

**Časná diagnostika a terapie lymfedému
po komplexní léčbě karcinomu prsu**

Doktorská disertační práce

Praha, 2009

MUDr. Martin Wald

Chirurgická klinika UK 2.LF a FN Motol

**Časná diagnostika a terapie lymfedému
po komplexní léčbě karcinomu prsu**

Doktorská disertační práce

Praha, 2009

MUDr. Martin Wald

Chirurgická klinika UK 2.LF a FN Motol

Poděkování

Není jednoduché téměř po 30 letech aktivního působení v medicíně poděkovat všem, kteří se podíleli na mém medicínském vzdělávání a dlouhodobém odborném růstu. Všichni, se kterými jsem se v průběhu svého chirurgického působení na kratší či delší dobu setkal, můj pohled na praktickou medicínu obohatili.

Jistě jsem měl a mám velké štěstí, že všichni moji přednostové, primáři i kolegové mi umožnili svobodný medicínský růst v rámci *lege artis* postupů a nebránili se ani zavádění nových medicínských metod. Těm, jejichž podíl na vzniku této práce je zásadní, bych však rád poděkoval jmenovitě.

Přednosta kliniky, **prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.**, sehrál rozhodující roli, neboť mne vyzval a vytvořil podmínky ke zhodnocení a sepsání mých zkušeností v oblasti péče o ženy s karcinomem prsu.

Primář **MUDr. Jan Adámek**, primářka **MUDr. Jana Prausová a MUDr. Renata Zemanová** tvořili nezbytný odborný tým, na jehož základě pro pacientky vznikal individuální předoperační léčebný plán a byla prováděna následná onkologická léčba.

MUDr. Hana Křížová díky svému neