvantnej ani adjuvantnej chemoterapii, a u ktorých sa očakáva pozitívna odpoveď na hormonálnu terapiu (nádory s pozitívnymi ER a PR, s nízkym gradom, s nízkym Ki-67, lobulárny invazívny karcinóm) (Petráková, 2009).

#### Chemoterapia

V oblasti vývoja chemoterapie je zaznamenaná mierna stagnácia a do popredia sa čoraz viac dostáva biologická terapia a imunoterapia. Cieľom chemoterapie je zničiť rýchlo proliferujúce nádorové bunky. Táto terapia nie je príliš selektívna a postihuje aj nenádorovú populáciu buniek (Brychta, 2018). V súčasnosti je využívaná **monoterapia** a rovnako tak aj **polychemoterapia** (Petruželka, 2007).

Monoterapia je liečebnou voľbou u pacientiek s negatívnou expresiou hormonálnych receptorov a pomaly progredujúcim ochorením. Jej cieľom je zlepšenie kvality života s nižším množstvom nežiadúcich účinkov (Petruželka, 2007).

Polychemoterapia je charakteristická vyššou liečebnou odpoveďou, rýchlejším nástupom účinku, a zároveň vyšším rizikom nežiadúcich účinkov (Petruželka, 2007).

Aj v monoterapii aj ako kombinačná liečba sú cytostatikami prvej voľby *antracyklíny, taxany, vinorelbin, gemcitabin a kapecitabin*. Dĺžka terapie je vždy posudzovaná na základe klinickej symptomatológie, nežiadúcich účinkov, kvality života a preferencií pacienta (Petruželka, 2007). Sú podávané vo forme infúzií v rozstupe 3-4 týždňov. Dĺžka chemoterapie je väčšinou okolo 6-8 mesiacov (Brychta, 2018).

### **Hormonálna terapia**

Objav hormonálnych receptorov zabezpečil identifikáciu karcinómov citlivých k hormonálnej terapii, a v súčasnosti je imunohistochemické vyšetrenie neoddeliteľnou diagnostickou súčasťou (Petruželka, 2007).

Hormonálna terapia sa v posledných rokoch opäť dostala na vedúcu pozíciu v oblasti liečby karcinómu prsníkov. Je jednoznačnou voľbou u hormonálne dependentných karcinómoch (pozitivita estrogénových alebo progesterónových receptorov). Rozlišujeme dva základné terapeutické režimy, podľa toho, či je pacientka pre alebo pomenopauzálna:

U **premenopauzálnych žien** uprednostňujeme *antiestrogeny* alebo postupy inhibujúce ovariálnu funkciu.

U **postmenopauzálnych pacientiek** *antiestrogeny* alebo *inhibitory aromatáz*. Snahou je znížiť hladinu estrogénov alebo zablokovať a deštrukcia estrogénových receptorov (Brychta, 2008).

### **Adjuvantná hormonálna liečba u postmenopauzálnych žien s hormonálne dependentným karcinómom**

Dlhé roky bol *tamoxifen* základným liečivom hormonálnej adjuvantnej terapie. Optimálna dĺžka trvania adjuvantnej liečby *tamoxifenom* nie je stále jednoznačne daná, ale bolo potvrdené, že 5-ročné podávanie je účinnejšie než kratšie. Ďalej sú používané *selektívne inhibitory aromatáz (SIA)*, ktoré sú účinné len u postmenopauzálnych žien (Petruželka, 2007).

### **Adjuvantná hormonálna liečba u premenopauzálnych žien s homonálne dependentným karcinómom**

U žien, u ktorých ešte nenastala menopauza sú hlavným zdrojom estrogénov ovaria. Základom liečby hormonálne dependentných karcinómov je v tomto prípade blokáda ovariálnej funkcie. Najrýchlejší a najspoľahlivejší účinok predstavuje ovariálna ablácia. Z liečiv sú využívané *analógy gonadoliberínov*, ktoré dokážu zablokovať funkciu ovárií. Zároveň je ich



pôsobenie reverzibilné, takže po ich vysadení dochádza k obnoveniu ovarálnych funkcií, čo je mimoriadne dôležité pre pacientky mladšej vekovej kategórie. Minimálne doporučovaná dĺžka adjuvantnej liečby sú tri roky (Petruželka, 2007).

### **Biologická terapia**

Tiež ju zvykneme označovať ako terčová alebo cieleňá, z toho dôvodu, že jej snahou je cielene a selektívne zasahovať bunky nádoru „terče“ a tým znížiť ich schopnosť delenia. V posledných rokoch sa predovšetkým rozšírilo spektrum anti-HER liekov (inhibícia intracelulárnej tyrozinkinázy receptoru HER) (Brychta, 2018). Na rozdiel od chemoterapie sa u biologickej terapie vyskytuje odlišné spektrum nežiadúcich účinkov. Jedná sa najmä o alergické reakcie, často spojené najmä s prvou aplikáciou liečiva. Ďalším závažným nežiadúcim účinkom je kardiotoxicita (Petruželka, 2007).

Základným predstaviteľom je *trastuzumab*, monoklonálna protilátka namierená proti HER-2-génu. Ďalším liečivom biologickej terapie je *lapatinib*, ktorý má odlišný mechanizmus účinku a využíva sa u nádorov, u ktorých zlyhala liečba trastuzumabom. Najnovším liečivom je *bevacizumab*, ovplyvňujúci angiogénu (Duda et al., 2011).

### **Trastuzumab**

Jedná sa o humanizovanú monoklonálnu protilátku viažucu sa na extracelulárne receptory HER-2. Štúdie potvrdili jej aditívny, či synergický účinok s množstvom chemoterapeutík. Indikovaný je v adjuvantnej liečbe, a rovnako aj v liečbe metastatického pokročilého karcinómu. Randomizovaná štúdia preukázala bezpečnosť a účinnosť kombinačnej terapie *trastuzumabom a taxanmi*, ktorých postavenie je v liečbe HER-2 pozitívnych nádorov dominantné (Büchler, Čejková, 2015).

*Trastuzumab* je dostupný v intravenózne a taktiež v subkutánnej forme, ktorá je menej invazívna a aplikácia trvá 5 minút v porovnaní s 30 - 90 minútami v infúznej podobe (Büchler, Čejková, 2015).

### 3.3.7 Komplikácie chirurgických výkonov

Komplikácie po operáciách prsníkov nie sú ničím výnimočným. Existuje pár faktorov ktoré sa na vzniku komplikácii podieľajú:

- Prsná žľaza je zložená z mliekovodov, ktoré sú často kolonizované baktériami
- Počas operácie dochádza k vzniku rozsiahlych resekcčných plôch a taktiež mŕtvych priestorov
- Do rán sú umiestňované drény, ktoré sú potencionálnou bránou infekcií
- Prsník neobsahuje pevné štruktúry, ktoré by umožnili účelnú hemostatickú kompresiu
- Prsník a rovnako tak aj axila, je tvorený bohatou sieťou lymfatických ciev, ktoré nie možné operačne identifikovať a cielene ošetriť
- Axilárnymi uzlinami preteká veľký objem lymfy z hornej končatiny a hrudnej steny
- Často sú operované oblasti, ktoré boli ožarované a poradiačný terén je typický zníženou elasticitou tkaniva, obmedzeným prekrvením a fibrózou. Celý výkon býva náročnejší, typické je zhoršené hojenie rán a tkanivá majú tendenciu k ischemickej nekróze
- Niektorí chirurgovia podceňujú náročnosť mamárnych operácií (Coufal, Fait et al., 2011).

Najčastejšími komplikáciami vyskytujúcimi sa v pooperačnom období sú **hematóm, serom, infekcie a lymfedém** (Hlinková, Nemcová et al., 2015).

#### 3.3.7.1 Serom

Serom je definovaný ako súbor seróznej tekutiny, ktorý sa tvorí pod kožou po mastektómii, alebo v axilárnom mŕtvom priestore po axilárnych zákrokoch. V obrázku č. 3 môžeme vidieť schému seromu. Výskyt tvorby seromu po operácii prsníka sa prejavuje medzi 2,5 % až 51 %. Aj keď serom nie je život ohrozujúci, môže viesť k významnej chorobnosti (nekróza laloku, dehiscencia rany, predispozícia na sepsu, predĺžená doba zotavenia, viacnásobné návštevy u lekára) a môže oddialiť adjuvantnú liečbu (Srivastava, Basu, Shukla, 2012).

Serom sa typicky objavuje 7 až 10 dní po chirurgickom zákroku, po odstránení drénov. Pri operácií bývajú poškodené krvné a lymfatické cievy okolitého tkaniva. Dochádza k vzniku zápalovej reakcie a poškodené cievy a tkanivá produkujú čiru tekutinu, ktorá sa začne hromadiť. Sú naplnené žltkasto-bielou tekutinou, ktorú označujeme ako serózna tekutina. Jedná sa o identickú tekutinu, aká sa vyskytuje v pľuzgieroch a čerstvých rezoch (Higuera, 2018).

Dĺžka vstrebávania seromu je variabilná, obvykle trvá niekoľko týždňov. Pokiaľ serom pacientke nespôsobuje komplikácie, je ideálnou možnosťou nechať ho prirodzene vstrebať do tela (Higuera, 2018). Serom sa prejavuje ako subjektívna tlaková obťaž. Pri palpačnom vyšetrení sa objavuje fluktuácia, často spojená s viditeľným vyklenutím rany (Coufal, Fait et al., 2011). Pokiaľ však serom spôsobuje pacientke obťaž, je nutný lekársky zásah (Higuera, 2018).

Lekár môže serom punktovať (vid'. obrázok č. 4), obzvlášť v týchto prípadoch: zväčšuje sa, množstvo tekutiny neubúda naopak stúpa, dlhodobo nedochádza k zlepšeniu, vytvára sa nadmerný tlak na oblasť chirurgického zákroku, miesto je nadmerne bolestivé, objavia sa príznaky infekcie/zápalu (sčervenanie, teplo alebo citlivosť ) (Higuera, 2018).

#### **A) Serom po parciálnej mastektómii**

Po PME sa rany drénujú zvyčajne len deň a niekedy vôbec. V prípade, že serom nespôsobuje pacientke subjektívne obťaž, poprípade vyklenutie rany, ponecháva sa postupnej spontánnej resorbci. Pokiaľ je nutné serom evakuovať, využíva sa punkcia za pomoci hrubej injekčnej ihly. Trvalá drenáž v tomto prípade nie je vhodná, nakoľko zvyšuje riziko výskytu infekcií a zhoršuje kozmetický efekt (Coufal, Fait et al., 2011).

#### **B) Serom po biopsii sentinelovej uzliny**

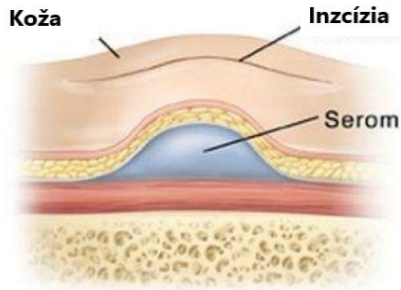
V prípade seromov po biopsii sentinelovej uzliny sa postupuje rovnako, s tým že ako prevencia vzniku môžu byť použité podväzy alebo sutura podkožia pri operácii (Coufal, Fait et al., 2011).

#### **C) Serom po totálnej mastektómii či disekcii axily**

Tieto operačné rany sú drénované sacím drénom (Redon) už od 1. pooperačného dňa, a odstraňujú sa až pri poklese dennej sekrécie pod 30 ml. Pokiaľ je nutné zavedenie drénu na dlhšie ako 14 dní, treba zvážiť, či objem nezvyšuje samotná prítomnosť drénu, ktorý okrem iného môže spôsobiť rozvoj infekcie (Coufal, Fait et al., 2011).

Po operáciách sa na ošetrovanú oblasť najčastejšie aplikuje tesný obväz. Obväz jednak pomáha udržiavať oblasť čistú a bez baktérií, ale taktiež zabraňuje nadmernej elasticite a znižuje hromadenie tekutín. Najmenej 2 týždne po operácii je pacientkam doporučované nosenie kompresných odevov a taktiež masáže operovanej oblasti aby sa podporil pohyb tekutiny von (Higuera, 2018).

**Obrázok 3 Schéma seromu (Sampathraju, Rodrigues, 2010)**



**Obrázok 4 Odber seromu (Coufal, Fait et al., 2011)**



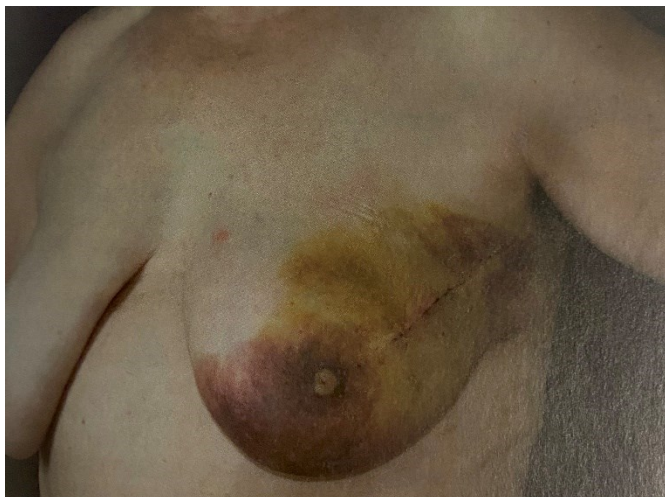
### **3.3.7.2 Hematóm**

Malé difúzne krvácanie po operácii vedie k tvorbe krvných podliatin (viď. obrázok č. 5). Obvykle samé ustúpia do 3 týždňov. Silnejšie krvácanie sa môže prejavovať zvýšeným hemoragického odpadu v dréne, alebo tvorbou kolagul v operačnej rane. Príčinou môže byť nedostatočná hemostáza pred operáciou, poprípade porucha hemokoagulácie. Týždeň pred operáciou by mali pacienti vysadiť užívané antiagregancia (Coufal, Fait et al., 2011).

Komplikácia sa môže objaviť už v priebehu 12 hodín po operácii. Zdravotná sestra posudzuje opuch, stuhnutie, bolesti a prípadné podliatiny. Okrem lokálnych príznakov sa môžu vyskytovať aj celkové príznaky ako slabosť, vertigo, hypotenzia alebo tachykardia.

Chirurg dohliada na odvádzanie drénu, vo vážnejších prípadoch sa vykonáva reoperácia z dôvodu identifikácie zdroja krvácania. Pacientkam sa odporúča teplá sprcha alebo kompresia na podporu resorpcie (Hlinková, Nemcová et al., 2015).

**Obrázok 5 Hematóm (Coufal, Fait et al., 2011)**



### **3.3.7.3 Infekcie**

Ako môžeme vidieť na obrázku č. 6 prejavom infekcie je začervenanie okolia pooperačnej rany, často sprevádzané purulentným sekrétom. Sekrét sa v rane buď hromadí (retencia), alebo vyteká von (Coufal, Fait et al., 2011).

V priemere sa vyskytuje okolo 5. pooperačného dňa. V ojedinelých prípadoch sa infekcia objavuje neskôr, po niekoľkých mesiacoch až rokoch po operácii, ako dôsledok chronického seromu alebo zníženej obranyschopnosti terénu jazvy. Infekciu často sprevádzajú klasické celkové príznaky, ako bolestivosť a zvýšená telesná teplota (Coufal, Fait et al., 2011).

Najrozšírenejším pôvodcom býva *Staphylococcus aureus*. Riziko infekcie výrazne znižuje antibiotická profylaxia. Naopak riziko zvyšuje prítomnosť drénu v pooperačnej rane. K profylaxii antibiotikami sa siaha najmä u vysoko rizikových pacientiek (Coufal, Fait et al., 2011).

Pokiaľ sa infekcia prejaví u pacientky, u ktorej bol zavedený drén, drén sa ponechá a začne sa liečba antibiotikami. Spočiatku sú nasadené empiricky, ďalej už podľa špecifickej citlivosti. V Českej republike sa obvykle ako antibiotikum 1. voľby používa *amoxicilín + klavulanát* (Coufal, Fait et al., 2011).

Pokiaľ sa infekcia prejaví u pacientky bez drénu, tak sa primárne overí charakter výpotoku punkciou. V prípade, že je výpotok skalený či purulentný, zavádza sa drén. Do úvahy prichádza aj opakovaná perkutánná punkcia hrubšou ihlou. Infekcia však zvyčajne ustúpi do 14 dní (Coufal, Fait et al., 2011).

**Obrázok 6 Infekcia rany (Coufal, Fait et al., 2011)**



#### **3.3.7.4 Lymfedém**

Rozlišujeme 2 základné druhy lymfedémov, primárny a sekundárny. Primárny lymfedém je vzácne ochorenie spôsobené vrodenuou absenciou, či dysfunkciou lymfatických ciev. V prípade karcinómov prsníkov hovoríme o sekundárnom lymfedéme, ktorého príčinou je postihnutie lymfatického systému operáciou alebo rádioterapiou (Hlinková, Nemcová et al., 2015).

Výskyt lymfedému sa pohybuje niekde medzi 2 % až 38 %. Ak sú odstraňované postihnuté axilárne uzliny, túto funkciu by mali zastúpiť novovznikajúce kolaterály. Približne mesiac po operácii sa zvykne objavovať edém, nakoľko sa nové kolaterály ešte nestihli vytvoriť. Opuch býva najčastejšie lokalizovaný v oblasti paže, zápästia, ruky a vo výnimočných prípadoch postihuje hrudnú stenu, či prsník. Lymfedém sa môže prejavíť až v odstupe niekoľkých týždňov, v niektorých prípadoch dokonca rokov, kedy dochádza k dekompenzácii lymfatickej pumpy. Prevencia zahŕňa cvičenie, manuálnu lymfodrenáž, poprípade nosenie kompresného rukávu, či rukavice (Hlinková, Nemcová et al., 2015).

## 4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

### 4.1 Metodická časť

Praktická časť tejto práce bola zameraná na zber dát z databázy Chirurgickej kliniky Fakultnej Nemocnice v Hradci Králové. Konkrétne dáta boli získané zo zdravotných záznamov onkologických pacientiek s diagnózou karcinómu prsníka. Predmetom bolo vyhľadať pacientky, u ktorých sa objavila pooperačná komplikácia v podobe seromu a ďalej vopred určené faktory, ktoré by mohli predikovať výskyt tejto komplikácie u pacientiek.

#### 4.1.1 Použitý materiál

Nami skúmaný súbor obsahoval celkovo 240 pacientiek, ktoré mali diagnostikovaný karcinóm prsníka a podstúpili operáciu na Chirurgickej klinike Fakultnej Nemocnice v Hradci Králové, v časovom rozmedzí od 1. 9. 2017 do 31. 12. 2018. Hodnotili sme vplyv jednotlivých faktorov na rozvoj pooperačných komplikácií a ich následnú punkciu.

#### 4.1.2 Postup práce

Z nášho súboru bolo vyradených 12 pacientiek, u ktorých chýbalo viacero vyhľadávaných faktorov. Nakoniec nám zostalo 228 pacientiek. Vznikol nám rozmanitý súbor na základe údajov získaných v zdravotných záznamoch.

Faktory, ktoré nás zaujímali boli predovšetkým pooperačná komplikácia, či bola u pacientky vykonávaná punkcia a v akom objeme. Ďalej sme v zdravotných záznamoch vyhľadávali faktory, ktoré sme rozdelili do 2 skupín:

1) Chirurgické faktory: typ operačného výkonu, neoadjuvantná chemoterapia

2) Faktory karcinómu a pacientky: typ karcinómu, veľkosť karcinómu podľa TNM klasifikácie, počet metastázami postihnutých lymfatických uzlín, anatomická sublokálna lokalizácia nádoru, histopatologický grading, prítomnosť hormonálnych receptorov, pozitivita humánneho epidermálneho receptoru (HER-2), Ki-67-proliferatívny index karcinómu a faktory osobnej anamnézy ako vek, hypertenzia, BMI, fajčenie a diabetes mellitus

## **4.2 Výsledková časť**

Všetky dáta sme vyhodnocovali a spracovávali na základe šablón v programe Microsoft Excel. Testy, ktoré sme použili boli **Probabil a Chí-kvadrát test**. Pomocou testov sme stanovili štatistické charakteristiky, ako relatívna početnosť, aritmetický priemer, medián, intervalový odhad rozdielov stredných hodnôt súborov a hladinu významnosti jednotlivých faktorov analyzovaných u pacientiek. Dáta sme následne zaznamenali do tabuliek a z nich sme vytvorili grafy (viď nižšie).

### **4.2.1 Štatistické spracovanie dát**

Pri spracovávaní dát sme používali šablóny Probabil a Chí-kvadrát testu.

#### ***Probabil***

Jedná sa o šablónu pre výpočet intervalových odhadov neznámej pravdepodobnosti resp. intervalových odhadov rozdielov dvoch neznámych pravdepodobností.

#### ***Chí-kvadrát test***

Šablóna chí-kvadrát umožňuje testovať závislosti medzi kvalitatívnymi veličinami tzn. medzi veličinami, pre ktorých hodnoty nie je vo všeobecnosti nutné číselné vyjadrenie. Štatisticky sa jedná o chí-kvadrát test závislosti kvalitatívnych znakov.

#### ***Chí-kvadrát test 2x2***

Test chí-kvadrát 2x2 nám umožnil podrobnejšie testovanie 2 konkrétnych kvalitatívnych znakov.

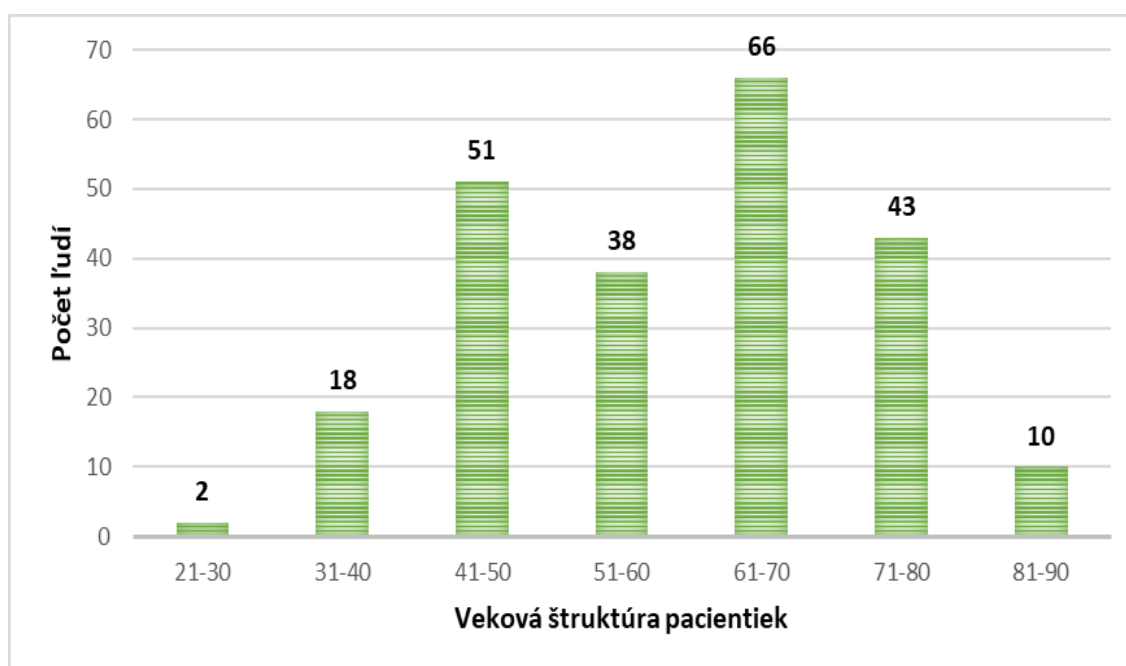


## 4.2.2 Všeobecné údaje o súbore pacientiek

### 4.2.2.1 Veková štruktúra pacientiek

Nami analyzovaný súbor tvorilo 228 pacientiek s diagnózou karcinómu prsníka. Všetkých 228 pacientiek bolo ženského pohlavia. Súbor pacientiek sme rozdelili do 7 vekových skupín. Presnejšie rozdelenie je v grafe č. 4.

**Graf 4 Grafické znázornenie vekovej štruktúry pacientiek s diagnózou karcinómu prsníka**



Graf č. 4 predstavuje detailnejší pohľad na vekovú štruktúru pacientiek. Rakovina prsníka bola najčastejšie diagnostikovaná u pacientiek vo vekovom rozmedzí **61 až 70 rokov**, túto skupinu tvorilo **66** pacientiek, čo predstavovalo **29 %** nami analyzovaného súboru. Druhú najpočetnejšiu skupinu tvorili pacientky v rozmedzí **41 až 50 rokov** s počtom **51** pacientiek predstavujú **22 %**. Tretia skupina v početnosti bola vo vekovom rozmedzí **71 až 80 rokov**, obsahovala **43** pacientiek teda **19 %**. Pacientiek vo veku **od 51 do 60 rokov** bolo **38** a predstavovali **17 %** súboru. Minoritné skupiny potom tvorili pacientky **od 21 do 30 rokov** (**2** pacientky - **1 %**), pacientky **od 31 do 40 rokov** (**18** pacientiek - **8 %**), a pacientky vo veku **od 81 do 90 rokov** (**10** pacientiek - **4 %**). Priemerný vek pacientiek bol 55,4 roku a medián dosiahol hodnotu 60.

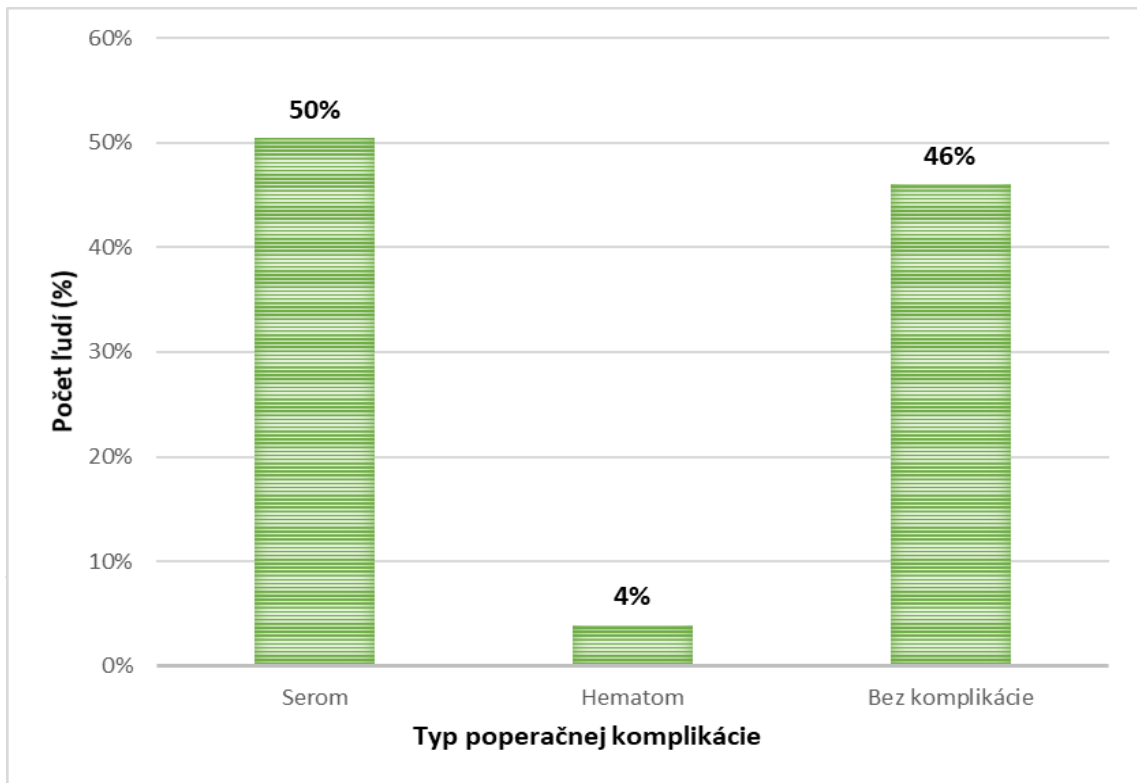
Môžeme skonštatovať, že s pribúdajúcim vekom stúpa počet diagnostikovaných pacientiek. Mierny výkyv si môžeme všimnúť vo vekovej kategórii 41 - 50 rokov, čo môže byť

ovplyvnené na jednej strane komorbiditami pacientky, ale taktiež hormonálnymi faktormi a faktormi súčasného životného štýlu. Rovnako si môžeme všimnúť, že v dôsledku celkového starnutia populácie sa v posledných rokoch stávajú nezanedbateľnou skupinou aj pacientky po 70 roku života.

### 4.2.3 Pooperačné komplikácie pacientiek a ich odstraňovanie

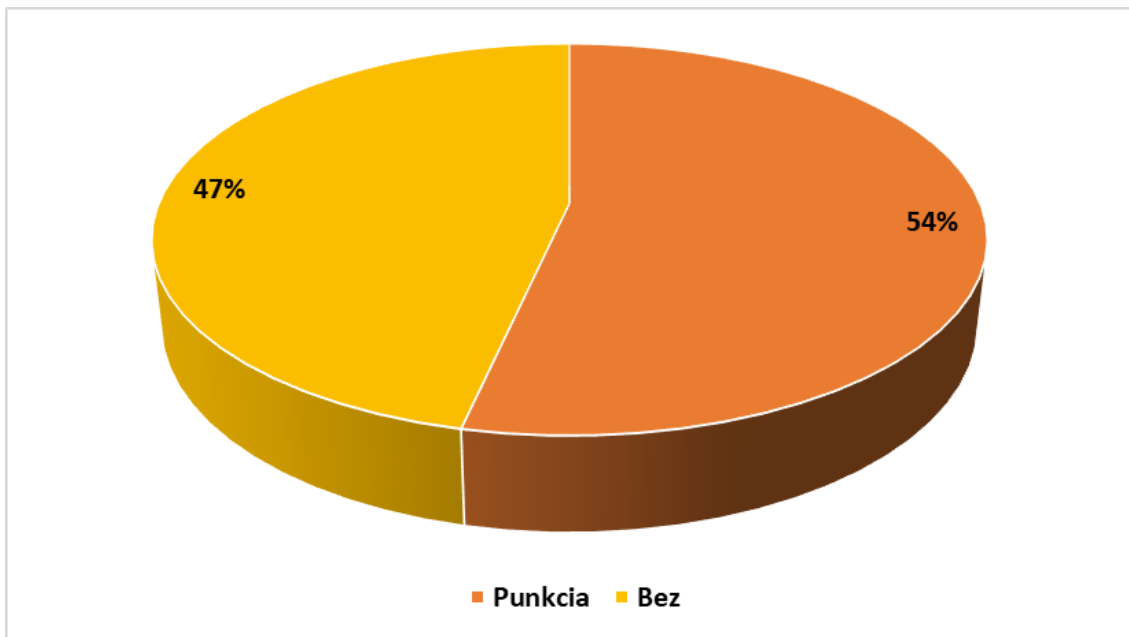
Ako už bolo spomínané v teoretickej časti, medzi najčastejšie komplikácie chirurgických výkonov patria serom, hematóm, infekcie a lymfedém. My sme sa zamerali predovšetkým na **serom**, ale u malého množstva pacientiek sme sa stretli aj s komplikáciou v podobe hematómu. Detailnejšie rozdelenie nám prináša graf č. 5.

**Graf 5 Grafické znázornenie pooperačných komplikácií pacientiek**

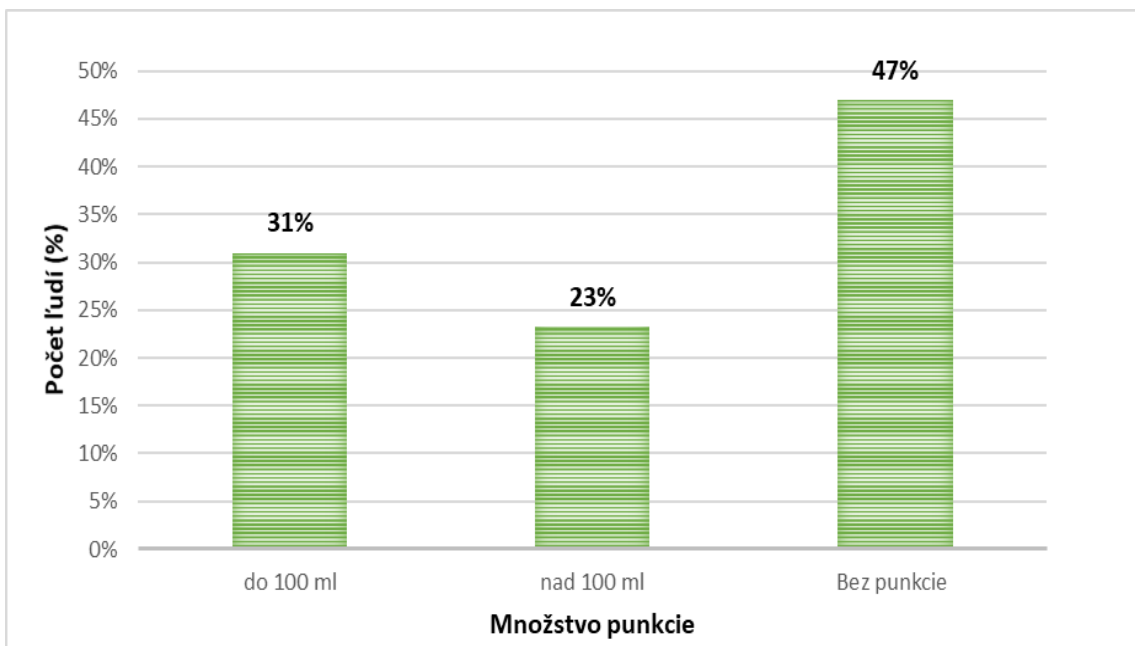


je nutné ich punktovať. Nasledujúci graf č. 6 poukazuje na to, že pri **celkovom počte 228** pacientiek, bola **vykonaná punkcia** u **122** pacientiek, čo predstavovalo **54 %** a u **106** pacientiek teda u **47 % punkcia nebola nutná**.

**Graf 6 Grafické znázornenie percentuálneho podielu pacientiek podstupujúcich punkciu**

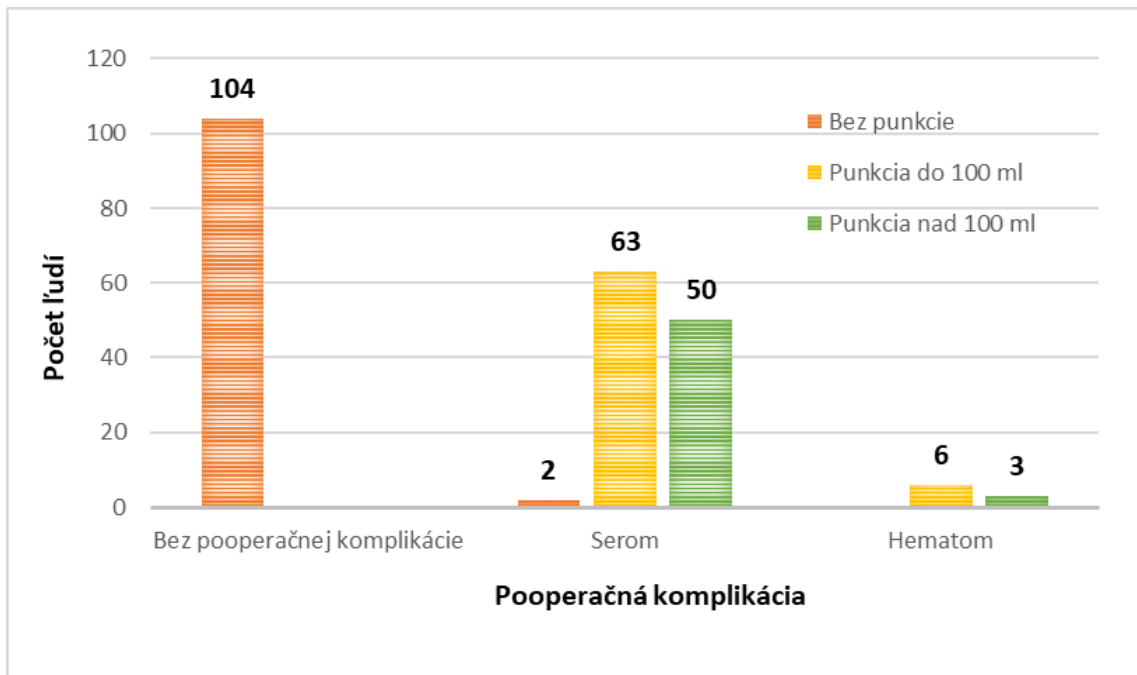


**Graf 7 Grafické znázornenie množstva objemu odoberaného pri punkcii**



Graf č. 7 nám poskytuje detailnejší prehľad o množstve tekutiny, ktorá bola pri punkcii odoberaná. V našom súbore boli punkcie rozdelené do dvoch skupín na základe množstva objemu, ktorý bol priemerne odoberaný. Z predchádzajúceho grafu č. 6 vyplynulo, že punkcia bola vykonaná u 122 pacientiek. Z týchto 122 pacientiek bol u 69, čo predstavovalo 31 % priemerne punktovaný objem do 100 ml a u 53 pacientiek predstavujúcich 23 % priemerne punktovaný objem nad 100 ml. Priemerná hodnota punkcií bola 115 ml a medián 85 ml.

**Graf 8 Súhrnné grafické znázornenie pooperačných komplikácií pacientiek a ich punkcií**



V grafe č. 8 vidíme kombináciu pooperačných komplikácií pacientiek a ich následné punktovanie. Bez pooperačných komplikácií a bez následnej punkcie bolo **104** pacientiek. U **2** pacientiek s výskytom seromu taktiež nebola nutná punkcia. U pacientiek, u ktorých sa vyskytol serom, bola u **63** pacientiek nutná **punkcia objemu do 100 ml** a u **50** pacientiek punkcia **nad 100 ml**. U **6** pacientiek s hematómom bola vykonaná **punkcia do 100 ml**, a u **3** punkcia **nad 100 ml**.

#### 4.2.4 Faktory ovplyvňujúce rozvoj pooperačných komplikácií

Na základe chí-kvadrát testu sme overili štatistickú závislosť medzi jednotlivými kvalitatívnymi veličinami. Ako už bolo vyššie spomínané, zaujímal nás vplyv vopred určených faktorov na rozvoji pooperačnej komplikácie- seromu a jeho následnú punkciu.

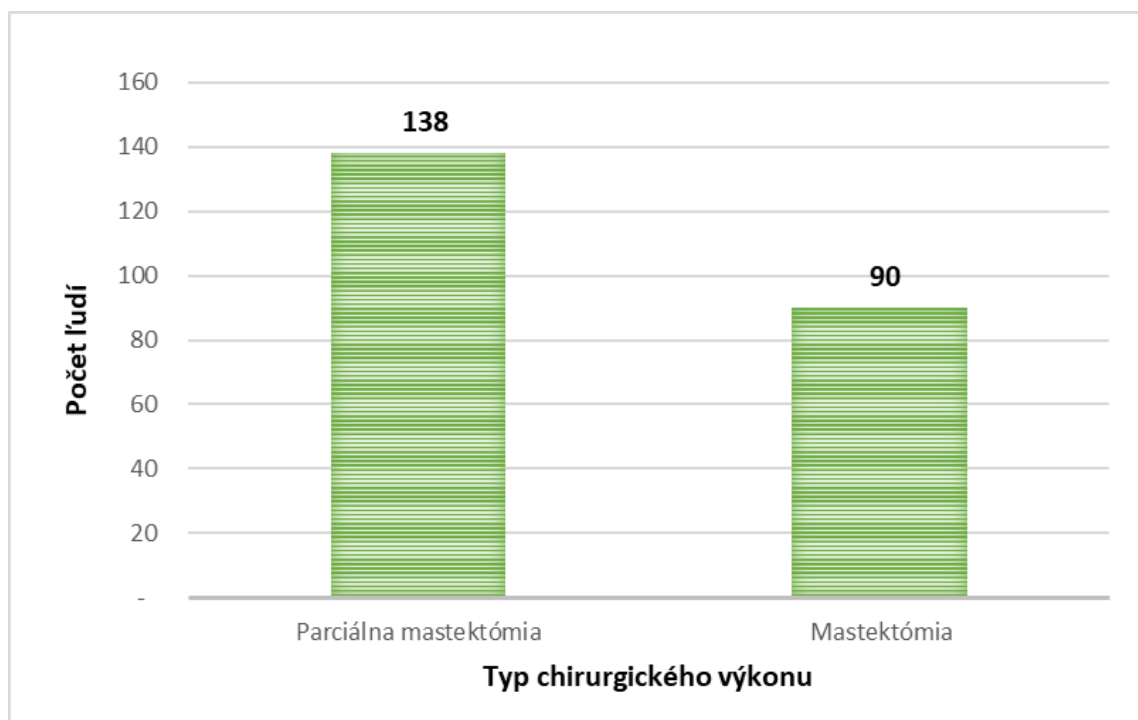
##### 4.2.4.1 Chirurgické faktory

#### A) Vplyv chirurgického výkonu na vznik seromu a následnú punkciu pooperačných komplikácií

Chirurgickú terapiu karcinómov prsníka môžeme rozdeliť na chirurgiu samotnej mliečnej žľazy resp. primárneho nádoru a chirurgiu lymfatických uzlín.

##### CHIRURGICKÉ VÝKONY MLIEČNEJ ŽĽAZY

**Graf 9 Grafické znázornenie typov chirurgických výkonov mliečnej žľazy**

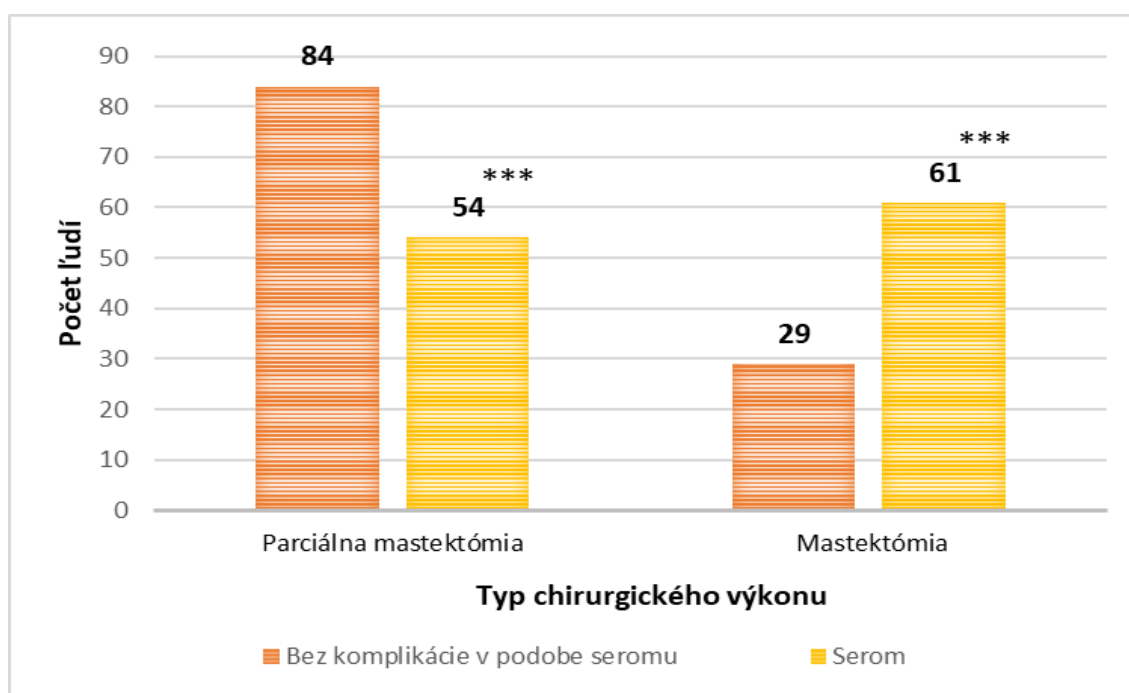


V grafe č. 9 vidíme, že v nami analyzovanom súbore podstúpilo **138** pacientiek, čo predstavovalo **61 %** prsník šetriaci výkon **parciálnu mastektómiu (PME)**, a **90** pacientiek predstavujúcich **39 %** radikálnejšiu metódu **mastektómiu (ME)**. Na základe týchto výsledkov môžeme potvrdiť fakt, že v súčasnosti sú lekármi uprednostňované menej radikálne chirurgické výkony.

**Tabuľka 4** Prehľad chirurgických výkonov prsnej žľazy a pooperačných komplikácií pacientiek

Typ chirurgického výkonu	Bez komplikácie v podobe seromu	Serom
Parciálna mastektómia	84 (61 % zo 138)	54 (39 % zo 138)
Mastektómia	29 (32 % z 90)	61 (68 % z 90)
<b>Výsledok chí-kvadrát testu: <math>p = 0,000023 &lt; 0,001</math></b>		

**Graf 10** Grafické znázornenie chirurgických výkonov prsnej žľazy a pooperačných komplikácií pacientiek



V grafe sú uvedené výsledky chí-kvadrát testu 2x2:

\*\*\* =  $p < 0,001$

V tabuľke č. 4 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek z celkového počtu pacientiek s konkrétnym chirurgickým výkonom. Na grafe č. 10 môžeme vidieť, že z celkového počtu 138 pacientiek, ktoré za dané obdobie podstúpili šetrnejšiu metódu **parciálnu mastektómiu** vznikla následná pooperačná komplikácia v podobe seromu u **54** pacientiek. Zvyšných **84** pacientiek bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. Z celkového počtu pacientiek 90, ktoré podstúpili **mastektómiu**, serom vznikol u **61** pacientiek. Zvyšných **29** pacientiek bolo bez následnej komplikácie v podobe seromu.

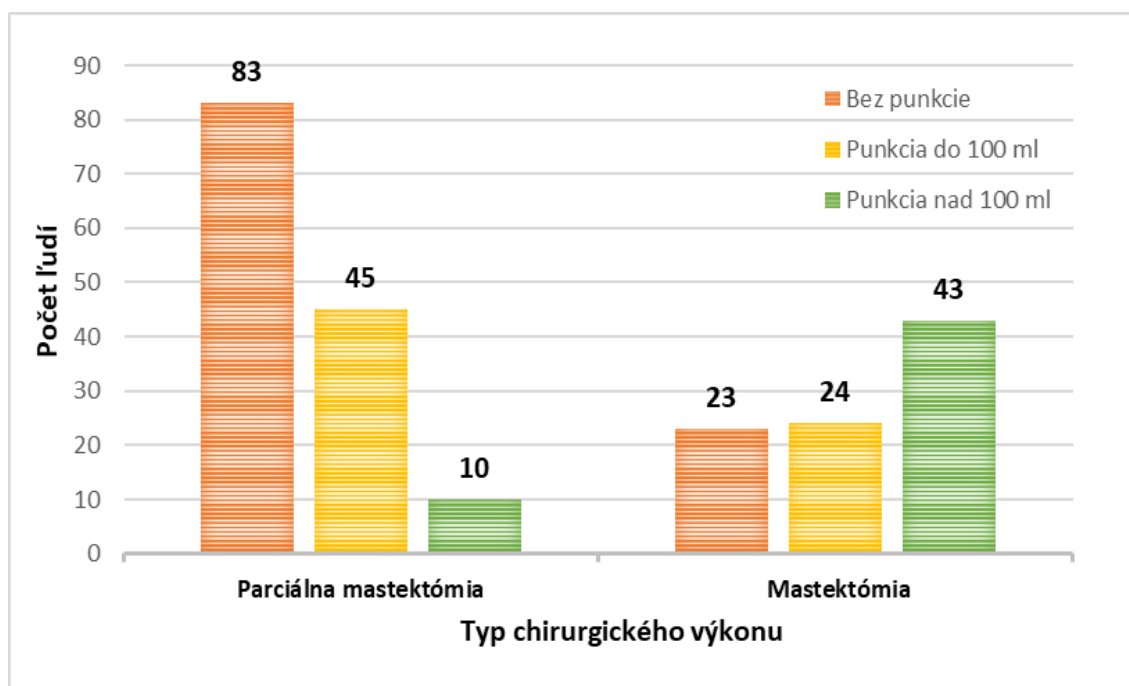
Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili p hodnotu resp. hladinu významnosti pre testované veličiny  $p = 0,000023 < 0,001$  - \*\*\* tzn. s intervalom spoľahlivosti 99,9 % a zistili

sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi typom chirurgického výkonu a vznikom seromov. Následne sme na základe **testu chí-kvadrát 2x2** overili, do akej miery sú rozdiely medzi dátami u konkrétnych typov chirurgických výkonov štatisticky významné.

**Tabuľka 5** Prehľad chirurgických výkonov prsnej žľazy a následného odstraňovania pooperačných komplikácií

Typ chirurgického výkonu	Bez punkcie	Punkcia do 100 ml	Punkcia nad 100 ml
Parciálna mastektómia (PME)	83 (60 % zo 138)	45 (33 % zo 138)	10 (7 % zo 138)
Mastektómia (ME)	23 (26 % z 90)	24 (27 % z 90)	43 (48 % z 90)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p=0,00001 &lt; 0,001</math></b>			

**Graf 11** Grafické znázornenie chirurgických výkonov prsnej žľazy a následné odstraňovanie pooperačných komplikácií



V týchto pooperačných komplikáciách je okrem seromov zahrnutých aj 9 prípadov hematómov, ktoré sa u pacientiek vyskytli.

V tabuľke č. 5 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek z celkového počtu pacientiek s konkrétnym chirurgickým výkonom. Graf č. 11 nám prináša detailnejší pohľad na množstvo punktovanej tekutiny, ktorá musela byť odstránená u pacientiek s výskytom pooperačných

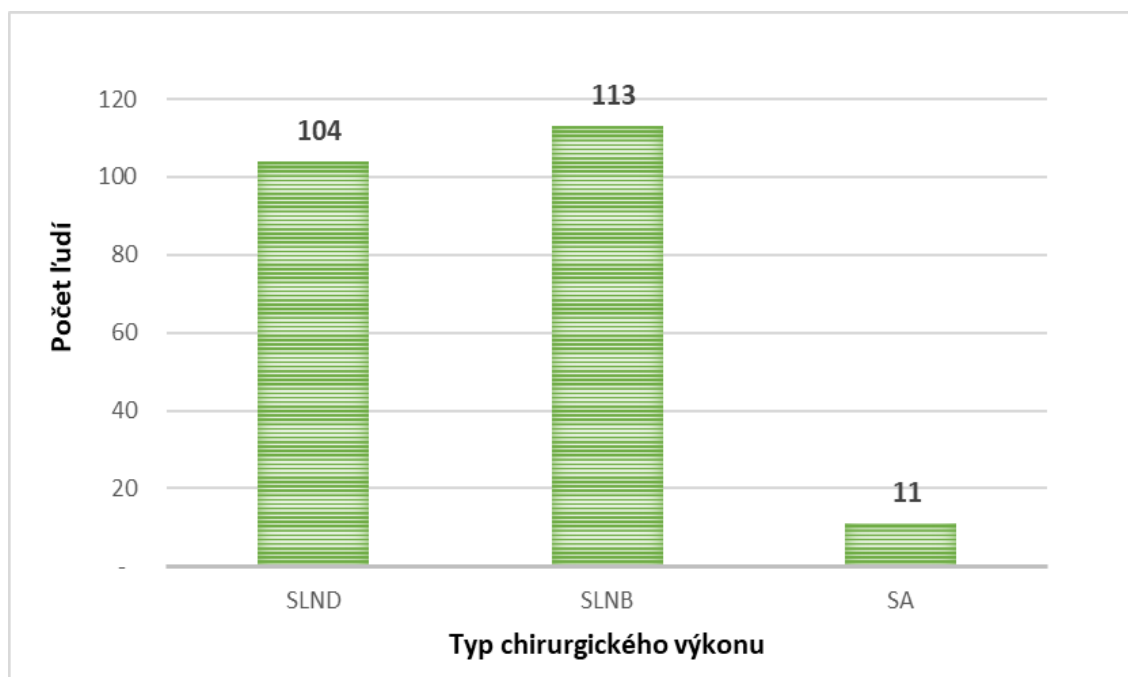


komplikácii pri rôznych typoch chirurgických výkonov. Z grafu môžeme vyčítať, že pri prsník šetriacej **PME** prevláda počet pacientiek **83** u ktorých **punkcia nebola nutná**. U **45** bola nutná **punkcia objemu do 100 ml**, a u **10** pacientiek **punkcia objemu nad 100 ml**. Naopak pri radikálnejšom zákroku **ME** značne prevláda počet pacientiek **43**, u ktorých bola nutná **punkcia objemu nad 100 ml**. U **24** pacientiek bola nutná **punkcia do 100 ml** a u **23** pacientiek **punkcia nebola nutná**.

Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,00001 < 0,001$** - \*\*\* tzn. s **intervalom spoľahlivosti 99,9 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi typom chirurgického výkonu a množstvom punktovanej tekutiny pri odstraňovaní pooperačných komplikácií.

#### CHIRURGICKÉ VÝKONY REGIONÁLNYCH LYMFATICKÝCH UZLÍN

**Graf 12 Grafické znázornenie typov chirurgických výkonov lymfatických uzlín**

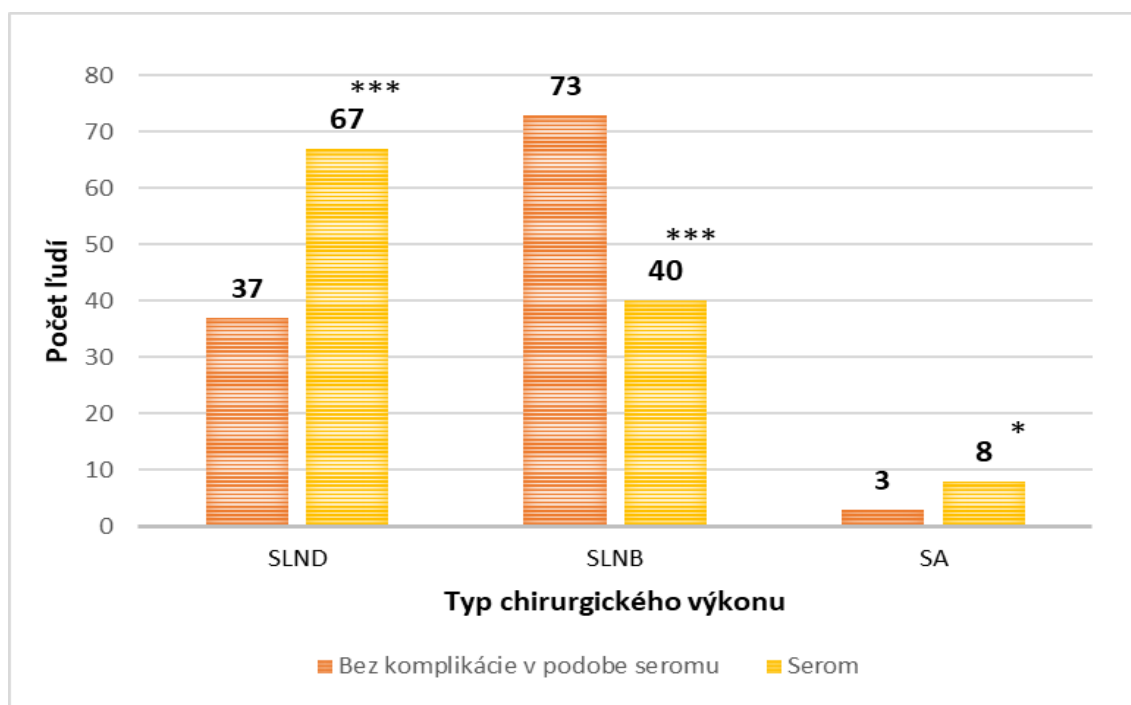


Graf č. 12 nám približuje prehľad chirurgických výkonov lymfatických uzlín u pacientiek s diagnózou karcinómu prsníka. Najpočetnejšiu skupinu s počtom **113** pacientiek a teda **46 %** tvorili pacientky, ktoré podstúpili šetrnejšiu alternatívu **biopsiu sentinelovej uzliny (SLNB)**. **Disekciu axily** podstúpilo **104** pacientiek tvoriacich **50 %** a **sampling axily** bol vykonaný u **11** pacientiek, čo predstavovalo **5 %**.

**Tabuľka 6** Prehľad chirurgických výkonov regionálnych lymfatických uzlín a pooperačných komplikácií

Typ chirurgického výkonu	Bez komplikácie v podobe seromu	Serom
Disekcia axily (SLND)	37 (39 % zo 104)	67 (64 % zo 104)
Biopsia sentinelovej uzliny (SLNB)	73 (65 % zo 113)	40 (35 % zo 113)
Sampling axily (SA)	3 (27 % z 11)	8 (73 % z 11)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p = 0,000035 &lt; 0,001</math></b>		

**Graf 13** Grafické znázornenie typov chirurgických výkonov regionálnych lymfatických uzlín a pooperačných komplikácií



V grafe sú uvedené výsledky chí-kvadrát testu 2x2:

\*\*\* =  $p < 0,001$  ; \* =  $p < 0,05$

V tabuľke č. 6 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek s konkrétnym chirurgickým výkonom. Na grafe č. 13 vidíme, že z celkového počtu pacientiek 104, ktoré podstúpili **disekciu axily (SLND)** vznikol serom v **67** prípadoch, a **37** prípadov bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. Pacientiek, ktoré podstúpili **biopsiu sentinelovej uzliny (SLNB)** bolo celkovo 113, z toho sa vyskytol serom u **40** pacientiek a **73** pacientiek bolo bez pooperačnej komplikácie.

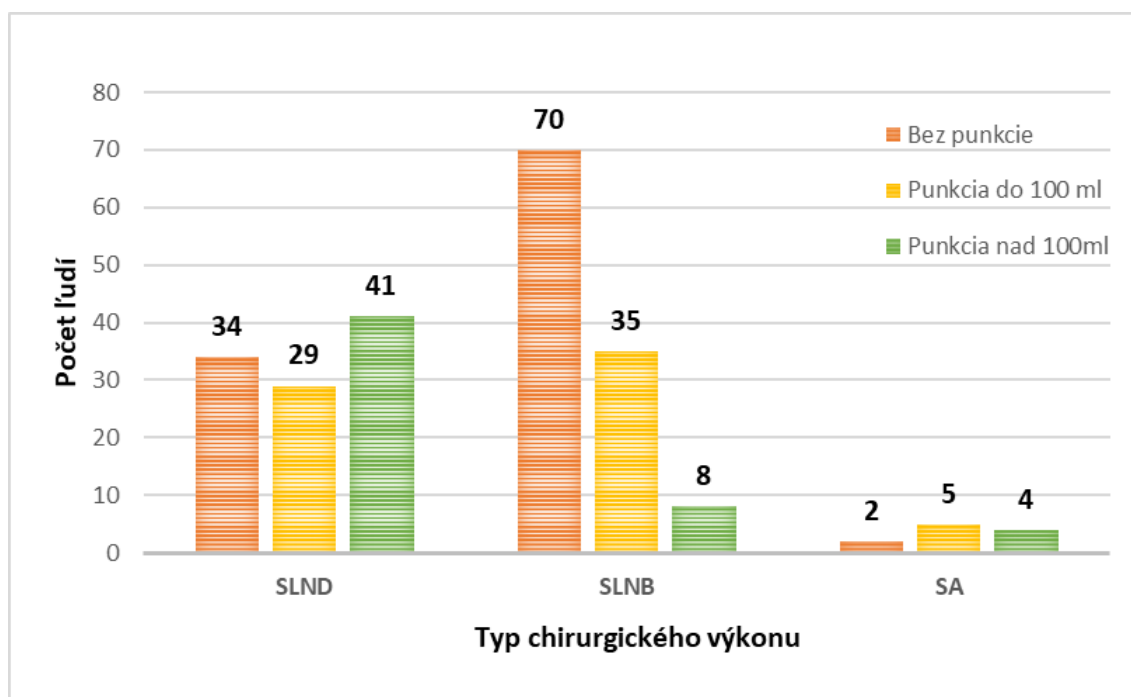
Minoritnú skupinu tvorili pacientky, ktoré podstúpili **sampling axily (SA)**. Z celkového počtu pacientiek 11 sa serom vytvoril u **8** pacientiek a **3** pacientky boli bez tejto pooperačnej komplikácie.

Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  $p = 0,000035 < 0,001$ -\*\*\* tzn. s intervalom spoľahlivosti **99,9 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi typom chirurgického výkonu a vznikom seromov. Následne sme na základe testu **chí-kvadrát 2x2** overili, do akej miery sú rozdiely medzi dátami u konkrétnych typov chirurgických výkonov štatisticky významné.

**Tabuľka 7** Prehľad chirurgických výkonov regionálnych lymfatických uzlín a následného odstraňovania pooperačných komplikácií

Typ chirurgického výkonu	Bez punkcie	Punkcia do 100 ml	Punkcia nad 100 ml
<b>Disekcia axily (SLND)</b>	34 (33 % zo 104)	29 (28 % zo 104)	41 (39 % zo 104)
<b>Biopsia sentinelovej uzliny (SLNB)</b>	70 (62 % zo 113)	35 (31 % zo 113)	8 (7 % zo 113)
<b>Sampling axily (SA)</b>	2 (18 % z 11)	5 (46 % z 11)	4 (36 % z 11)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p &lt; 0,00001 &lt; 0,001</math></b>			

**Graf 14** Grafické znázornenie chirurgických zákrokov regionálnych lymfatických uzlín a následného odstraňovania pooperačných komplikácií



V týchto pooperačných komplikáciách je okrem seromov zahrnutých aj 9 prípadov hematómov, ktoré sa u pacientiek vyskytli.

V tabuľke č. 7 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek s konkrétnym chirurgickým výkonom. Graf č. 14 nám poskytuje detailnejší pohľad na množstvo objemu, ktoré bolo punktované u pacientiek s výskytom pooperačných komplikácií, pri rôznych typoch chirurgických výkonov.

Na grafe vidíme, že pri radikálnejšom výkone **disekcii axily (SLND)** prevláda počet pacientiek **41**, u ktorých bola nutná **punkcia objemu nad 100 ml**, ďalej **29** pacientiek podstúpilo **punkciu do 100 ml** a u **34** pacientiek **punkcia nebola nutná**.

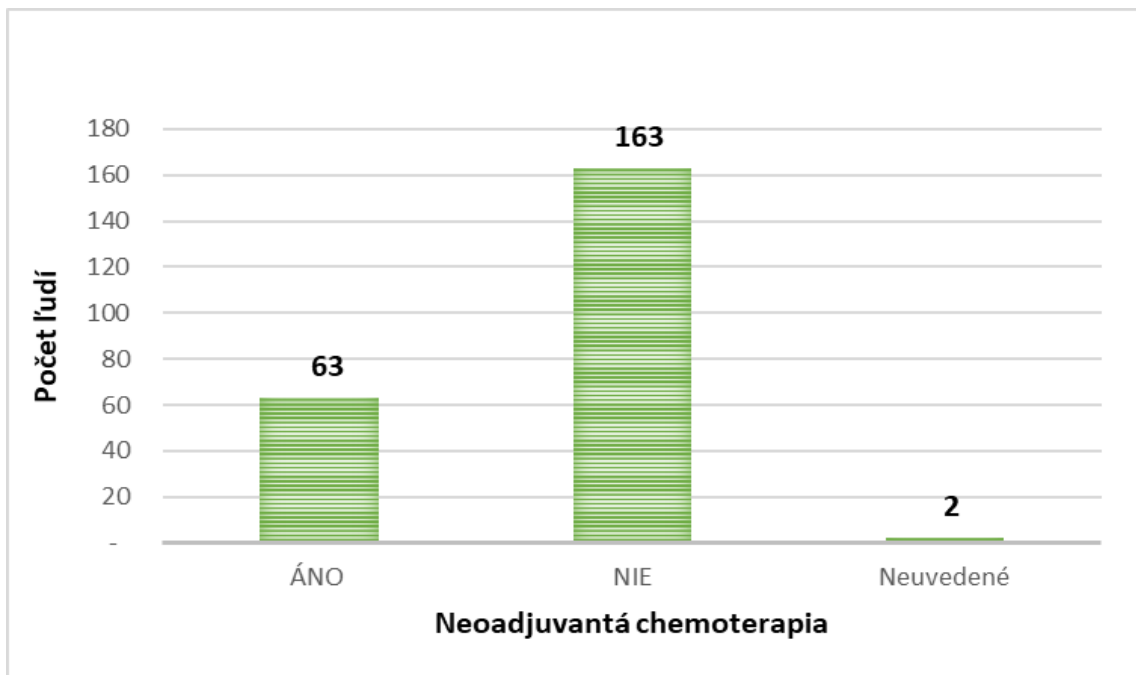
Pri šetrnejšom výkone **biopsii sentinelovej uzliny (SLNB)** u nadpolovičnej väčšiny pacientiek, teda u **70 punkcia nebola nutná**, u **35** pacientiek bola vykonaná **punkcia do 100 ml**, a u **8** pacientiek **punkcia nad 100 ml**.

Pri **samplingu axily** u **2** pacientiek **punkcia nebola nutná**, u **5** pacientiek bola vykonaná **punkcia do 100 ml** a **4** pacientiek **punkcia nad 100 ml**.

Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p < 0,00001 < 0,001$** -\*\*\* tzn. s **intervalom spoľahlivosti 99,9 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi typom chirurgického výkonu a množstvom punktovanej tekutiny pri odstraňovaní pooperačných komplikácií.

## B) Vplyv neoadjuvantnej chemoterapie na vznik seromu a jeho následnú punkciu

**Graf 15 Grafické znázornenie pacientiek podstupujúcich neoadjuvantnú chemoterapiu**

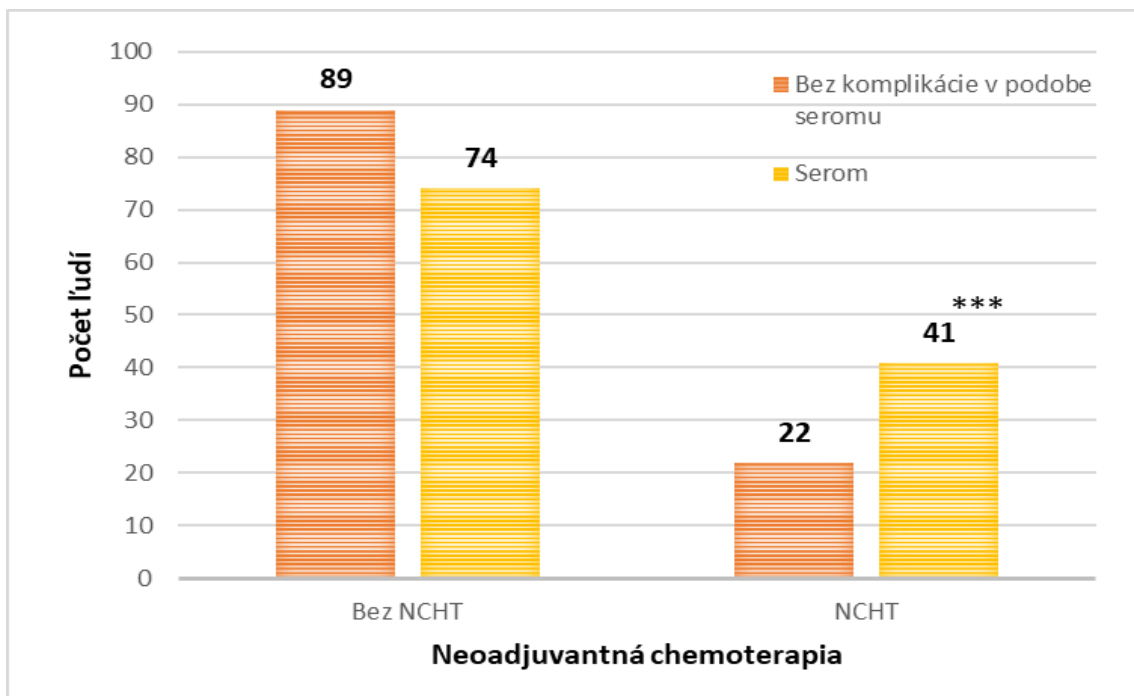


Podľa grafu č. 15 neoadjuvantnú chemoterapiu **podstúpilo 63** pacientiek, čo predstavuje **28 %** nášho súboru pacientiek a naopak pomerná väčšina **163** pacientiek teda **71 %** v našom súbore neoadjuvantnú chemoterapiu **nepodstúpila**. U **2** pacientiek teda u **1 %** **nebolo uvedené**, či neoadjuvantnú chemoterapiu podstúpili.

**Tabuľka 8** Prehľad pacientiek, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu a následných pooperačných komplikácií

Neoadjuvantná chemoterapia	Bez komplikácie v podobe seromu	Serom
NCHT	22 (35 % zo 63)	41 (65 % zo 63)
Bez NCHT	89 (55 % zo 163)	74 (45 % zo 163)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p = 0,008 &lt; 0,01</math></b>		

**Graf 16** Grafické znázornenie pacientiek, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu a následných pooperačných komplikácií



V grafe sú uvedené výsledky chí-kvadrát testu 2x2:

\*\*\* =  $p < 0,001$

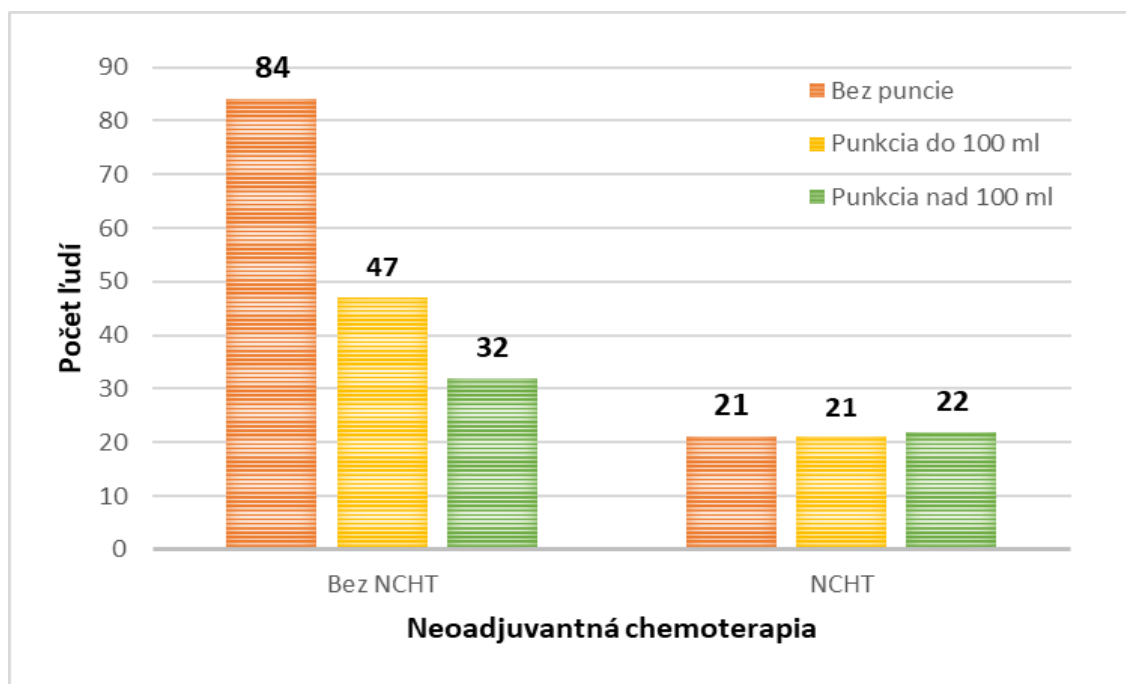
V tabuľke č. 8 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek podstupujúcich, či nepodstupujúcich NCHT. Na základe grafu č. 16 vidíme, že zo 163 pacientiek, ktoré **nepodstúpili** neoadjuvantnú chemoterapiu vznikol serom u **74** pacientiek a u **89** pacientiek nedošlo k vzniku tejto pooperačnej komplikácie. U 63 pacientiek, ktoré **podstúpili** neoadjuvantnú chemoterapiu serom vznikol u **41** pacientiek a u **22** pacientiek sa táto pooperačná komplikácia nevytvorila.

Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,008 < 0,01$** -\*\* tzn. s intervalom spoľahlivosti **99 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi neoadjuvantnou chemoterapiou a vznikom seromov. Následne sme na základe **testu chí-kvadrát 2x2** overili, do akej miery sú rozdiely medzi dátami u konkrétnych typov chirurgických výkonov štatisticky významné.

**Tabuľka 9** Prehľad pacientiek , ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu a následného odstraňovania pooperačných komplikácií

Neoadjuvantná chemoterapia	Bez punkcie	Punkcia do 100 ml	Punkcia nad 100 ml
<b>NCHT</b>	21 (33 % zo 63)	21 (33 % zo 63)	22(35 % zo 63)
<b>Bez NCHT</b>	84 (52 % zo 163)	47(29 % zo 163)	32 (20 % zo 163)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p = 0,02 &lt; 0,05</math></b>			

**Graf 17** Grafické znázornenie pacientiek, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu a následného odstraňovania pooperačných komplikácií



V týchto pooperačných komplikáciách je okrem seromov zahrnutých aj 9 prípadov hematómov, ktoré sa u pacientiek vyskytli.

V tabuľke č. 9 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek podstupujúcich, či nepodstupujúcich NCHT. V grafe č. 17 vidíme, že z celkového počtu 163 pacientiek, ktoré **nepodstupovali** neoadjuvantnú chemoterapiu, 47 pacientiek podstúpilo punkciu do 100 ml, **32** pacientiek punkciu nad 100 ml a u **84** pacientiek teda u nadpolovičnej väčšiny nebola punkcia nutná. Zo 63 pacientiek, ktoré museli **podstúpiť** neoadjuvantnú chemoterapiu, **21** podstúpilo punkciu do 100 ml, **22** punkciu nad 100 ml a u **21** z nich punkcia nebola nutná.

Na základe **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p= 0,02 < 0,05$** -\* tzn. s **intervalom spoľahlivosti 95 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi neoadjuvantnou chemoterapiou a množstvom punktovanej tekutiny, pri odstraňovaní pooperačných komplikácií.

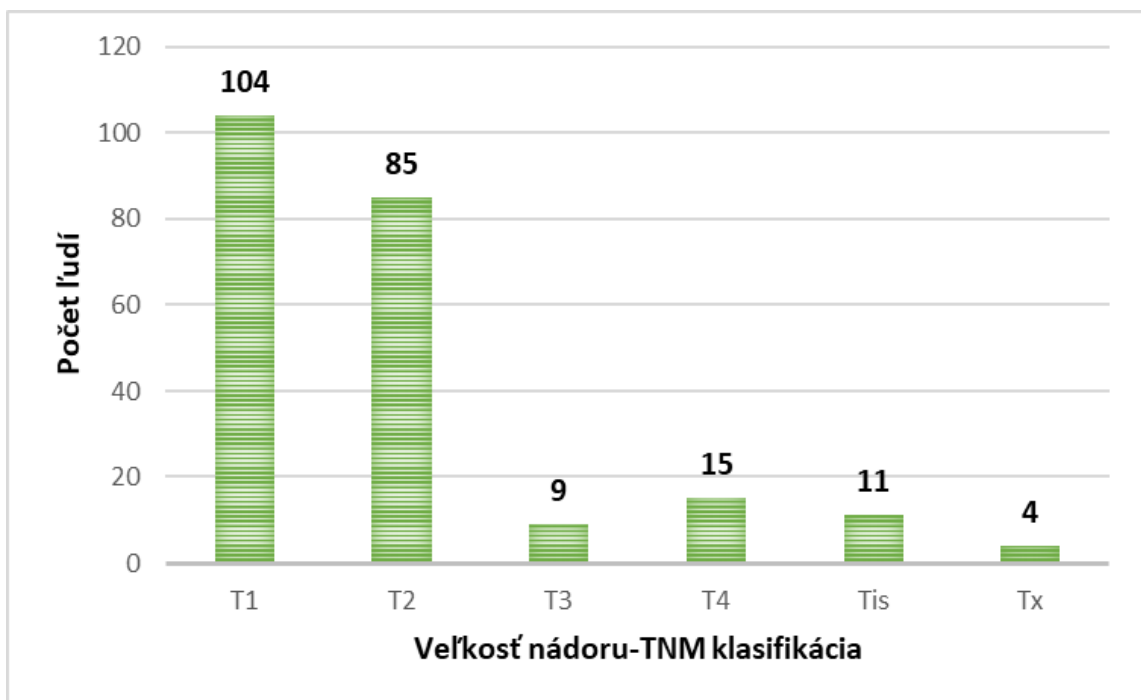


#### 4.2.4.2 Faktory pacientky a karcinómu

##### A) Vplyv veľkosti nádoru podľa TNM klasifikácie na vznik seromu a následnú punkciu pooperačných komplikácií

TNM je celosvetovo uznávaná klasifikácia, do ktorej je zaradená väčšina onkologických ochorení. Zjednocuje klinický a patologický pohľad na dané ochorenie. **T**-tumor, **N**-nodus (uzliny), **M**-metastázy (Sokol, 2019). My sme sa zamerali na charakteristiku T, ktorá popisuje veľkosť primárneho nádoru.

**Graf 18 Grafické znázornenie klinickej klasifikácie primárnych nádorov podľa TNM klasifikácie**



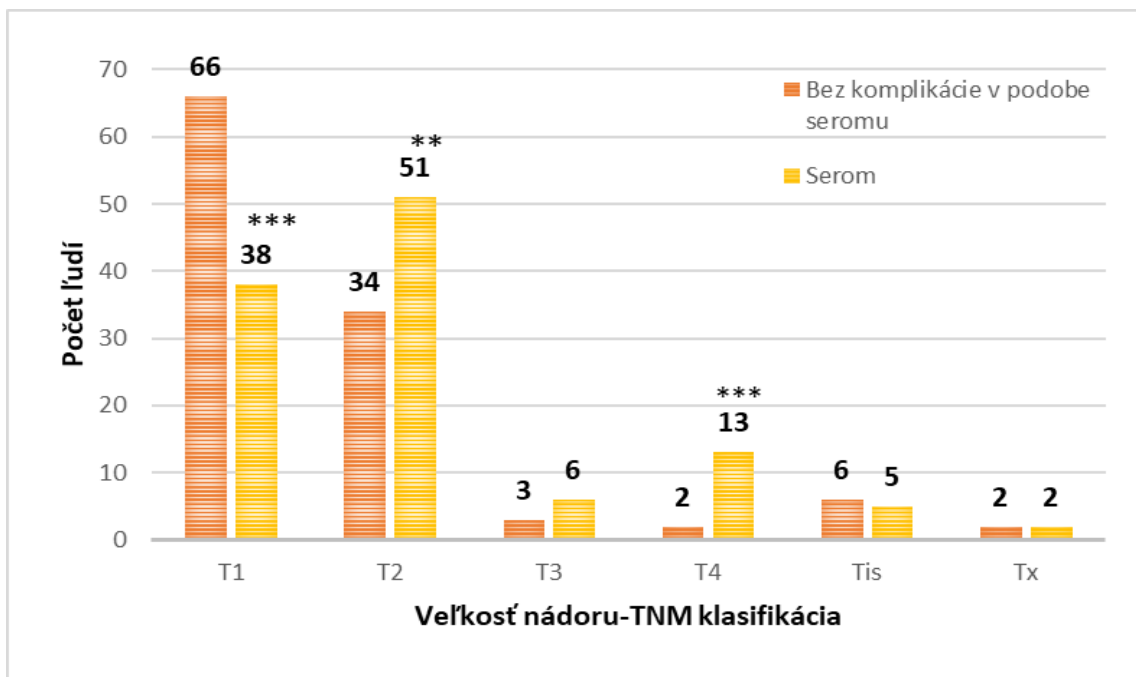
**T1**-nádor do 2 cm v najväčšom rozmere, **T2**-nádor väčší ako 2 cm, nie však viac ako 5 cm v najväčšom rozmere, **T3**-nádor väčší ako 5 cm v najväčšom rozmere, **T4**-nádor akejkoľvek veľkosti s primárnym šírením do hrudnej steny alebo do kože, **Tx**-primárny nádor sa nedá posúdiť, **Tis**-karcinóm in situ

Graf č. 18 nám ukazuje detailnejšie rozdelenie pacientiek podľa klinickej klasifikácie TNM, resp. veľkosti primárneho nádoru. Najpočetnejšiu skupinu s počtom pacientiek **104**, ktorá predstavuje **46 %** tvorí **T1**. Druhou najpočetnejšou skupinou je **T2** s počtom pacientiek **85**, tvoria **37 %**. Ďalej nasleduje **T4** s **15** pacientkami predstavujúcimi **6 %**. Skupina **Tis** nádorov tvorí **11** pacientiek a predstavujú **5 %**. **9** pacientiek malo klasifikovaný karcinóm ako **T3**, čo predstavuje **4 %**. A u **4** pacientiek teda u **2 %** sa veľkosť primárneho karcinómu nedala posúdiť (**Tx**).

**Tabuľka 10** Prehľad veľkosti primárnych nádorov podľa TNM klinickej klasifikácie a pooperačných komplikácií pacientiek

Veľkosť nádoru podľa TNM klasifikácie	Bez komplikácie v podobe seromu	Serom
T1	66 (64 % zo 104)	38 (37 % zo 104)
T2	34 (40 % z 85)	51 (60 % z 85)
T3	3 (33 % z 9)	6 (67 % z 9)
T4	2 (7 % z 15)	13 (87 % z 15)
Tis	6 (55 % z 11)	5 (46 % z 11)
Tx	2 (50 % zo 4)	2 (50 % zo 4)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p = 0,00121 &lt; 0,01</math></b>		

**Graf 19** Grafické znázornenie veľkosti primárnych nádorov podľa klinickej TNM klasifikácie a pooperačných komplikácií pacientiek



V grafe sú uvedené výsledky chí-kvadrát testu 2x2:

\*\*\* =  $p < 0,001$ ; \*\* =  $p < 0,01$

V tabuľke č. 10 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek s konkrétnou klinickou klasifikáciou. V grafe č. 19 vidíme, že z celkového počtu 104 pacientiek, ktorých karcinóm bol klasifikovaný ako T1 sa vyskytol serom u 38 pacientiek a u 66 pacientiek sa komplikácia v podobe seromu nevyskytla.

Z celkového počtu 85 pacientiek, ktorých karcinóm bol klasifikovaný ako **T2** sa vyskytol seróm u **51** pacientiek a u **34** pacientiek sa táto komplikácia nevytvorila.

U 9 pacientiek s karcinómom klasifikovaným ako **T3** vznikol seróm u **6** pacientiek a **3** pacientky boli bez tejto pooperačnej komplikácie.

Z celkového počtu 15 pacientiek, ktoré mali karcinóm klasifikovaný ako **T4** sa serom vyskytol u **13** pacientiek a **2** pacientky túto pooperačnú komplikáciu nemali.

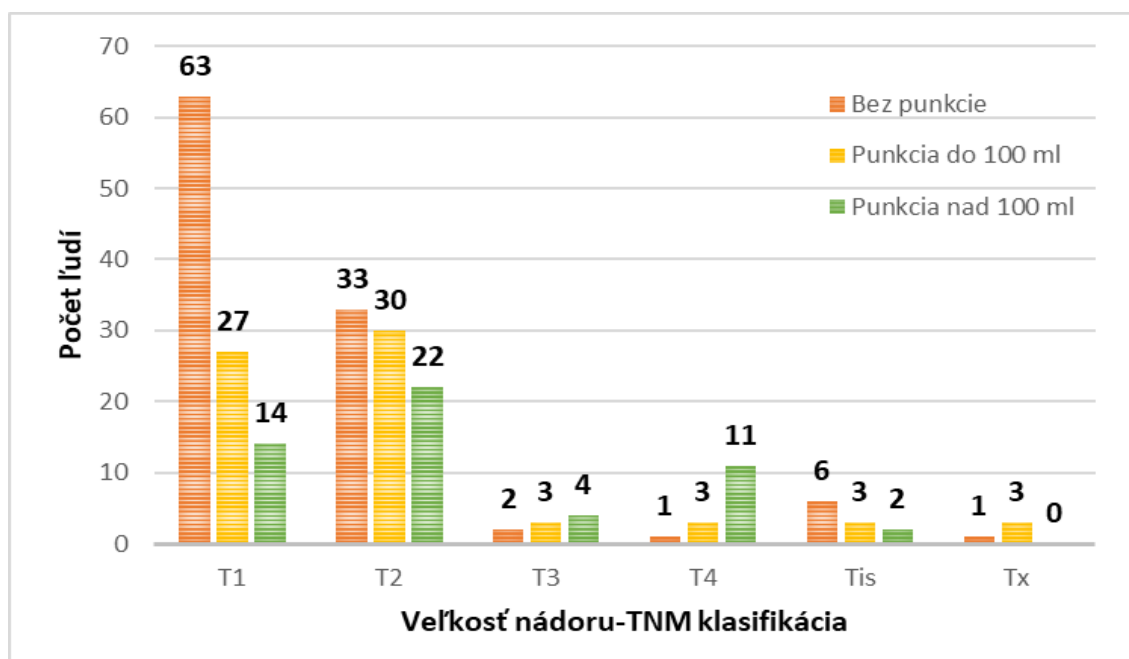
U nádorov, ktoré boli klasifikované ako **Tis** sa v **6** prípadoch vyskytoval serom a **5** prípadov bolo bez tejto komplikácie. A u nádorov klasifikovaných ako **Tx** sa v **2** prípadoch vyskytol seróm a **2** prípady boli bez pooperačnej komplikácie v podobe **seromu**.

Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,00121 < 0,01$** -\*\* tzn. s intervalom spoľahlivosti **99 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi klinickým štádiom primárnych nádorov a vznikom seromov. Následne sme na základe **testu chí-kvadrát 2x2** overili, do akej miery sú rozdiely medzi dátami u konkrétnych klinických štádií nádorov štatisticky významné.

**Tabuľka 11** Prehľad veľkosti primárnych nádorov podľa TNM klinickej klasifikácie a následného odstraňovania pooperačných komplikácií

Veľkosť nádoru podľa TNM klasifikácie	Bez punkcie	Punkcia do 100 ml	Punkcia nad 100 ml
T1	63 (61 % zo 104)	27 (26 % zo 104)	14 (14 % z 104)
T2	33 (39 % z 85)	30 (35 % z 85)	22 (26 % z 85)
T3	2 (22 % z 9)	3 (33 % z 9)	4 (44 % z 9)
T4	1 (7 % z 15)	3 (33 % z 15)	11 (73 % z 15)
Tis	6 (55 % z 11)	3 (27 % z 11)	2 (18 % z 11)
Tx	1 (25 % zo 4)	3 (75 % zo 4)	0 (0 % zo 4)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p = 0,000014 &lt; 0,001</math></b>			

**Graf 20** Grafické znázornenie veľkosti primárnych nádorov podľa TNM klinickej klasifikácie a následného odstraňovania pooperačných komplikácií



V týchto pooperačných komplikáciách je okrem seromov zahrnutých aj 9 prípadov hematómov, ktoré sa u pacientiek vyskytli. V tabuľke č. 11 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek s konkrétnou klinickou klasifikáciou.

Z grafu č. 20 môže vyčítať, že u pacientiek, u ktorých bol diagnostikovaný karcinóm klasifikovaný ako **T1**, **27** pacientiek podstúpilo **punkciu do 100 ml**, **14** pacientiek **punkciu nad 100 ml** a u **63** pacientiek **nebola punkcia nutná**.

Pacientky, ktorých karcinóm bol klasifikovaný ako **T2**, **30** pacientiek podstúpilo **punkciu do 100 ml**, **22** pacientiek podstúpil punkciu **nad 100 ml** a **33** pacientiek **punkciu nemuselo podstúpiť**.

U karcinómov, ktoré boli klasifikované ako **T3**, **3** pacientky podstúpili **punkciu do 100 ml**, **4** pacientky **nad 100 ml** a u **2** pacientiek **punkcia nebola nutná**.

U karcinómov **T4**, **3** pacientky podstúpili **punkciu do 100 ml**, **11** pacientiek punkciu **nad 100 ml** a u **1** pacientky **punkcia nebola nutná**.

U karcinómov in situ (**Tis**) **3** pacientky podstúpili **punkciu do 100 ml**, **2** pacientky punkciu **nad 100 ml** a u **6** pacientiek **punkcia nebola nutná**.

U nádorov klasifikovaných ako **Tx**, **3** pacientky podstúpili **punkciu do 100 ml** a u **1** pacientky **punkcia nebola nutná**.

Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,000014 < 0,001$** -\*\*\* tzn. s **intervalom spoľahlivosti 99,9 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi klinickým štádiom primárnych nádorov a množstvom punktovanej tekutiny, pri odstraňovaní pooperačných komplikácií.

## B) Vplyv počtu metastázami postihnutých regionálnych lymfatických uzlín podľa patologickej TNM klasifikácie na vznik seromu a následnú punkciu pooperačných komplikácií

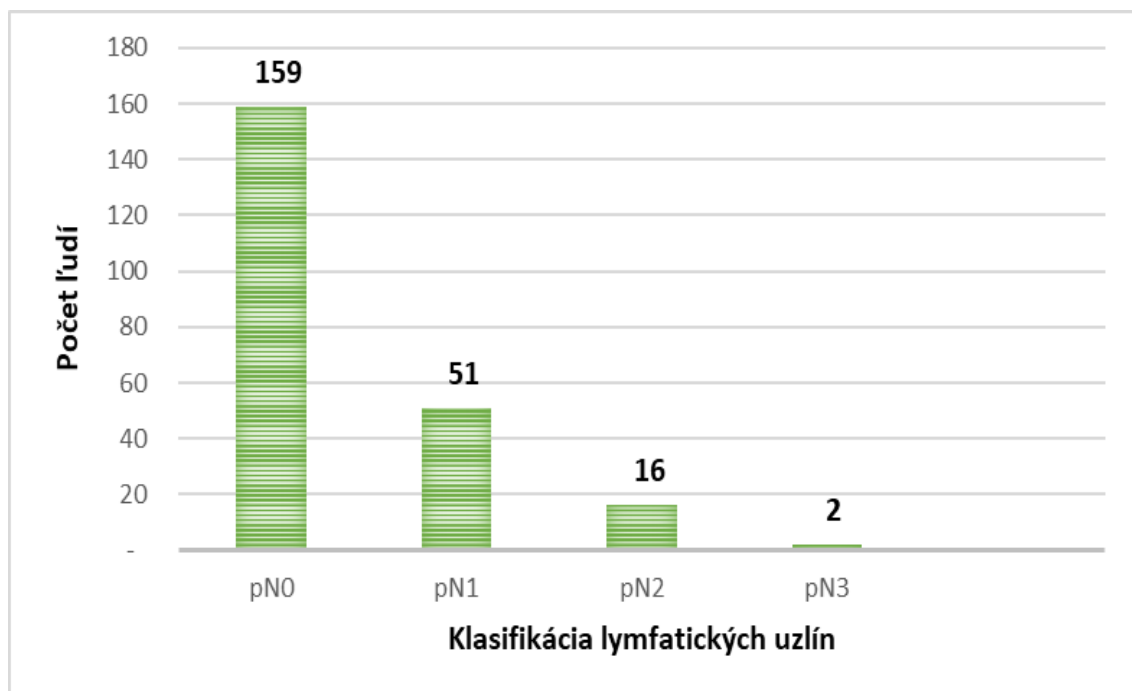
TNM klasifikácia sa delí na vyššie spomínanú klinickú a patologickú. Patologická klasifikácia si vyžaduje resekciu a histologické vyšetrenie. Pri patologickej klasifikácii sme sa zamerali na charakteristiku N, ktorá popisuje počet regionálnych lymfatických uzlín, ktoré boli postihnuté metastázami.

**pN0** -regionálne lymfatické uzliny bez metastáz

**pN1, pN2, pN3** - zväčšujúce sa postihnutie regionálnych lymfatických uzlín histologicky (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind, 2011).

Podrobnejší popis klasifikácie je uvedený v prílohe č. 1.

**Graf 21 Grafické znázornenie patologickej klasifikácie regionálnych lymfatických uzlín u diagnostikovaných karcinómov**



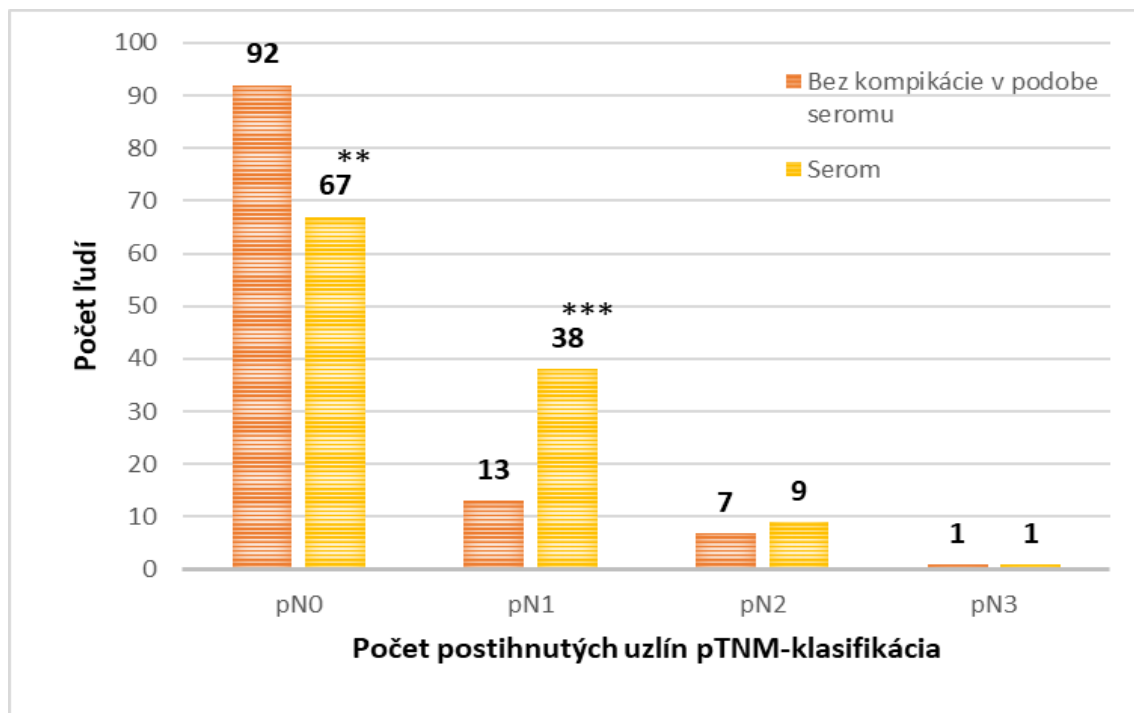
V grafe č. 21 vidíme, že najvyšší počet pacientiek tvorila skupina **pN0**, teda skupina bez prítomných metastáz v lymfatických uzlinách s počtom pacientiek **159** predstavovala **70 %**. Ďalej bola skupina pacientiek s klasifikáciou **pN1** s počtom pacientiek **51** predstavovala **22 %**.

Klasifikácia **pN2** bola u **16** pacientiek predstavujúcich **7 %** a najmenšiu skupinu tvorila klasifikácia **pN3** s **2** pacientkami tvorila **2 %**.

**Tabuľka 12** Prehľad postihnutých lymfatických uzlín podľa TNM patologickej klasifikácie a pooperačných komplikácií pacientiek

Počet postihnutých regionálnych lymfatických uzlín podľa pTNM klasifikácie	Bez komplikácie v podobe seromu	Serom
<b>pN0</b>	92 (58 % zo 159)	67 (39 % zo 159)
<b>pN1</b>	13 (26 % z 51)	38 (75 % z 51)
<b>pN2</b>	7 (45 % zo 16)	9 (56 % zo 16)
<b>pN3</b>	1 (50 % z 2)	1 (50 % z 2)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p = 0,00093 &lt; 0,001</math></b>		

**Graf 22** Grafické znázornenie postihnutých lymfatických uzlín podľa TNM patologickej klasifikácie a pooperačných komplikácií pacientiek



V grafe sú uvedené výsledky chí-kvadrát testu 2x2:

\*\*\* =  $p < 0,001$ ; \*\* =  $p < 0,01$

V tabuľke č. 12 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek s konkrétnou patologickou klasifikáciou. V grafe č. 22 vidíme, že z celkového počtu pacientiek 159, ktoré nemali postihnuté lymfatické uzliny (**pN0**) sa pooperačná komplikácia v podobe seromu vyskytla u **67** pacientiek a **92**, čiže nadpolovičná väčšina pacientiek pooperačnú komplikáciu v podobe seromu nemala.

U 51 pacientiek, u ktorých bolo postihnutie lymfatických uzlín klasifikované ako **pN1**, sa pooperačná komplikácia v podobe seromu vyskytla u **38** pacientiek a **13** pacientiek bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. U 16 pacientiek s klasifikáciou postihnutých uzlín **pN2** sa serom vyskytol u **9** pacientiek a bez tejto komplikácie bolo **7** pacientiek. Z 2 pacientiek, ktoré mali postihnutie lymfatických uzlín **pN3** sa serom vyskytol len u **jednej** z nich.

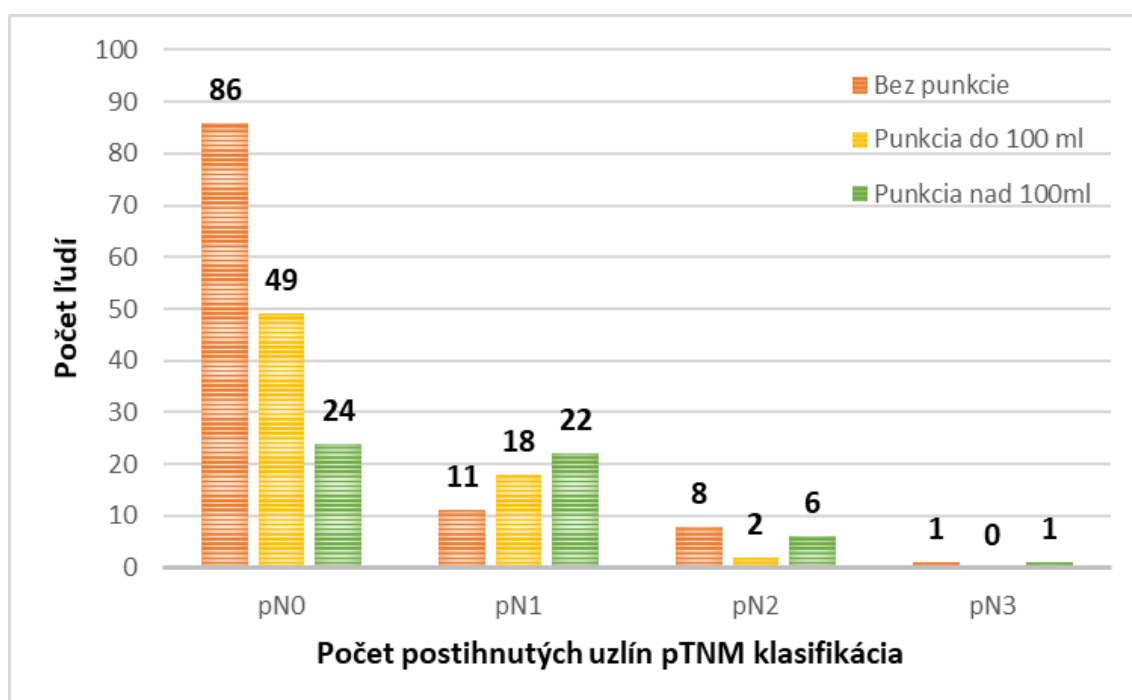
Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,00093 < 0,001$** -\*\*\* tzn. s intervalom spoľahlivosti **99,9 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi počtom metastázami postihnutých lymfatických uzlín a vznikom seromov. Následne sme na základe **testu chí-kvadrát 2x2** overili, do akej miery sú rozdiely medzi dátami u konkrétnych štádií postihnutia uzlín štatisticky významné.



**Tabuľka 13** Prehľad postihnutých lymfatických uzlín podľa TNM patologickej klasifikácie a následného odstraňovania pooperačných komplikácií

Počet postihnutých regionálnych lymfatických uzlín podľa pTNM klasifikácie	Bez punkcie	Punkcia do 100 ml	Punkcia nad 100 ml
<b>pN0</b>	86 (54 % zo 159)	49 (31 % zo 159)	24 (15 % zo 159)
<b>pN1</b>	11 (22 % z 51)	18 (35% z 51)	22 (43 % z 51)
<b>pN2</b>	8 (50 % zo 16)	2 (13 % zo 16)	6 (38 % zo 16)
<b>pN3</b>	1 (50 % z 2)	0 (0 %)	1 (50 % z 2)
<b>Hodnota chí-kvadrát testu: <math>p = 0,0002 &lt; 0,001</math></b>			

**Graf 23** Grafické vyjadrenie postihnutých lymfatických uzlín podľa TNM patologickej klasifikácie a následného odstraňovania pooperačných komplikácií



V týchto pooperačných komplikáciách je okrem seromov zahrnutých aj 9 prípadov hematómov, ktoré sa u pacientiek vyskytli. V tabuľke č. 13 sme uviedli relatívnu početnosť pacientiek s konkrétnou patologickou klasifikáciou.

V grafe č. 23 môžeme vidieť, že z celkového počtu pacientiek 159, ktoré nemali postihnuté lymfatické uzliny metastázami **pN0**, bola u **49** pacientiek vykonaná **punkcia do 100 ml**, u **24** pacientiek **punkcia nad 100 ml** a u **86** pacientiek **punkcia nebola vykonaná**.

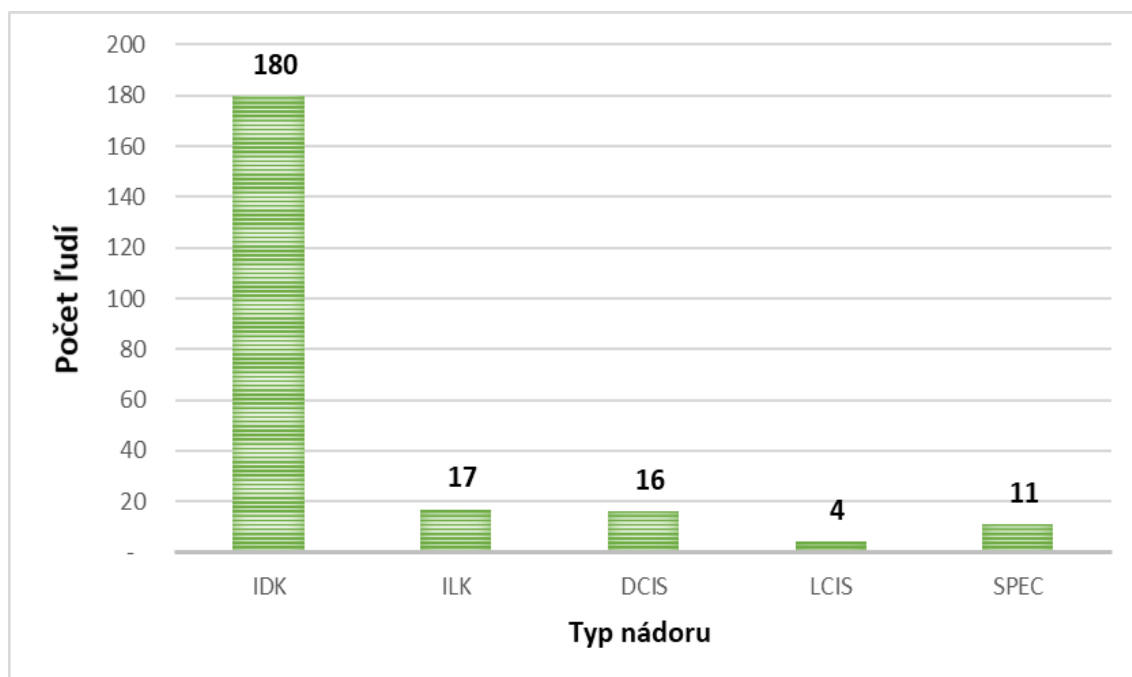
U pacientiek, ktoré mali postihnutie uzlín klasifikované ako **pN1** bola vykonaná u **18** pacientiek **punkcia do 100 ml** u **22** pacientiek **punkcia nad 100 ml** a u **11** **punkcia nebola nutná**. U **pN2** klasifikácie bola **punkcia do 100 ml** u **2** pacientiek, u **6** **punkcia nad 100 ml** a u **8** **punkcia nebola vykonaná**. Z 2 pacientiek s klasifikáciou postihnutých uzlín **pN3** mala **1** pacientka punkciu nad 100 ml a **1** bola bez punkcie.

Pomocou **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,0002 < 0,001$** -\*\*\* tzn. s **intervalom spoľahlivosti 99,9 %** a zistili sme, že existuje štatisticky významná závislosť medzi počtom postihnutých regionálnych lymfatických uzlín a množstvom punktovanej tekutiny, pri odstraňovaní pooperačných komplikácií.

### C) Vplyv typu karcinómu na vznik seromu

Rozlišujeme niekoľko základných typov karcinómov prsníka, ktoré sa vyskytli aj v nami analyzovanom súbore vo väčšinovom zastúpení. Okrem nich existujú špecifické typy karcinómov, tie sa však v našom súbore vyskytli minimálne. Detailnejší prehľad poskytuje graf č. 24.

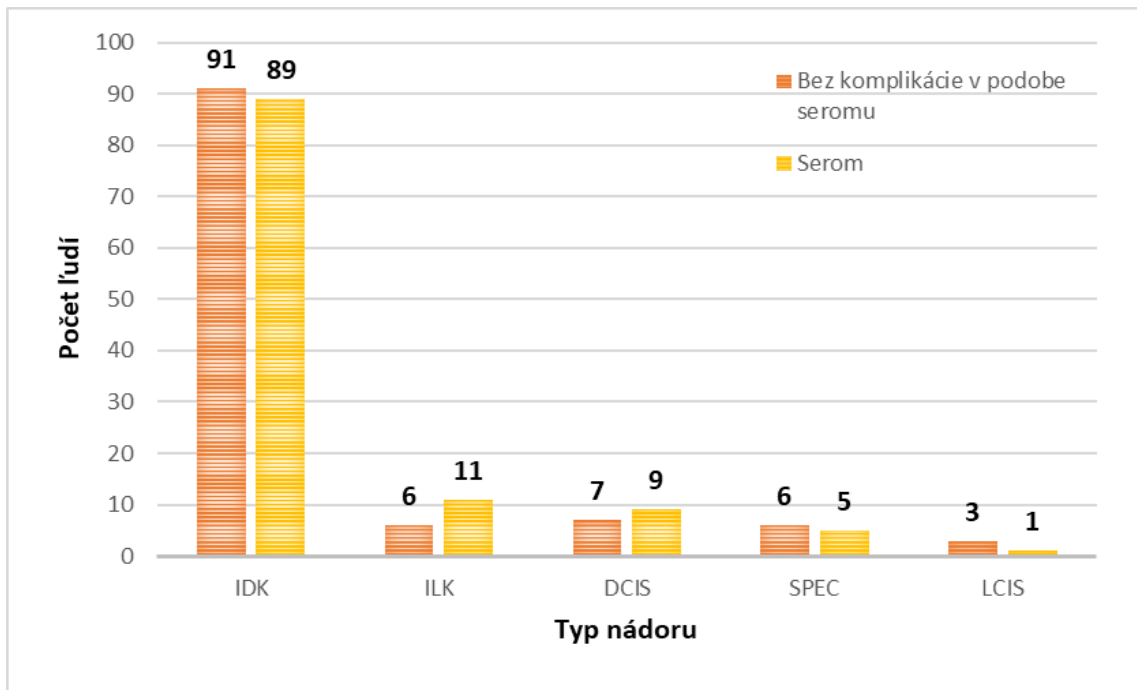
**Graf 24** *Percentuálne zastúpenie jednotlivých typov karcinómov v skúmanej vzorke pacientiek*



**IDK**-invazívny duktálny karcinóm, **ILK**-invazívny lobulárny karcinóm, **DCIS**-duktálny karcinóm in situ, **LCIS**-lobulárny karcinóm in situ, **SPEC**- špeciálny typ karcinómu

Graf č. 24 nám približuje zastúpenie jednotlivých typov karcinómov v našom súbore pacientiek. Najpočetnejšiu skupinu tvorili pacientky s **invazívnym duktálnym karcinómom** s počtom **181** predstavovali **79 %**. **Invazívny lobulárny karcinóm a duktálny karcinóm in situ** malo diagnostikovaných zhodne **16 pacientiek** a obe skupiny predstavovali **7 %**. **Lobulárny karcinóm in situ** sa vyskytol u **4 pacientiek**, čo tvorilo **2 %**. A **špeciálny typ karcinómu** bol diagnostikovaný u **11 pacientiek** tvoriacich **5 %** súboru.

**Graf 25 Grafické vyjadrenie typov karcinómov a pooperačných komplikácií pacientiek**



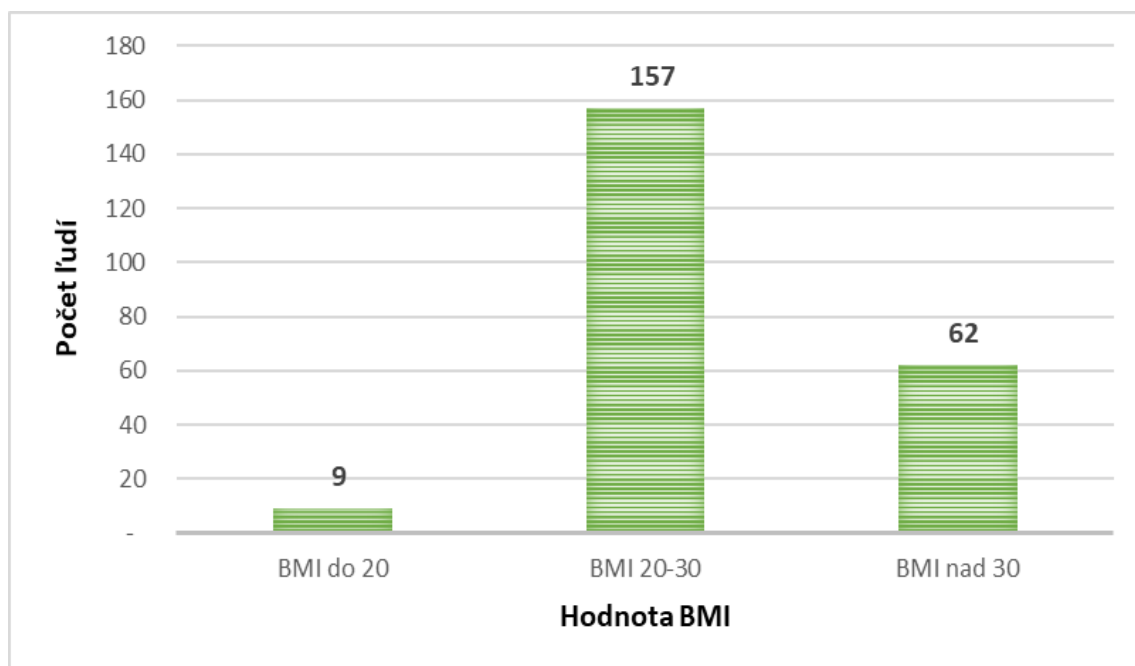
Na grafe č. 25 vidíme, že z celkového počtu pacientiek 180 ktoré mali diagnostikovaný **invazívny duktálny karcinóm (IDK)**, **89** malo pooperačnú komplikáciu v podobe seromu a **91** z nich bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. Z celkového počtu pacientiek 17, ktoré mali diagnostikovaný invazívny **lobulárny karcinóm (ILK)**, vznikol serom u **11** pacientiek a **6** pacientiek bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. U 16 pacientiek s diagnostikovaným **duktálnym karcinómom in situ** sa vyskytol serom u **9** z nich a u **7** sa táto komplikácia nevyskytla. U **špeciálnych typov karcinómov** sa serom vyskytol v **6** prípadoch a **5** prípadov bolo bez pooperačných komplikácií. **Lobulárny karcinóm in situ** bol diagnostikovaný u 4 pacientiek z toho serom vznikol u **1** pacientky a u **3** pacientiek sa táto pooperačná komplikácia nevyskytla.

Na základe **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,589 > 0,05$** -\* pri intervale spoľahlivosti **95 %** a zistili sme, že považovať závislosť medzi typom karcinómov a vznikom seromu je štatisticky nevýznamné.

#### D) Vplyv BMI na vznik seromov

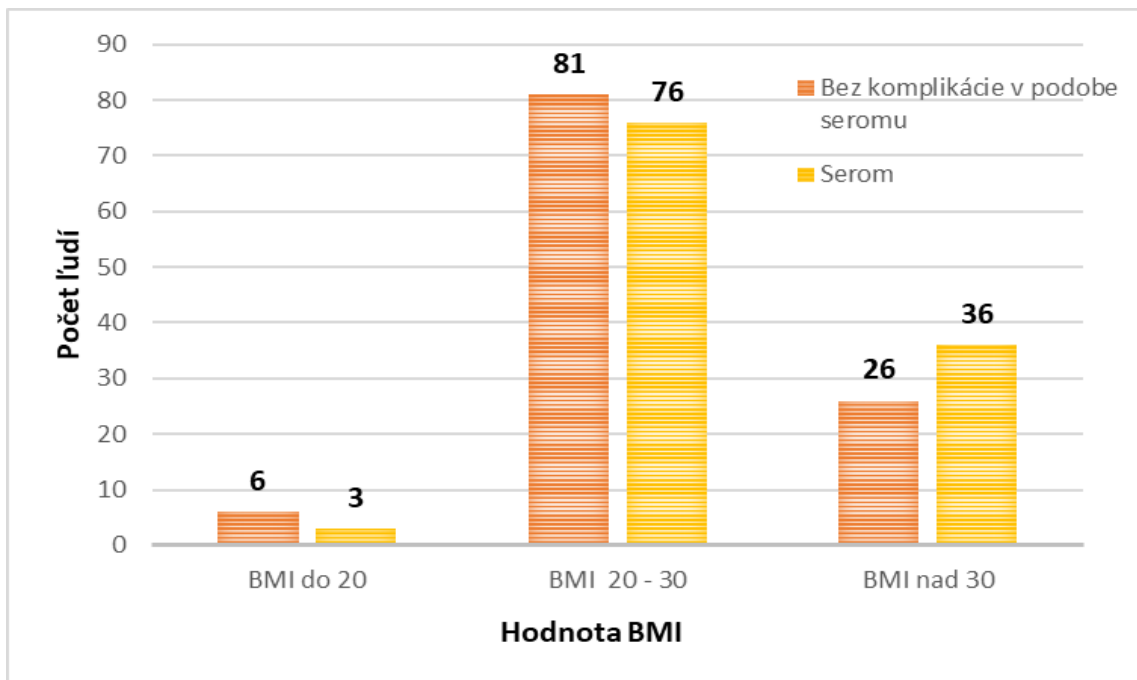
Body mass index (index telesnej hmotnosti - BMI) vyjadruje množstvo telesného tuku pacienta. Vypočíta sa, ako podiel telesnej hmotnosti v kg a telesnej výšky v m<sup>2</sup>. U dospelých je BMI ≥ 30 označované ako obezita a naopak BMI < 18,5 ako podvýživa (Krahulec, 2004).

**Graf 26 Grafické znázornenie pacientiek na základe hodnoty BMI**



Na základe grafu č. 26 môžeme vidieť, že sme pacientky rozdelili do 3 skupín podľa veľkosti body mass indexu (BMI). Prvú skupinu tvorili pacientky s **BMI do 20 (9 pacientiek a predstavovali 4 %)**. Druhú a zároveň najpočetnejšiu skupinu tvorili pacientky s **BMI medzi 20 - 30 (157 pacientiek predstavovalo 69 %)**. A poslednú skupinu tvorili pacientky s **BMI nad 30 (62 pacientiek predstavovalo 27 %)**. Priemer BMI predstavoval 27 a medián dosiahol hodnotu 25.

**Graf 27 Grafické znázornenie pacientiek pacientiek na základe hodnoty BMI a následný vznik pooperačných komplikácií**



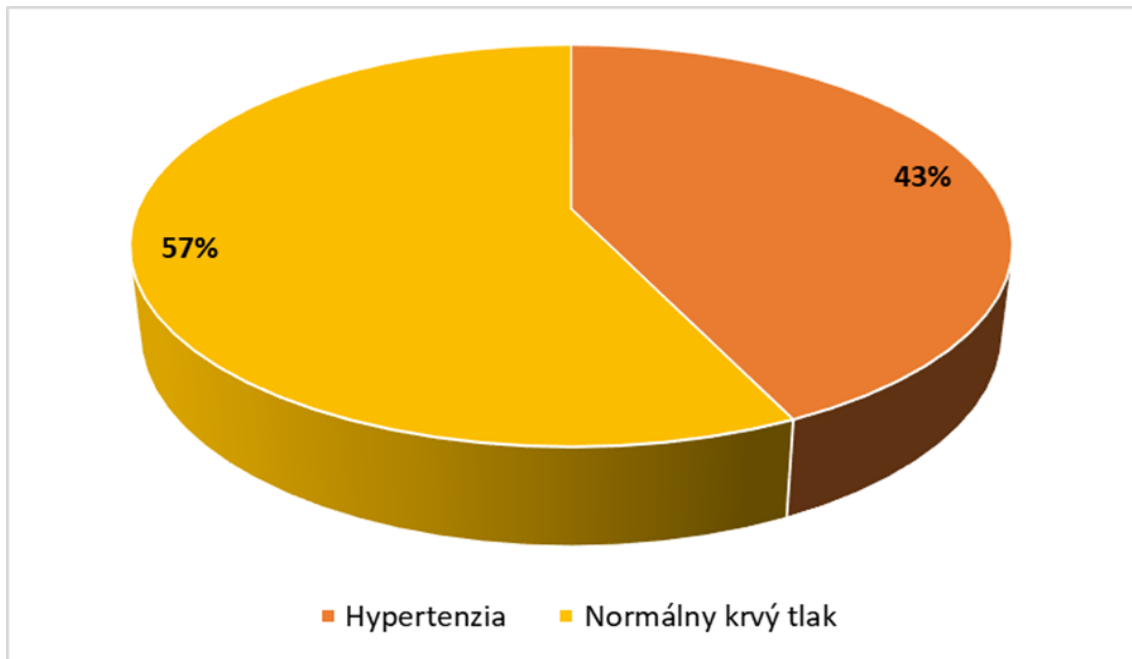
V grafe č. 27 vidíme, tri skupiny pacientiek rozdelených podľa hodnoty BMI. V skupine pacientiek, ktorých hodnota BMI bola **do 20** sa u **3** pacientiek vyvinul serom a **6** pacientiek bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. V skupine pacientiek, ktorých BMI hodnota bola **medzi 20 a 30** sa serom vyvinul u **76** pacientiek a **81** pacientiek bolo bez pooperačnej komplikácie v podobe seromu. U pacientiek s hodnotou **BMI nad 30** sa u **36** pacientiek vyvinul serom a **26** pacientiek bolo bez tejto pooperačnej komplikácie.

Na základe **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p= 0,2522 > 0,05$** -\* pri intervale spoľahlivosti 95 % a zistili sme, že považovať závislosť medzi BMI a vznikom seromu je za daných podmienok štatisticky nevýznamné.

### E) Vplyv hypertenzie na vznik seromu

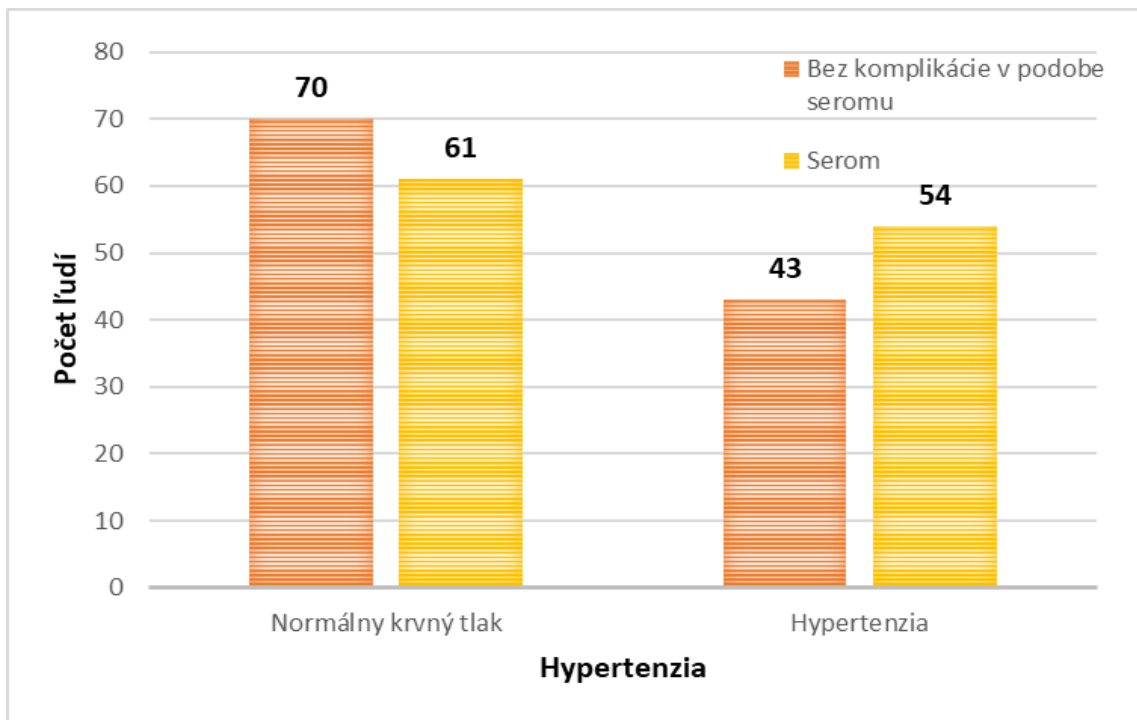
Arteriálna hypertenzia je definovaná ako opakované zvýšenie krvného tlaku  $\geq 140/90$  mmHg u 2 z 3 meraní pri opakovanej návšteve lekára. Rovnako, ako obezita predstavuje u pacientiek zvýšené zdravotné riziko (Karen, Filipovský, 2014).

**Graf 28 Grafické znázornenie pacientiek na základe diagnózy hypertenzie**



Z grafu č. 28 vyplýva, že počet pacientiek **s diagnostikovanou hypertenziou** bol **97** a tvorili tak **43 %** naopak počet pacientiek, ktoré **hypertenziu nemali diagnostikovanú** bol **131** a predstavovali **57 %**.

**Graf 29 Grafické vyjadrenie pacientiek s hypertenziou a následných pooperačných komplikácií**



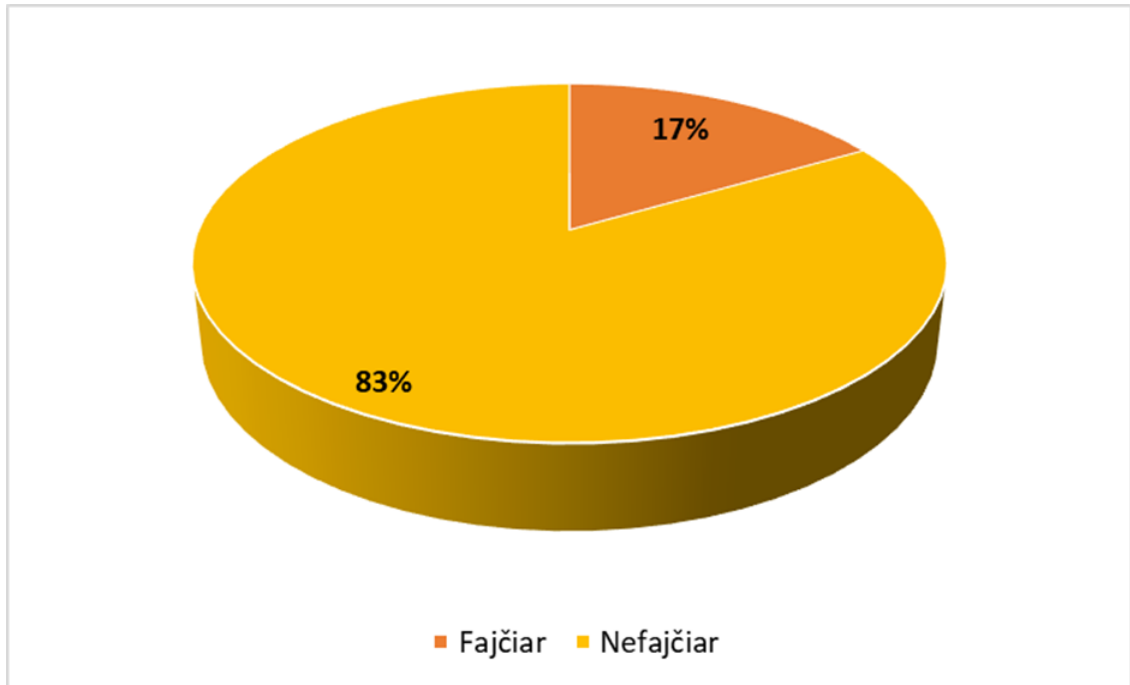
Na grafe č. 29 vidíme, že z celkového počtu pacientiek 97, ktoré **trpeli hypertenziou** sa pooperačná komplikácia v podobe seromu rozvinula u **54** pacientiek a **43** pacientiek bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. U 131 pacientiek ktoré **hypertenziou netrpeli** sa pooperačná komplikácia v podobe serómu rozvinula v **61** prípadoch a **70** zvyšných bolo bez tejto komplikácie.

Na základe **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,1740 > 0,05$**  pri intervale spoľahlivosti **95 %** a zistili sme, že považovať závislosť medzi hypertenziou a vznikom seromu je za daných podmienok štatisticky nevýznamné.



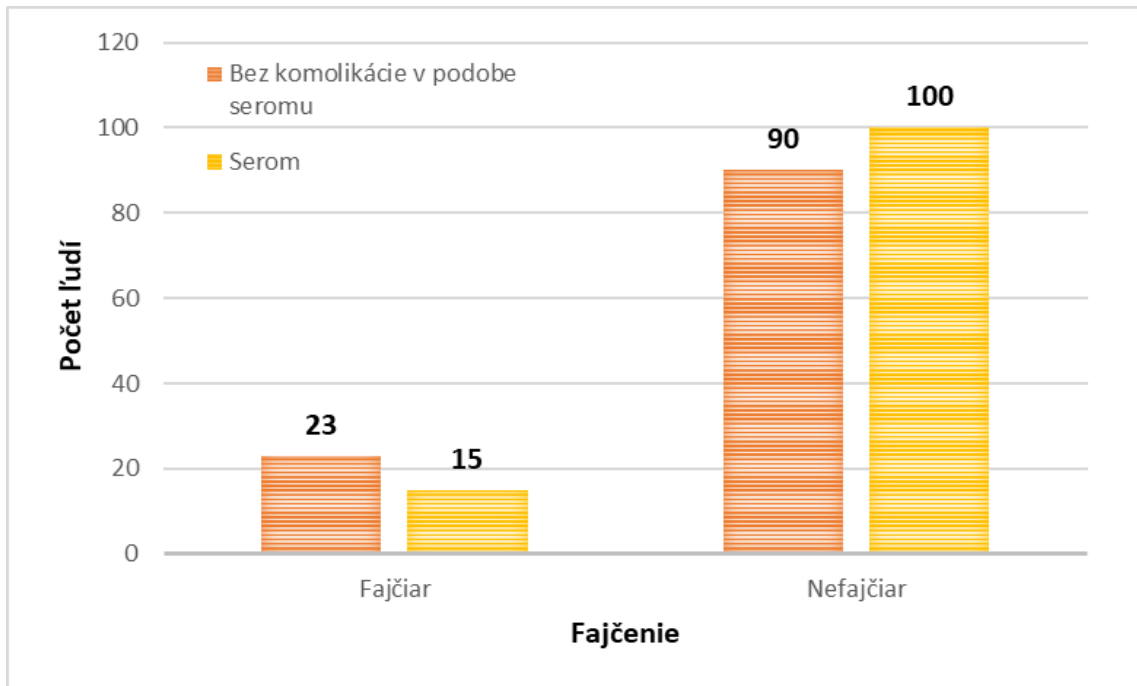
## F) Vplyv fajčenia na vznik seromu

**Graf 30 Grafické znázornenie početnosti pacientiek so závislosťou na nikotíne**



Z grafu č. 30 vyplýva, že v nami analyzovanom súbore tvorili **fajčiarky 17 %** s počtom pacientiek **38** a naopak nefajčiarky väčšinu súboru s počtom pacientiek **190** predstavovali **83 %**.

**Graf 31 Grafické vyjadrenie pacientiek so závislosťou na nikotíne a následných pooperačných komplikácií**



V grafe č. 31 vidíme, že z celového počtu pacientiek 38 , ktoré **boli fajčiarkami** sa serom rozvinul u **15** pacientiek a **23** pacientiek bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. U 190 pacientiek, ktoré **závislosťou na nikotíne netrpeli** sa serom rozvinul u **100** z nich a **90** pacientiek bolo bez pooperačnej komplikácie v podobe seromu.

Na základe **chí-kvadrát testu** sme stanovili **p hodnotu resp. hladinu významnosti** pre testované veličiny  **$p = 0,1386 > 0,05$**  \* pri intervale spoľahlivosti **95%** a zistili sme, že považovať závislosť medzi fajčením a vznikom seromu, je za daných podmienok štatisticky nevýznamné.

V nasledujúcej tabuľke č. 14 sú zhrnuté ďalšie nami skúmané faktory, ich vplyv na rozvoj pooperačných komplikácií a hladiny štatistickej významnosti jednotlivých faktorov. Analyzovali sme vplyv anatomickej sublokálizácie nádoru (bližší popis uvedený v prílohe č. 2), histopatologický grading, pozitivitu ľudského epidermálneho rastového faktoru (HER-2), Ki-67-proliferatívny index, prítomnosť hormonálnych receptorov a diagnostikovaný diabetes mellitus. Ani jeden z týchto faktorov sa v našej práci nepreukázal, ako štatisticky významný, nakoľko môžeme vidieť, že hladiny štatistickej významnosti ( $p$ ) dosiahli hodnoty vyššie ako **0,05**.

**Tabuľka 14 Prehľad faktorov, pooperačných komplikácií a hladín významnosti faktorov**

Faktor	Bez komplikácie v podobe seromu (n=113)	Serom (n=115)	Spolu (n=228)	p-hladina významnosti
<b>Anatomická sublokalizácia</b>				<b>p= 0,0923&gt;0,05</b>
C 50.4	61 (55 % zo 112)	51 (46 % zo 112)	112 (49%)	
C 50.5	16 (43 % z 37)	21 (57 % z 37)	37 (16 %)	
C 50.2	17 (52 % z 33)	16 (49 % z 33)	33 (14 %)	
C 50.8	0 (0 % zo 4)	4 (100 % zo 4)	4 (2 %)	
C 50.3	6 (50 % z 12)	6 (50 % z 12)	12 (5 %)	
C 50.9	0 (0 % z 2)	2 (100 % z 2)	2 (1 %)	
C 50.1	5 (28 % z 18)	13 (72 % z 18)	18 (8 %)	
Neuvedené	8 (80 % z 10)	2 (20 % z 10)	10 (4 %)	
<b>Grading</b>				<b>p= 0,4569&gt;0,05</b>
G1	21 (54 % z 39)	18 (46 % z 39)	39 (17 %)	
G2	53 (44 % zo 120)	66 (55 % zo 120)	120 (53%)	
G3	37 (57 % zo 65)	29 (45 % zo 65)	65 (29 %)	
Neuvedené	2 (50 % z 2)	2 (50 % z 2)	4 (2 %)	
<b>HER-2</b>				<b>p= 0,6667&gt;0,05</b>
Pozitívne	48 (52 % z 93)	44 (47 % z 93)	93 (41 %)	
Negatívne	55 (47 % zo 117)	62 (53 % zo 117)	117 (51%)	
Neuvedené	10 (56 % z 18)	8 (44 % z 18)	18 (8 %)	
<b>Ki-67%-proliferáčny index</b>				<b>p= 0,3802&gt;0,05</b>
Vysoký ( ≥ 20 %)	76 (49 % zo 154)	78 (51 % zo 154)	154 (68%)	
Stredný (10 – 20 %)	21 (43 % zo 49)	28 (57 % zo 49)	49 (21 %)	
Nízky ( < 10 %)	10 (67 % z 15)	5 (33 % z 15)	15 (7 %)	
Neuvedené	6 (60 % z 10)	4 (40% z 10)	10 (4 %)	
<b>Hormonálne receptory</b>				<b>p= 0,4292&gt;0,05</b>
Vysoko hormonálne dependentný	60 (55 % zo 110)	50 (46 % zo 110)	110 (48%)	
Neúplne hormonálne dependentný	27 (42 % zo 64)	37 (58 % zo 64)	64 (28 %)	
Hormonálne independentný	21 (47% zo 45)	24 (53% zo 45)	45 (20 %)	
Neuvedené	5 (56% z 9)	4 (44% z 9)	9 (4 %)	
<b>Diabetes mellitus</b>				<b>p= 0,1506&gt;0,05</b>
Áno	9 (36 % z 25)	16 (64 % z 25)	25 (11 %)	
Nie	104 (51 % z 203)	99 (49 % z 203)	203 (89%)	

## 5. DISKUSIA

Karcinóm prsníka je najfrekvencovanejšou ženskou onkologickou malignitou a druhou najčastejšou príčinou úmrtí žien na zhubné nádory. V globálnom meradle ju radíme k druhej najčastejšej malignite vôbec (Ondrušová, 2009). Na základe dát, ktoré uvádza Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny - bola incidencia rakoviny prsníka, podľa posledných dostupných dát z roku 2018 (GLOBCAN 2018) celosvetovo 2 088 849 prípadov (Web: Globcan).

### Veková štruktúra pacientiek

Incidencia a úmrtnosť na rakovinu prsníka sa zvyšuje priamo úmerne s vekom. Na celom svete dosahuje toto ochorenie vrchol okolo 60 rokov, pričom prudký skok incidence začína vo veku od 40 rokov. V Spojených štátoch dosahuje medián veku výskytu 61 rokov. Nižší medián majú ženy tmavej pleti (58 rokov), v porovnaní s beloškami (62 rokov) (Winters et al., 2017). (Ebner et al., 2018) vo svojej štúdií udáva podobnú hodnotu mediánu veku výskytu a to 60 rokov. Medián veku v našich výsledkoch dosiahol totožnú hodnotu - 60 rokov.

Z dát Ústavu zdravotníckych informácií a štatistiky Českej Republiky (ÚZIS) taktiež vyplýva, že s pribúdajúcim vekom rastie počet diagnostikovaných pacientiek, s tým že prudší nárast incidence je zaznamenaný okolo veku 45 rokov, maximum incidence tvorí veková kategória 60-69 rokov a mierny pokles začína po 80 roku života. (Seely, 2018) uvádza, že u žien mladších ako 40 rokov je výskyt nižší ako 5 %.

Náš súbor zahŕňal 228 pacientiek, a na základe našich výsledkov môžeme rovnako skonštatovať, že s pribúdajúcim vekom stúpa počet diagnostikovaných žien. Veková kategória do 30 rokov tvorila v našom súbore 1 % a veková kategória do 40 rokov 8 %, teda skutočne minimálne percento pacientiek. Tieto výsledky sú porovnateľné s údajmi, ktoré uvádza štúdia aj ÚZIS.

Prudší nárast incidence sme rovnako zaznamenali po 40 roku života. Celkovo najpočetnejšiu skupinu v našom súbore tvorili pacientky vo vekovom rozmedzí 61 - 70 rokov. Mierny výkyv sme zaznamenali vo vekovej kategórii 41 - 50 rokov, ktorá tvorila o niečo početnejšiu skupinu ako pacientky od 51 do 60 rokov. Môže to byť ovplyvnené na jednej strane komorbiditami pacientiek, ale taktiež hormonálnymi faktormi a faktormi súčasného životného štýlu. Túto odchýlku tiež môžeme pripísať pomerne malému súboru nami skúmaných pacientiek.

Pokles incidence v našom súbore sme zaznamenali po 80 roku života, čo je tiež porovnateľné s vyššie uvedenými dátami.

## Pooperačné komplikácie pacientiek a ich odstraňovanie

Serom je najfrekvencovanejšou pooperačnou komplikáciou chirurgických výkonov karcinómov prsníka. Seromy predlžujú dĺžku zotavovania pacientiek a taktiež dĺžku pobytu v nemocnici. Môžu oddialiť následnú adjuvantnú liečbu a hojenie pooperačných rán. Predstavujú predispozíciu k infekciám, a často sú spájané s neskorším výskytom lymfedémov.

(Kurkoi et al., 2005) vo svojej review uvádza, že incidencia seromov varíruje niekde medzi 10 % až 85 %. (Hashemi et al., 2004) analyzoval súbor 158 pacientiek a incidencia seromu bola 35 %. V nami analyzovanom súbore 228 pacientiek, tvorili seromy 50 % pooperačných komplikácií. Je to o niečo vyššia hodnota ako udáva spomenutá štúdia, ale vyššia incidencia v našom prípade bezpochybne súvisí s vyšším počtom skúmaného súboru pacientiek. Obe hodnoty sú však akceptovateľné, a nachádzajú sa niekde v rozmedzí, ktoré udáva rozsiahlejšia review.

Pokiaľ pooperačná komplikácia spôsobuje pacientke subjektívne obtiaže, je nutná jej punkcia. V našom súbore boli punkcie rozdelené do dvoch skupín, na základe množstva objemu, ktorý bol pri punkcii priemerne odoberaný.

Punkcia bola celkovo vykonaná u 54 % pacientiek, u ktorých sa vyskytla pooperačná komplikácia v podobe seromu alebo hematómu. Z toho 31 % tvorili punkcie do 100 ml a 23 % punkcie nad 100 ml.

Keď sa pozrieme čisto na seromy, s výnimkou 2 prípadov bola vždy nutná ich následná punkcia. 28 % tvorili punkcie do 100 ml a 22 % punkcie nad 100 ml.

Priemerne odoberané množstvo seromu bolo v našej práci 115 ml a medián dosiahol hodnotu 85 ml. V štúdií (Ebner et al., 2018) udáva medián objemu odoberaného seromu 82,5 ml, čo je hodnota porovnateľná s našimi výsledkami.

## Vplyv chirurgického výkonu na vznik seromu a následnú punkciu pooperačných komplikácií

V súčasnej dobe je v **chirurgii prsníkov** tendencia upúšťať od radikálnych zákrokov v podobe mastektómie (ME), a chirurgickým štandardom sa stali prsník šetriace zákroky v podobe parciálnej mastektómie (PME). Tento trend môžeme potvrdiť aj na základe nami získaných výsledkov. V našom súbore podstúpilo ME 39 % pacientiek a 61 % pacientiek podstúpilo PME.

Z celkového počtu pacientiek, podstupujúcich PME bolo 61 % pacientiek bez komplikácie v podobe seromu a u 39 % sa vyskytol serom. Následná punkcia bola v prípade PME (33 % pacientiek do 100 ml a 7 % nad 100 ml). Z celkového počtu pacientiek

podstupujúcich ME bolo 32 % bez komplikácie v podobe seromu a u 68 % sa vyskytol serom. Následná punkcia bola v prípade ME (27 % pacientiek do 100 ml a 48 % nad 100 ml).

Na základe chí-kvadrát testu sme potvrdili štatistickú závislosť, či už medzi typom chirurgického výkonu a vznikom seromu ( $p < 0,001$ ), ale rovnako tak aj medzi typom chirurgického výkonu a množstvom punktovanej tekutiny ( $p < 0,001$ ).

Následne sme na základe testu chí-kvadrát 2x2 overili, do akej miery sú rozdiely medzi dátami u konkrétnych typov chirurgických výkonov štatisticky významné. Aj v prípade PME a aj v prípade ME boli rozdiely štatisticky veľmi významné (u oboch  $p < 0,001$ ).

Z našich výsledkov môžeme skonštatovať, že pacientky podstupujúce mastektómiu, majú značne vyššie riziko pooperačnej komplikácie v podobe seromu. Naopak u pacientiek podstupujúcich prsník šetriaci výkon je pravdepodobnejšie, že sa pooperačná komplikácia nerozvinie. Taktiež si môžeme všimnúť, že u pacientiek, ktoré podstúpili šetrnejšiu PME bol punktovaný menší objem seromu, prevláda punkcia objemu do 100 ml. U pacientiek podstupujúcich radikálnejšiu ME prevládajú punkcie nad 100 ml.

Podobný vývoj chirurgických postupov môžeme sledovať aj u **chirurgie lymfatických regionálnych uzlín**. Od radikálnejších zákrokov v podobe disekcie axily (SLND) boli zákroky minimalizované na šetrnú biopsiu sentinelovej uzliny (SLNB), ktorá je v súčasnosti metódou voľby. Až v prípade, že odhalí pozitívitu uzliny, je následne indikovaná disekcia axily.

V nami analyzovanom súbore pacientky podstupovali 3 druhy zákrokov. 46 % pacientiek podstúpilo disekciu axily, 50 % biopsiu sentinelovej uzliny. Percentuálne zastúpenie pacientiek bolo v týchto dvoch skupinách porovnateľné. Zanedbateľnú skupinu tvorili pacientky so samplingom axily (SA) 5 %.

Na základe chí-kvadrát testu sme rovnako potvrdili štatistickú závislosť, či už medzi typom chirurgického výkonu a vznikom seromu ( $p < 0,001$ ), ale rovnako tak aj medzi typom chirurgického výkonu a množstvom punktovanej tekutiny ( $p < 0,001$ ).

Ďalej sme na základe testu chí-kvadrát 2x2 zisťovali, do akej miery sú rozdiely medzi dátami u konkrétnych typov chirurgických výkonov významné. Opäť aj v prípade SLND a aj v prípade SLNB boli rozdiely štatisticky významné (u oboch  $p < 0,001$ ).

V prípade SLNB, výrazne prevládali pacientky, u ktorých sa serom nevyskytol (65 %), a pokiaľ sa serom objavil (35 %) a bolo nutné vykonať punkciu, tak len v nižšom objeme (31 %). Punkcie nad 100 ml tvoria minimálne množstvo pacientiek (7 %). Opačná situácia bola v prípade radikálnejšieho výkonu v podobe SLND, kde prevládali pacientky, u ktorých sa vyskytla pooperačná komplikácia v podobe seromu (64 %), v porovnaní s pacientkami bez pooperačných komplikácií (39 %). Rovnako tak prevláda skupina pacientiek, u ktorých bolo nutné odobrať punkciu nad 100 ml (39 %), v porovnaní s punkciami do 100 ml (28 %).

Tieto výsledky sú porovnateľné s výsledkami viacerých zahraničných štúdií.

(Hashemi et al., 2004) rovnako uvádzajú, že typ chirurgického zákroku bol štatisticky významne asociovaný s tvorbou seromov, pričom mastektómia predstavovala výraznejšie riziko tvorby seromov v porovnaní s parciálnou mastektómiou. (Purushotham et al., 2005) vo svojej štúdií preukázal, že sentinelová biopsia je spojená so značne menšou tvorbou seromov ako je to v prípade axilárnej disekcie. (Ebner et al., 2018) sa v štúdií zamerail na množstvo punktovanej tekutiny a preukázal, že existuje štatisticky významný rozdiel medzi radikálnejšími a šetrnejšími chirurgickými zákrokmi. (Agrawal et al., 2006) to vysvetľuje tým, že pri radikálnejších zákrokoch, ako je mastektómia a disekcia axily sa poškodzuje väčšie množstvo krvných aj lymfatických ciev a sú tak spojené s vyšším odtokom krvi a lymfatickej tekutiny z väčšej plochy povrchu v porovnaní s prsník zachovávajúcimi zákrokmi.

### Vplyv neoadjuvantnej chemoterapie (NCHT) na vznik seromu a jeho následnú punkciu

V našej práci z celkového počtu 228 pacientiek, 63 pacientiek podstúpilo NCHT a 163 naopak NCHT nepodstupovalo. U 1 % pacientiek bol tento údaj neuvedený.

Chí-kvadrát testom bola preukázaná závislosť medzi NCHT a vznikom seromov ( $p < 0,01$ ).

Na základe chí-kvadrat testu 2x2 sme zistili, že v prípade pacientiek, ktoré podstúpili NCHT je medzi pacientkami, u ktorých sa vyskytol serom a u tých, ktoré boli bez komplikácií štatisticky významný rozdiel ( $p < 0,001$ ). Naopak u skupiny pacientiek bez NCHT štatisticky významné rozdiely v dátach neboli preukázané ( $p > 0,05$ ). U pacientiek podstupujúcich NCHT sa u 65 % vyskytol serom a u 35 % sa komplikácia v podobe seromu nevyskytla. Môžeme teda tvrdiť, že u pacientiek podstupujúcich NCHT existuje vyššia pravdepodobnosť, že sa objaví pooperačná komplikácia v podobe seromu.

(Woodworth et al., 2000) sledoval 252 pacientov, pričom 18 z nich absolvovalo NCHT a u 6 z nich sa vyvinul serom ( $p < 0,05$ ) teda s intervalom spoľahlivosti 95 %, neoadjuvantnú chemoterapiu rovnako ako my, považujú za štatisticky významný faktor.

Rozdielny výsledok zaznamenali (Hashemi et al., 2004) vo svojej štúdií na 158 pacientkach kde nepotvrdili, že by NCHT bola významným faktorom vzniku seromov. V tomto prípade to však môže byť ovplyvnené nižším počtom nimi skúmaných pacientiek.

Významná závislosť bola preukázaná aj v prípade vplyvu NCHT na množstve punktovanej tekutiny. Hladina významnosti tohto faktoru dosiahla hodnotu  $p < 0,05$  teda s intervalom spoľahlivosti 95 % sa jedná o štatisticky významnú závislosť.

Z celkového počtu pacientiek podstupujúcich NCHT bola punkcia následnej pooperačnej komplikácie vykonaná u 33 % pacientiek do 100 ml a u 35 % nad 100 ml. U 33 % pacientiek punkcia nebola nutná. Z celkového počtu pacientiek, ktoré nepodstupovali NCHT bola punkcia následnej pooperačnej komplikácie vykonaná u 29 % do 100 ml, u 20 % nad 100 ml a u 52 % pacientiek punkcia nebola nutná.

Na základe relatívnych početností nedokážeme jednoznačne určiť vplyv neoadjuvantnej chemoterapie na celkovom množstve tekutiny, ktorá bola v dôsledku pooperačnej komplikácie punktovaná, nakoľko sú hodnoty pomerne vyrovnané. Avšak jednoznačne prevládajú pacientky, u ktorých bola vykonaná punkcia ako taká (65 %), v porovnaní s pacientkami, u ktorých punkcia nebola nutná (33 %).

### Vplyv veľkosti nádoru podľa TNM klasifikácie na vznik seromu a následnú punkciu pooperačných komplikácií

Výsledky jednotlivých zahraničných štúdií ohľadne toho, či veľkosť nádoru vplyva na vznik seromov a ich následnú punkciu sa líšia. (Gonzalez et al., 2003) a (Hashemi et al., 2004) nepovažujú veľkosť tumoru za štatisticky významný faktor. (Akinici et al., 2016) vo svojej štúdii uvádza, že medzi pacientami s veľkosťou nádoru menším ako 5 cm (T1, T2) a pacientami s nádorom väčším ako 5 cm (T3) neboli žiadne výrazné rozdiely v riziku tvorby seromov. Rozdielne výsledky dosiahol (Lumach et al., 2004), ktorý považuje veľkosť nádoru za jeden z hlavných faktorov tvorby seromu, u pacientov po operácii rakoviny prsníka. (Ebner et al., 2018) sledoval rozdiely v množstve punktovaného objemu, a veľkosť nádoru považuje za významný prediktor celkového množstva produkcie seromu.

V našej práci najpočetnejšiu skupinu predstavovali pacientky s klasifikáciou T1 46 %. Druhú najpočetnejšiu skupinu tvorili pacientky T2 37 %. Ďalej nasleduje T4 predstavujú 6 % pacientiek. Skupina nádorov klasifikovaných ako Tis tvorí 5 % a 4 % tvorili pacientky s klasifikáciou T3. U 2 % sa veľkosť primárneho karcinómu nedala posúdiť (Tx).

Na základe týchto výsledkov môžeme skonštatovať, že najvyšší počet v našej práci tvorili nádory, ktoré boli diagnostikované v klinickom štádiu 1 a 2. Na túto skutočnosť má bezpochyby vplyv v posledných rokoch prebiehajúceho populačného skríningu, a s ním spojený včasný záchyt tejto malignity.

Z celkového počtu pacientiek, ktoré boli klasifikované ako T1, bolo 64 % pacientiek bez pooperačnej komplikácie vo forme seromu a u 37 % pacientiek sa rozvinul serom. U T2 klasifikovaných pacientiek 40 % bolo bez pooperačnej komplikácie v podobe seromu a u 60 % prípadov sa rozvinul serom. U T3 klasifikácie 33 % pacientiek bolo bez pooperačnej



komplikácie a u 67 % došlo k tvorbe seromu. U T4 klasifikovaných pacientiek 7 % bolo bez pooperačnej komplikácie a u 87 % sa rozvinul serom.

Chí-kvadrát testom bola zistená štatisticky významná závislosť medzi vznikom seromu a typom nádoru podľa TNM klasifikácie ( $p < 0,01$ ).

Štatisticky významný rozdiel sme ďalej na základe chí-kvadrát testu 2x2 zaznamenali u karcinómov klasifikovaných ako T1 ( $p < 0,001$ ), u karcinómov klasifikovaných ako T2 ( $p < 0,01$ ) a rovnako tak u karcinómov klasifikovaných ako T4 ( $p < 0,001$ ). U karcinómov T3 nebol štatisticky významný rozdiel, čo však môže byť ovplyvnené nízkym počtom diagnostikovaných pacientiek, konkrétne len 9 pacientkami.

Na základe našich výsledkov, predovšetkým na základe početnosti v jednotlivých klasifikáciach, môžeme povedať, že vo vyššom klinickom štádiu existuje vyššia pravdepodobnosť vzniku seromu.

Keď sa pozrieme na následné punkcie z celkového počtu pacientiek klasifikovaných ako T1 (26 % punkcia do 100 ml, 14 % punkcia nad 100 ml), T2 klasifikácia (35 % punkcie do 100 ml a 26 % klasifikácia nad 100 ml), T3 klasifikácia (33 % punkcia do 100 ml a 44 % punkcia nad 100 ml), T4 klasifikácia (33 % punkcia do 100 ml a 73 % punkcie nad 100 ml).

Chí-kvadrát testom bola rovnako potvrdená závislosť medzi typom nádoru podľa TNM klasifikácie a množstvom punktovanej tekutiny ( $p < 0,001$ ), teda s intervalom spoľahlivosti 99,9 % sa jedná o štatisticky významnú závislosť.

Na základe početností si môžeme všimnúť, že so vzrastajúcim klinickým štádiom diagnostikovaného karcinómu, pribúda počet pacientiek, u ktorých bolo nutné punktovať objem tekutiny vyšší ako 100 ml.

### Vplyv počtu metastázami postihnutých regionálnych lymfatických uzlín podľa patologickej TNM klasifikácie na vznik seromu a následnú punkciu pooperačných komplikácií

Rozdielne výsledky štúdií sledujeme, aj v prípade vplyvu počtu postihnutých lymfatických uzlín na tvorbu seromov.

(Peterek et al., 1990) v prospektívnej randomizovanej štúdií preukázal, že najvýznamnejším faktorom vplyvajúcim na vznik seromu bol rozsah postihnutia axilárnych lymfatických uzlín. Naopak (Akinici et al., 2016), a rovnako tak aj (Hashemi et al., 2004) nezaznamenali žiadnu koreláciu medzi počtom postihnutých lymfatických uzlín a tvorbou seromov. (Ebner et al., 2018) skúmal vplyv počtu postihnutých lymfatických uzlín na množstvo punktovaného objemu a vo svojej štúdií uvádza počet postihnutých uzlín, ako významný

faktor rozvoja seromov. Hladina významovosti u tohto faktoru dosiahla v jeho štúdiu hodnotu  $p < 0,05$ .

V nami analyzovanom súbore sa vyskytovalo 70 % pacientiek, ktoré mali regionálne lymfatické uzliny bez metastáz pN0. Ďalej 22 % pacientiek malo postihnutie uzlín klasifikované ako pN1, 7 % pacientiek ako pN2 a 1 % pacientiek pN3.

Z celkového počtu pacientiek, ktoré lymfatické uzliny nemali postihnuté metastázami (pN0) sa u 39 % vyskytol serom a 58 % bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. U 75 % pacientiek s klasifikovaným postihnutím uzlín pN1 sa vyskytol serom a 26 % bolo bez tejto pooperačnej komplikácie. Pacientky s klasifikáciou pN2 (u 56 % sa vyskytol serom a 45 % bolo bez tejto pooperačnej komplikácie) a pacientky s klasifikáciou pN3 (50 % tvorili pacientky so seromom a pacientky bez seromov 50 %).

Chí-kvadrát testom bola overená závislosť medzi vznikom seromov a rozsahom postihnutia lymfatických uzlín ( $p < 0,001$ ).

Na základe chí-kvadrát testu 2x2, bol preukázaný štatisticky významný rozdiel u klasifikácie pN0, teda u pacientiek bez postihnutých lymfatických uzlín ( $p < 0,01$ ) a tiež u klasifikácie pN1 ( $p < 0,001$ ). Významný rozdiel nebol preukázaný u klasifikácie pN2 a pN3, ale v tomto prípade to môže byť taktiež ovplyvnené nízkym počtom pacientiek v týchto skupinách.

Pokiaľ sa zameriame na najpočetnejšie zastúpené skupiny pacientiek a to pN0 a pN1, môžeme na základe našich výsledkov tvrdiť, že pacientky u ktorých sa vyskytla metastáza v regionálnych lymfatických uzlinách, mali vyššiu pravdepodobnosť, že sa u nich následne vyskytla pooperačná komplikácia v podobe seromu. Naopak pacientky, ktoré lymfatické uzliny metastázami postihnuté nemali, mali vyššiu pravdepodobnosť, že sa u nich pooperačná komplikácia nerozvinula.

Následné punkcie tejto pooperačnej komplikácie boli v prípade pacientiek s klasifikáciou pN0 (31 % do 100 ml, 15 % pacientiek nad 100 ml a u 54 % punkcia nebola nutná). pN1 klasifikácia (35 % do 100 ml, 43 % nad 100 ml a u 22 % punkcia nebola nutná). pN2 klasifikácia (13 % pacientiek punkcie do 100 ml, 38 % punkcie nad 100 ml a u 50 % punkcia nebola nutná) a pN3 bola v našom súbore zanedbateľná skupina tvorená 2 pacientkami z nich jedna podstúpila punkciu nad 100 ml a u druhej punkcia nebola nutná.

Chí-kvadrát testom bola dokázaná závislosť medzi rozsahom postihnutia lymfatických uzlín a množstvom punktovanej tekutiny ( $p < 0,001$ ).

Keď sa opäť pozrieme na najpočetnejšie zastúpené skupiny pacientiek pN0 a pN1, vidíme, že u pacientiek bez metastáz v lymfatických uzlinách prevládajú pacientky, u ktorých nebola nutná punkcia. Naopak u pacientiek s postihnutými lymfatickými uzlinami

klasifikovanými ako pN1 prevládajú pacientky s punkciami, a najväčšie percentuálne zastúpenie tvoria pacientky s punkciami nad 100 ml.

### Vplyv ďalších skúmaných faktorov na vznik seromov

Ďalšie faktory, ktorými sme sa v našej práci zaoberali boli :

-Vplyv typu karcinómu  $p= 0,589$

-vplyv BMI  $p= 0,2522$

-vplyv hypertenzie  $p= 0,1740$

-vplyv fajčenia  $p= 0,1386$

- vplyv anatomickej sublokálizácie nádoru  $p= 0,0923$

-vplyv histopatologického gradingu karcinomu  $p= 0,4569$

-vplyv pozitivity ľudského epidermálneho rastového faktoru (HER-2)  $p= 0,6667$

-vplyv Ki-67 proliferačného indexu nádoru  $p= 0,3802$

-vplyv prítomnosti hormonálnych estrogénových a progesterónových receptorov  $p= 0,4292$

-vplyv diagnostikovaného diabetu mellitu  $p= 0,1506$

Ani jeden z týchto faktorov sa v našej práci nepreukázal, ako štatisticky významný, nakoľko môžeme vidieť, že hladiny štatistickej významnosti ( $p$ ) dosiahli hodnoty vyššie ako 0,05. Tieto výsledky sú porovnateľné s viacerými vykonávanými štúdiami. (Kurkoi et al., 2006) napísali review, do ktorej zahrnuli jednu meta-analýzu, 51 randomizovaných kontrolných štúdií, 7 prospektívnych štúdií a 7 retrospektívnych štúdií. Sledovali obdobné rizikové faktory, na ktoré sme sa zamerali aj my.

Podľa ich zistení žiadna zo štúdií neuvádza spojitosť medzi tvorbou seromov a pozitivitou hormonálnych receptorov, diagnostikovaných diabetom mellitom, fajčením, gradingom, histologickým typom nádoru a taktiež ani sublokálizáciou nádoru.

Rozdielom bolo, že popisujú jednu štúdiu (Kumar, Lal, Misra, 1995) v ktorej bola preukázaná spojitosť medzi hypertenziou a tvorbou serómu. V našom prípade vyšiel tento faktor ako štatisticky nevýznamný. Rovnako tak tvrdia, že existuje viacero štúdií, ktoré popisujú vzťah medzi tvorbou seromov a hodnotou BMI pacientky. V našom prípade sa jednalo taktiež o štatisticky nevýznamný faktor.

Záverom by sme chceli povedať, že v literatúre existuje množstvo faktorov, u ktorých bola preukázaná spojitosť s tvorbou seromov, stále však chýba dostatočný počet obsiahlejších štúdií so štatisticky významnými údajmi, ktoré by ich jednoznačne definovali. Naša práca bola zameraná na v literatúre najčastejšie spomínané faktory predikujúce vznik tejto pooperačnej komplikácie.

## 6. ZÁVER

Hlavným cieľom tejto práce bolo identifikovať v súbore pacientiek, ktoré podstúpili chirurgickú operáciu karcinómu prsníka tie pacientky, u ktorých sa vyskytla pooperačná komplikácia v podobe seromu a následne zhodnotiť vplyv vopred určených faktorov na rozvoj tejto pooperačnej komplikácie a rovnako vplyv na ich následnú punkciu.

Na základe nami získaných dát sa nám podarilo potvrdiť fakt, že incidencia karcinómov prsníka rastie priamo úmerne s vekom, pričom pacientky do 40 rokov tvoria minoritné zastúpenie. Incidencia prudko narastá po 40 roku života a maximum dosahuje incidencia vo vekovom rozmedzí 60 - 70 rokov. Taktiež môžeme zhodnotiť, že v dôsledku celkového starnutia populácie sa v posledných rokoch stávajú nezanedbateľnou skupinou aj pacientky po 70 roku života.

Serom je najfrekvencovanejšou pooperačnou komplikáciou chirurgických výkonov karcinómov prsníka. Incidencia seromov varíruje niekde medzi 10 % až 85 %. V našom súbore pacientiek sa vyskytol serom u 50 % pacientiek, čo potvrdzuje, že sa skutočne jedná o častú pooperačnú komplikáciu. Pokiaľ pooperačná komplikácia spôsobuje pacientke subjektívne ťažké je nutná jej punkcia. Následnú punkciu seromov tvorili 28 % punkcie do 100 ml objemu a 22 % punkcie nad 100 ml. S výnimkou 2 prípadov, bol serom punktovaný u každej pacientky.

Ďalej sme si vopred stanovili faktory, ktoré by mohli predikovať rozvoj tejto pooperačnej komplikácie. V nami analyzovanom súbore pacientiek sa nám podarilo preukázať 4 štatisticky významné faktory ovplyvňujúce či už vznik seromu, ale rovnako tak aj celkový objem odoberanej punkcie.

1) Vplyv chirurgického výkonu (CHIRURGIA PRSNEJ ŽĽAZY) na vznik seromu  $p < 0,001$  a vplyv chirurgického výkonu na množstvo punktovanej tekutiny  $p < 0,001$ . Na základe našich výsledkov ďalej môžeme skonštatovať, že pacientky podstupujúce mastektómiu (ME) majú značne vyššie riziko vzniku pooperačnej komplikácie v podobe seromu (68 % serom, 32 % bez) a naopak u pacientiek podstupujúcich prsník šetriaci výkon (PME) je pravdepodobnejšie, že sa pooperačná komplikácia nerozvinie (39 % serom, 61 % bez). U pacientiek, ktoré podstúpili šetrnejšiu PME bol punktovaný menší objem seromu prevládala punkcia objemu do 100 ml a naopak u pacientiek podstupujúcich radikálnejšiu ME prevládali punkcie nad 100 ml.

Vplyv chirurgického výkonu (CHIRURGIA LYMFATICKÝCH UZLÍN) na vznik seromu  $p < 0,001$  a vplyv chirurgického výkonu na množstvo punktovanej tekutiny  $p < 0,001$ . U pacientiek podstupujúcich radikálnejšiu SLND bol výskyt komplikácii (64 % serom, 39 % bez) a u pacientiek podstupujúcich šetrnejšiu SLNB výskyt (35 % serom, 65 % bez). V prípade SLNB,

výrazne prevládajú pacientky, u ktorých sa serom nevyskytol, a pokiaľ sa serom objavil a bolo nutné vykonať punkciu, tak len v nižšom objeme. Punkcie nad 100 ml prevládali u minimálneho množstva pacientiek. Naopak v prípade radikálnejšieho výkonu v podobe SLND prevládajú pacientky, u ktorých sa vyskytla pooperačná komplikácia v podobe seromu a rovnako tak prevláda skupina pacientiek, u ktorých bolo nutné odobrať punkciu nad 100 ml.

2) Vplyv neoadjuvantnej chemoterapie na vznik seromov  $p < 0,01$  a vplyv neoadjuvantnej chemoterapie na množstvo punktovanej tekutiny  $p < 0,05$ . Na základe nami získaných výsledkov môžeme tvrdiť, že u pacientiek podstupujúcich NCHT existuje vyššia pravdepodobnosť, že sa objaví pooperačná komplikácia v podobe seromu. NCHT (65 % serom, 35 % bez).

3) Vplyv veľkosti nádoru podľa TNM klasifikácie na vznik seromu  $p < 0,01$  a vplyv veľkosti nádoru podľa TNM klas. na množstvo punktovanej tekutiny  $p < 0,001$ . Z našich výsledkov vyplýva, že vo vyššom klinickom štádiu existuje vyššia pravdepodobnosť následného rozvoja seromu, a taktiež, že so vzrastajúcim klinickým štádiom diagnostikovaného karcinómu pribúda počet pacientiek, u ktorých bolo nutné punktovať objem tekutiny vyšší ako 100 ml.

4) Vplyv počtu metastázami postihnutých regionálnych lymfatických uzlín podľa patologickej TNM klasifikácie na vznik seromu  $p < 0,001$  a vplyv počtu metastázami postihnutých regionálnych lymfatických uzlín na množstvo punktovanej tekutiny  $p < 0,001$ , pričom pacientky, u ktorých sa vyskytla metastáza v regionálnych lymfatických uzlinách mali vyššiu pravdepodobnosť, že sa u nich následne vyskytla pooperačná komplikácia v podobe seromu. Taktiež u pacientiek, ktoré mali metastázami postihnuté lymfatické uzliny prevládalo zastúpenie pacientiek, u ktorých bola nutná punkcia a najväčšie percentuálne zastúpenie tvorili pacientky s punkciami nad 100 ml. Naopak u pacientiek bez metastáz prevládali tie, u ktorých punkcia nebola nutná.

Ďalšie faktory, ktorými sme sa v našej práci zaoberali boli: vplyv typu karcinómu  $p= 0,589$ , vplyv BMI  $p= 0,2522$ , vplyv hypertenzie  $p= 0,1740$ , vplyv fajčenia  $p= 0,1386$ , vplyv anatomickej sublokalizácie nádoru  $p= 0,0923$ , vplyv histopatologického gradingu karcinómu  $p= 0,4569$ , vplyv pozitivity ľudského epidermálneho rastového faktoru (HER-2)  $p= 0,6667$ , vplyv Ki-67-proliferačného indexu nádoru  $p= 0,3802$ , vplyv prítomnosti hormonálnych estrogénových a progesterónových receptorov  $p= 0,4292$ , vplyv diagnostikovaného diabetu mellitu  $p= 0,1506$ . Ani jeden z týchto faktorov sa v našej práci nepreukázal, ako štatisticky významný, nakoľko môžeme vidieť, že hladiny štatistickej významnosti  $p$  dosiahli hodnoty vyššie ako 0,05.

## 7. POUŽITÉ SKRATKY

SKRATKA	Z ANGLICKÉHO NÁZVU	SLOVENSKÝ PREKLAD
<b>BMI</b>	Body mass index	Index telesnej hmotnosti
<b>BRCA</b>	Breast cancer	Označenie tumor supresorového génu
<b>CISH</b>	Chromogenic in situ hybridization	Chromogénna in situ hybridizácia
<b>DCIS</b>	Ductal carcinoma in situ	Duktálny karcinóm in situ
<b>ER</b>	Estrogen receptor	Estrogénový receptor
<b>FISH</b>	Fluorescence in situ hybridization	Fluorescenčná in situ hybridizácia
<b>FNAB</b>	Fine-needle aspiration	Tenko-ihlová aspiračná biopsia
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-releasing hormone	Gonadotropín uvoľňujúci hormón
<b>HER-2</b>	Human epidermal growth factor receptor	Receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor
<b>HT</b>	Hormone replacement therapy	Hormonálna substitučná terapia
<b>IDK</b>	Invasive ductal carcinoma	Invazívny duktálny karcinóm
<b>ILK</b>	Invasive lobular carcinoma	Invazívny lobulárny karcinóm
<b>ISH</b>	In situ hybridization	In situ hybridizácia
<b>Ki-67</b>	Cellular marker for proliferation, the name is derived from the city of origin (Kiel, Germany)	Marker proliferácie aktivity tumoru, názov odvodený od mesta pôvodu (Kiel, Nemecko)
<b>LCIS</b>	Lobular carcinoma in situ	Lobulárny karcinóm in situ
<b>ME</b>	Mastectomy	Mastektómia
<b>NCHT</b>	Neoadjuvant chemotherapy	Neoadjuvantná chemoterapia
<b>NMR</b>	Nuclear magnetic resonance	Magnetická rezonancia
<b>PME</b>	Partial mastectomy	Parciálna mastektómia
<b>PR</b>	Progesteron receptor	Progesterónový receptor
<b>SA</b>	Axillary sampling	Sampling (odstránenie) uzlín v oblasti pazuchovej jamky
<b>SIA</b>	Selective inhibition of aromatase	Selektívne inhibítory aromatáz
<b>SISH</b>	Silver in situ hybridization	Hybridizácia s impregnáciou striebra
<b>SLNB</b>	Sentinel lymph node biopsy	Biopsia sentinelovej uzliny
<b>SLND</b>	Sentinel lymph node dissection	Disekcia sentinelovej uzliny
<b>SVAB</b>	Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy	Stereotaktická vákuová biopsia
<b>TDLU</b>	Terminal duct lobular unit	Terminálna dukto-lobulárna jednotka
<b>TNM</b>		Klasifikácia zhubných novotvarov, T-tumor, N-nodus (uzliny), M-metastázy
<b>USG</b>	Ultrasonography	Ultrasonografia
<b>ÚZIS</b>		Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky

## 8. ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1 Prehľad novotvarov v ženskej populácii.....	19
Tabuľka 2 Relatívne 5-ročné prežitie pacientiek so zhubným novotvarom prsníka .....	21
Tabuľka 3 Indikačné kritéria testovania BRCA génu .....	26
Tabuľka 4 Prehľad chirurgických výkonov prsnej žľazy a pooperačných komplikácií pacientiek	55
Tabuľka 5 Prehľad chirurgických výkonov prsnej žľazy a následného odstraňovania .....	56
Tabuľka 6 Prehľad chirurgických výkonov regionálnych lymfatických uzlín a pooperačných ....	58
Tabuľka 7 Prehľad chirurgických výkonov regionálnych lymfatických uzlín a následného.....	59
Tabuľka 8 Prehľad pacientiek, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu a následných ...	62
Tabuľka 9 Prehľad pacientiek , ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu a následného..	63
Tabuľka 10 Prehľad veľkosti primárnych nádorov podľa TNM klinickej klasifikácie a .....	66
Tabuľka 11 Prehľad veľkosti primárnych nádorov podľa TNM klinickej klasifikácie.....	68
Tabuľka 12 Prehľad postihnutých lymfatických uzlín podľa TNM patologickej klasifikácie a.....	71
Tabuľka 13 Prehľad postihnutých lymfatických uzlín podľa TNM patologickej.....	73
Tabuľka 14 Prehľad faktorov, pooperačných komplikácií a hladín významností faktorov .....	83

## 9. ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1 Anatómia mliečnej žľazy .....	13
Obrázok 2 Lymfatické zásobovanie prsníka .....	14
Obrázok 3 Schéma seromu .....	44
Obrázok 4 Odber seromu .....	44
Obrázok 5 Hematóm .....	45
Obrázok 6 Infekcia rany .....	46



## 10. ZOZNAM GRAFOV

Graf 1 Porovnanie incidencie v ČR s ostatnými zemami sveta .....	17
Graf 2 Veková štruktúra populácie pacientov za rok 2016.....	18
Graf 3 Časový vývoj incidencie a mortality nádorov prsníka .....	20
Graf 4 Grafické znázornenie vekovej štruktúry pacientiek s diagnózou karcinómu prsníka .....	49
Graf 5 Grafické znázornenie pooperačných komplikácií pacientiek .....	51
Graf 6 Grafické znázornenie percentuálneho podielu pacientiek podstupujúcich punkciu.....	52
Graf 7 Grafické znázornenie množstva objemu odoberaného pri punkcii .....	52
Graf 8 Súhrnné grafické znázornenie pooperačných komplikácií pacientiek a ich punkcií .....	53
Graf 9 Grafické znázornenie typov chirurgických výkonov mliečnej žľazy .....	54
Graf 10 Grafické znázornenie chirurgických výkonov prsnej žľazy a pooperačných komplikácií .....	55
Graf 11 Grafické znázornenie chirurgických výkonov prsnej žľazy a následné odstraňovanie... ..	56
Graf 12 Grafické znázornenie typov chirurgických výkonov lymfatických uzlín .....	57
Graf 13 Grafické znázornenie typov chirurgických výkonov regionálnych lymfatických uzlín ...	58
Graf 14 Grafické znázornenie chirurgických zákrokov regionálnych lymfatických uzlín a.....	59
Graf 15 Grafické znázornenie pacientiek podstupujúcich neoadjuvantnú chemoterapiu .....	61
Graf 16 Grafické znázornenie pacientiek , ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu .....	62
Graf 17 Grafické znázornenie pacientiek, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu .....	63
Graf 18 Grafické znázornenie klinickej klasifikácie primárnych nádorov podľa TNM.....	65
Graf 19 Grafické znázornenie veľkosti primárnych nádorov podľa klinickej TNM klasifikácie a	66
Graf 20 Grafické znázornenie veľkosti primárnych nádorov podľa TNM klinickej klasifikácie ..	68
Graf 21 Grafické znázornenie patologickej klasifikácie regionálnych lymfatických uzlín .....	70
Graf 22 Grafické znázornenie postihnutých lymfatických uzlín podľa TNM patologickej .....	71
Graf 23 Grafické vyjadrenie postihnutých lymfatických uzlín podľa TNM patologickej .....	73
Graf 24 Percentuálne zastúpenie jednotlivých typov karcinómov v skúmanej vzorke pacientiek .....	75
Graf 25 Grafické vyjadrenie typov karcinómov a pooperačných komplikácií pacientiek .....	76
Graf 26 Grafické znázornenie pacientiek na základe hodnoty BMI .....	77
Graf 27 Grafické znázornenie pacientiek pacientiek na základe hodnoty BMI a následný vznik	78
Graf 28 Grafické znázornenie pacientiek na základe diagnózy hypertenzie.....	79
Graf 29 Grafické vyjadrenie pacientiek s hypertenziou a následných pooperačných .....	80
Graf 30 Grafické znázornenie početnosti pacientiek so závislosťou na nikotíne.....	81

Graf 31 Grafické vyjadrenie pacientiek so závislosťou na nikotíne a následných pooperačných komplikácií .....	82
---	----

## 11. POUŽITÁ LITERATÚRA

- ABRAHÁMOVÁ, J. et al.:** *Co byste měli vědět o rakovině prsu.* 2.vyd. Praha: Grada, 2019. 176 s. ISBN 978-80-271-2055-0.
- ABRAHÁMOVÁ, J., POVÝŠIL, C., HORÁK, J. et al.:** *Atlas nádorů prsu.* Praha: Grada, 2000. 326 s. ISBN 80-7169-771-0.
- ADAM, Z., KREJČÍ, M., VORLÍČEK, J. et al.:** *Speciální onkologie.* 1.vyd. Praha: Galen, 2010. 417s. ISBN 978-80-7262-648-9.
- ADAM, Z., VORLÍČEK, J. et al.:** *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob.* 2.vyd. Praha: Grada, 2004. 692 s. ISBN 80-247-0896-5.
- AGRAWAL, A., AYANTUNDE, A.A., CHEUNG, K.L.:** *Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery.* ANZ J Surg. 2006 Dec; 76(12): 1088-95. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03949.x.
- AKINCI, M., CETIN, B., ASLAN, S., KULACOGU, H.:** *Factors affecting seroma formation after mastectomy with full axillary dissection.* Acta Chir Belg. 2009 Jul-Aug; 109(4): 481-3. DOI: 10.1080/00015458.2009.11680464.
- BALKO, J., TONAR, Z., VARGA, I.:** *Memorix histologie.* 2.vyd. Praha: TRITON, 2017. 555 s. ISBN 978-80-7553-249-7.
- BECKER, H. D., HOHENBERGER, W., JUNGINGER, T., SCHLAG, P.M. et al.:** *Chirurgická onkologie.* 1.vyd. Praha: Grada, 2005. 880 s. ISBN 80-247-0720-9.
- BENDOVÁ, M.:** *Management diagnostiky karcinomu prsu.* Sanquis 2004; 33: 25.
- BREASTCANCER:** *Rate of cell growth* [online]. 19.9.2018 [cit. 2020-04-12]. Dostupné z: <[https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/rate\\_grade](https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/rate_grade)>
- BRYCHTA, M.:** *Karcinom mléčné žlázy.* Onkologie. 2018; 12(2): 68-73.
- BÜCHLER, T., ČEJKOVÁ, J.:** *Přehled biologické léčby HER2-pozitivního metastatického karcinomu prsu.* Klinická farmakologie a farmacie. 2015; 29(1): 8-12.
- COUFAL, O., FAIT, V. et al.:** *Chirurgická léčba karcinomu prsu.* 1.vyd. Praha: Grada, 2011. 416 s. ISBN 978-80-247-3641-9.
- COGLIANO, V., GROSSE, Y., BAAN, R., STRAIF, K., SECRETAN, B., EL GHISSASSI, F.:** *Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment.* Lancet Oncol. 2005 Aug; 6(8): 552-3. DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70273-4.
- ČIHÁK, R.:** *Anatomie 3.* 3.vyd. Praha: Grada, 2016. 832s. ISBN 978-80-247-5636.
- DRAŽAN, L., MĚŠŤÁK, J.:** *Rekonstrukce prsu po mastektomii.* 1.vyd. Praha: 2009. 168 s. ISBN 80-247-1123-0.

- DUDA, M. et al.:** *Základní výkony všeobecní chirurgii*. 1.vyd. Univerzita Palackého v Olomouci, 2011. 189 s. ISBN 978-80-244-3234-2. Diagnostika a léčba onemocnění prsu, s.107-128.
- DUŠEK, L., MÁJEK, O., MUŽÍK, J. et al.:** *Vývoj epidemiologie zhubných nádorů prsu u žen dle nových dat Národního onkologického registru ČR a dalších datových zdrojů*. Prakt. Gynekologie. 2013; 17(1) : 32-39.
- DUŠEK, L., MUŽÍK, J., KUBÁSEK, M. et al.:** *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, 2005, [cit. 2020-04-10]. Dostupné z: <<http://www.svod.cz>> ISSN 1802 – 8861.
- DUNNWARD, L.K., ROSSING, M.A. et al.:** *Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients*. Breast Cancer Res. 2007; 9(1): R6. DOI:10.1186/bcr1639.
- DYLEVSKÝ, I.:** *Funkční anatomie*. 1.vyd. Praha: Grada, 2009. 544 s. ISBN 978-80-247-32-40-4.
- EBNER, F., FRIEDL, T.W.P., DE GREGORIO, A., LATO, K., BEKES, I., JANNI, W., DE GREGORIO, N.:** *Seroma in breast surgery: all the surgeons fault?*. Arch Gynecol Obstet. 2018 Nov; 298(5): 951-959. DOI: 10.1007/s00404-018-4880-8.
- ESMO.** *Čo je karcinóm prsníka ?* [online]. Publikované 2018 [cit. 2020-04-09]. Dostupné z: <<https://www.esmo.org/content/download/226964/3870998/file/SK-Karcin%C3%B3m-Prsn%C3%ADka-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>>
- GONZALEZ, E.A., SALTZSTEIN, E.C., RIEDNER, C.S., NELSON, B.K.:** *Seroma formation following breast cancer surgery*. Breast J. 2003 Sep-Oct;9(5): 385-8. DOI: 10.1046/j.1524-4741.2003.09504.x. PubMed PMID: 12968958.
- 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. DOI: 10.1186/1477-7819-2-44.
- HIGUERA, V.:** *Should I worry about a seroma?* [online]. 17.7.2018, [cit. 2020-04-12]. Dostupné z: <<https://www.medicalnewstoday.com/articles/312875>>
- HLINKOVÁ, E., NEMCOVÁ, J. et al.:** *Multimediální e-učebnica Ošetrovateľské postupy v špeciálnej chirurgii* [online]. Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, 2015, [cit. 2020-04-12] Dostupné z: <<http://oschir.jfmed.uniba.sk/>> ISBN 978-80-89544-72-1.
- HOUSERKOVÁ, D., VÁŠA, P.:** *Bioptické metody v současné mamodiagnostice*. Ces Radiol 2014; 68(3): 183-186.
- CHOVANEC, J., DOSTÁLOVÁ, Z., NAVRÁTILOVÁ, J.:** *Karcinom prsu-aktuální problém*. Interní Medicína pro praxi 2008; 10(2): 85.

- INWALD, E.C., KLINKHAMMER-SCHALKE, M., HOFSTÄDTER, F. et al.:** *Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry.* Breast Cancer Res Treat. 2013; 139(2): 539–552. DOI:10.1007/s10549-013-2560-8.
- KAREN, I., FILIPOVSKÝ, J.:** *Arteriální hypertenze- doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře.* [online]. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2014; [cit. 2020-04-13] Dostupné z: <<https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-AH-2014.pdf>> ISBN 978-80-86998-71-8.
- KRAHULEC, B.:** *Odporúčania pre liečbu obezity u dospelých.* VIA PRACTICA. 2004; 4:236.
- KUMAR, S., LAL, B., MISRA, M.C.:** *Post-mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem.* J R Coll Surg Edinb. 1995 Oct; 40(5): 292-4. PubMed PMID: 8523301.
- KUROI, K., SHIMOZUMA, K., TAGUCHI, T., IMAI, H., YAMASHIRO, H., OHSUMI, S., SAITO, S.:** *Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery.* Jpn J Clin Oncol. 2006 Apr; 36(4): 197-206. DOI: 10.1093/jjco/hyl019.
- KUROI, K., SHIMOZUMA, K., TAGUCHI, T., IMAI, H., YAMASHIRO, H., OHSUMI, S., SAITO, S.:** *Pathophysiology of seroma in breast cancer.* Breast Cancer. 2005; 12(4): 288-93. DOI: 10.2325/jbcs.12.288. Review. PubMed PMID: 16286909.
- LA VECCHIA, C.:** *Estrogen and combined estrogen-progestogen therapy in the menopause and breast cancer.* Breast. 2004 Dec;13(6): 515-8. DOI: 10.1016/j.breast.2004.07.006.
- LEHOTSKÁ, V., PRÍKAZSKÁ, M.:** *Mamografia-Jej význam, možnosti, technické trendy, súčasný stav a perspektíva.* Onkológia (Bratisl.) 2006; 1(1): 19-21.
- LINKOS. HER2** [online]. 2020 [cit. 2020-04-12]. Dostupné z: <<https://www.linkos.cz/slovnicek/her2/>>
- LÜLLMANN-RAUCH, R.:** *Histologie.* 1. české vyd. Praha: Grada, 2012. 576 s. ISBN 978-80-247-3729-4.
- MAMOGRAF:** *Sonografia* [online] Publikované 2018 [cit. 2020-04-11]. Dostupné z: <<https://mamograf.sk/prevenicia-a-diagnostika/sonografia/>>
- MEDICC:** *Diagnostika onkologických ochorení a prejavy nádorových ochorení* [online]. 10.8.2015 [cit. 2020-04-12]. Dostupné z: <<https://www.medicc.eu/sk/odborne-clanky/item/273-diagnostika-onkologickych-ochoreni-a-prejavu-nadorovych-ochoreni>>
- MĚŠŤÁK, J.:** *Prsa očima plastického chirurga.* 1. vyd. Praha: Grada, 2007. 96 s. ISBN 978-80-247-1834-7.
- MOUREK, J.:** *Fyziologie.* 2. dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. 224 s. ISBN 978-80-247-3918-2.
- MUŽÍK, J., DUŠEK, L., ABRAHÁMOVÁ, J. et al.:** *Stručný přehľad epidemiológie zhubného novotvaru prsu v ČR.* Onkologie 2009; 3(1): 7-11.

- NENUTIL, R., RYŠKA, A.:** *Doporučené postupy pro zpracování a vyšetření bioptických vzorků prsu* [online]. 2013 [cit. 2020-04-12]. Dostupné z: [file:///C:/Users/admin/Downloads/Prs\\_Guidelines\\_final\\_2013.pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/Prs_Guidelines_final_2013.pdf)
- ONDRUŠOVÁ, M.:** *Epidemiologie zhubných nádorů prsníka*. Onkologie. 2009; 4(2): 72.
- OSBORNE, C.K.:** *Steroid hormone receptors in breast cancer management*. Breast Cancer Res Treat. 1998; 51(3):227-38. DOI: 10.1023/a:1006132427948.
- PETRÁKOVÁ, K.:** *Chemoterapie a hormonální léčba karcinomu prsu*. Onkologie. 2009; 3(1): 12-17.
- PETRÁKOVÁ, K., VYZULA, R.:** *O nádorech prsů* [online]. Masarykův onkologický ústav Brno: 4.8.2014 [cit. 2020-04-11]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-prsu-c50/o-nadorech-prsu/>
- PETREK, J.A., PETERS, M.M., NORI, S., KNAUER, C., KINNE, D.W., ROGATKO, A.:** *Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization*. Arch Surg. 1990 Mar; 125(3): 378-82. DOI: 10.1001/archsurg.1990.01410150100018.
- PETRUŽELKA, L.:** *Současné možnosti a nové perspektivy systémové léčby karcinomu prsu*. Klinická farmakologie a farmacie. 2007; 21(3-4): 3-4.
- POHLODEK, K.:** *Základy mamologie: Učebné texty pre pregraduálne a postgraduálne vzdelávanie*. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2014. 96 s. ISBN 978-80-223-3666-6.
- PURUSHOTHAM, A.D., UPPONI, S., KLEVESATH, M.B., BOBROW, L., MILLAR, K., MYLES, J.P., DUFFY, S.W.:** *Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial*. J Clin Oncol. 2005 Jul; 23(19): 4312-21 DOI: 10.1200/JCO.2005.03.228. PubMed PMID: 15994144.
- ROCHE:** *8 příznaků rakoviny prsu, o kterých jste možná nevěděli* [online]. 2020 [cit. 2020-04-10]. Dostupné z: <https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/diagnozy/zhoubne-nadory-prsu/8-priznaku-rakoviny-prsu.html#8pznakktermonneznte>
- RYŠKA, A.:** *Karcinom prsu - rizikové faktory, současný pohled na klasifikaci, přínos histologického vyšetření* [online]. 2020 [cit. 2020-04-10]. Dostupné z: <https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/diagnozy/zhoubne-nadory-prsu/karcinom-prsu-rizikove-faktory-soucasny-pohled-na-klasifikaci-prinos-histologick.html>
- SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A.:** *Atlas fyziologie člověka*. 3. české vyd. Praha: Grada, 2004. 448 s. ISBN 80-247-0630-X.

**SAMPATHRAJU, S., RODRIGUES, G.:** *Seroma formation after mastectomy: pathogenesis and prevention.* Indian J Surg Oncol 2010; 1(4):328–333.

**SARDANELLI, F., BOETES, C., BORISCH, B. et al.:** *Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group.* European Journal of Cancer. 2010; 46(8): 1296-1316. ISSN0959-8049.

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804910001188>>

**SEELY, J.M., ALHASSANM, T.:** *Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today?.* Curr Oncol. 2018 Jun; 25(1): 115-124. DOI: 10.3747/co.25.3770.

**SENKUS, E., KYRIAKIDES, S., OHNO, S. et al.:** *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology. 2015; 26(5): 8-30. ISSN 0923-7534.

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419471810>>

**SOBIN, L.H., GOSPODAROWICZ, M.K., WITTEKIND, CH.:** *TNM klasifikace zhoubných novotvarů.* 7.vyd. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2011. 246 s. ISBN 978-80-904259-6-5.

**SOKOL, R.:** *TNM klasifikácia* [online] .2019 [cit.2020-04-13]. Dostupné z: <<https://www.prostata.sk/rakovina/tnm-klasifikacia/>>

**SRIVASTAVA, V., BASU, S., SHUKLA, V.K.:** *Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades.* J Breast Cancer. 2012; 15(4):373–380. doi:10.4048/jbc.2012.15.4.373.

**STRNAD, P.:** *Karcinom prsu* [online] Univerzita Karlova v Praze, 2. LF a FN Motol, Gynekologicko-porodnická klinika: 17.09.2011 [cit. 2020-04-11]. Dostupné z: <<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-prsu-138931>>

**TURČAN, I.:** *Zhubné nádory prsníka* [online]. 10.9.2016 [cit.2020-04-11]. Dostupné z: <<https://www.alphamedical.sk/casopis-invitro/zhubne-nadory-prsnika>>

**VALÍK, D., NEKULOVÁ, M., DUBSKÁ, L.:** *Doporučení ČSKB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP, ČSNM ČLS JEP k využití nádorových markerů v klinické praxi* [online]. 9.9.2008 [cit. 2020-04-12]. Dostupné z : <[http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/TM/TM\\_dopor.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/TM/TM_dopor.pdf)>

**VYDRA, J., DANEŠ, J., BARTOŠ, M. et al.:** *Metodika ultrazvukového vyšetrenia prsu* [online]. Publikované 2017 [cit.2020-04-11]. Dostupné z: [http://zoi.utia.cas.cz/files/metodikaSONO\\_v8\\_final.pdf](http://zoi.utia.cas.cz/files/metodikaSONO_v8_final.pdf)

**Web: GLOBCAN**

Dostupné z : <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>> [cit. 2020-04-13].

**Web: Mamologie**

Dostupné z : <<https://www.mamologie-trutnov.cz/pl/aktuality-2/99-rizikove-factory-vzniku-rakoviny-prsu.html>> [cit. 2020-04-10].

**Web: Medicalartlibrary**

Dostupné z : <<https://medicalartlibrary.com/breast-anatomy/>> [cit. 2020-04-09].

**Web: Nie rakovine**

Dostupné z : <<https://www.nierakovine.sk/rakovina-prsnika/diagnostika>> [cit. 2020-04-11].

**Web: ÚZIS 1**

Dostupné z : <<https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>> [cit. 2020-04-09].

**Web: ÚZIS 2**

Dostupné z : <<https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--statistika-vybranych-oboru-lekarske-pece--onkologie>> [cit. 2020-04-10].

**WEINBERGER, V., MINÁŘ, L., BRANČÍKOVÁ, D.:** *Moderní chirurgická a biologická léčba karcinomu prsu.* Čes. Gynekologie. 2012; 77(6): 513-520.

**WINTERS, S., MARTIN, C., MURPHY, D., SHOKAR, N.K.:** *Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening.* Prog Mol Biol Transl Sci. 2017; 151: 1-32. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.002.

**WOODWORTH, P.A., MCBOYLE, M.F., HELMER, S.D., BEAMER, R.L.:** *Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors.* Am Surg. 2000 May; 66(5): 444-50. PubMed PMID: 10824744.



## 12. PRÍLOHY

**Príloha 1 pN patologická klasifikácia regionálnych lymfatických uzlín (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind, 2011-vlastná úprava)**

<b>pN- PATOLOGICKÁ KLASIFIKÁCIA REGIONÁLNYCH LYMFATICKÝCH UZLÍN</b>	
<b>pN0</b>	-regionálne lymfatické uzliny bez metastáz
<b>pN1</b>	-mikrometastázy, alebo metastázy v 1 – 3 rovnakostranných axilárnych lymfatických uzlinách, a/alebo rovnakostranných vnútorných mamárnych uzlinách s mikroskopickými metastázami detegovanými z biopsie sentinelovej lymfatickej uzliny, avšak <i>klinicky nepreukázateľné</i> <sup>1)</sup>
<b>pN2</b>	-metastázy v 4 – 9 rovnakostranných axilárnych lymfatických uzlinách, alebo v <i>klinicky zjavných</i> <sup>2)</sup> rovnakostranných vnútorných mamárnych uzlinách bez metastáz v axilárnych uzlinách
<b>pN3</b>	-metastázy v 10 a viacerých axilárnych lymfatických uzlinách (aspoň jedna metastáza väčšia ako 2 mm)  - metastázy v infraklavikulárnych lymfatických uzlinách a taktiež metastázy v <i>klinicky zjavnej</i> <sup>2)</sup> vnútornej mamárnej uzline (uzlinách) s prítomnosťou pozitívnej axilárnej lymfatickej uzliny (uzlín)  - metastázy vo viac ako 3 axilárnych lymfatických uzlinách s mikro alebo makrometastázami vo vnútorných mamárnych uzlinách zistených pri biopsii sentinelovej uzliny, <i>klinicky nepreukázateľných</i> <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> **Klinicky nepreukázateľné** je definované postihnutie, ktoré nebolo zistené zobrazovacími vyšetrovacími metódami (s výnimkou lymfoscintigrafie) alebo klinickým vyšetrením

<sup>2)</sup> **Klinicky zjavné** je definované postihnutie zistené klinickým vyšetrením alebo zobrazovacími vyšetrovacími metódami (s výnimkou lymfoscintigrafie), a majúce charakter vysokého podozrenia z malignity alebo predpokladanej makroskopickkej metastázy patologicky podloženej tenko-ihlovou aspiračnou biopsiou s cytologickým vyšetrením

Nasledujúca príloha č. 2 poskytuje prehľad číselného a slovného označenia na základe lokalizácie vzniku nádorov podľa medzinárodnej klasifikácii ochorení MKN-O-3.

***Príloha 2 Prehľad sublokalizácií karcinómov u pacientiek (Coufal, Fait et al., 2011-  
vlastná úprava )***

<b>ČÍSELNÉ OZNAČENIE</b>	<b>SLOVNÉ OZNAČENIE</b>
<b>C 50.1</b>	Centrálny segment
<b>C 50.2</b>	Horný vnútorný kvadrant
<b>C 50.3</b>	Dolný vnútorný kvadrant
<b>C 50.4</b>	Horný vonkajší kvadrant
<b>C 50.5</b>	Dolný vonkajší kvadrant
<b>C 50.8</b>	Lézia postihujúca viaceré oblasti
<b>C 50.9</b>	Bližšie neurčená oblasť
<b>X</b>	Neuvedené

Prílohy č. 3 až 14 sú vytvorené autorom.

**Príloha 3 Veková štruktúra pacientiek s diagnózou karcinómu prsníka**

Veková štruktúra pacientiek	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
21-30	2	1 %
31-40	18	8 %
41-50	51	22 %
51-60	38	17 %
61-70	66	29 %
71-80	43	19 %
81-90	10	4 %

**Príloha 4 Prehľad pooperačných komplikácií pacientiek**

Typ pooperačnej komplikácie	Počet pacientov s danou komplikáciou	Percentuálne zastúpenie pacientov
Serom	115	50 %
Hematóm	9	4 %
Bez komplikácie	104	46 %

**Príloha 5 Prehľad pacientiek podstupujúcich punkciu**

Množstvo punkcie	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
Punkcia celkovo	122	54 %
Punkcie do 100 ml	69	31 %
Punkcie nad 100 ml	53	23 %
Bez punkcie	106	47 %

**Príloha 6 Prehľad chirurgických výkonov mliečnej žľazy**

Typ operačného výkonu	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
Parciálna mastektómia (PME)	138	61 %
Mastektómia (ME)	90	39 %

**Príloha 7 Prehľad chirurgických výkonov lymfatických uzlín**

Typ operačného výkonu	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
Disekcia axily (SLND)	104	46 %
Biopsia sentinelovej uzliny (SLNB)	113	50 %
Sampling axily (SA)	11	5 %

**Príloha 8 Prehľad pacientiek na základe neoadjuvatnej chemoterapie**

Neoadjuvantná chemoterapia	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
Áno	63	28 %
Nie	163	71 %
Neuvedené	2	1 %

**Príloha 9 Prehľad klinickej klasifikácie primárnych nádorov podľa TNM klasifikácie**

Klinická klasifikácia primárnych nádorov	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
T1	104	46 %
T2	85	37 %
T3	9	4 %
T4	15	7 %
Tis	11	5 %
Tx	4	2 %

**Príloha 10 Prehľad patologickej klasifikácie postihnutých regionálnych lymfatických uzlín u diagnostikovaných karcinómov**

Patologická klasifikácia postihnutých regionálnych lymfatických uzlín	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
pN0	159	70 %
pN1	51	22 %
pN2	16	7 %
pN3	2	1 %

**Príloha 11 Prehľad typov karcinómov v analyzovanom súbore pacientiek**

Typ karcinómu	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
Invazívny duktálny karcinóm (IDK)	180	79 %
Invazívny lobulárny karcinóm (ILK)	17	8 %
Duktálny karcinóm in situ	16	7 %
Lobulárny karcinóm in situ	4	2 %
Špeciálny typ karcinómu	11	5 %

**Príloha 12 Prehľad pacientiek na základe BMI**

Body mass index	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
BMI do 20	9	4 %
BMI 20 – 30	157	69 %
BMI nad 30	62	27 %

**Príloha 13 Prehľad pacientiek s diagnózou hypertenzie**

Hypertenzia	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
Hypertenzia	97	43 %
Normálny krvný tlak	131	57 %

**Príloha 14 Prehľad pacientiek so závislosťou na nikotíne**

Fajčenie	Počet pacientov	Percentuálne zastúpenie pacientov
Fajčiarky	38	17 %
Nefajčiarky	190	83 %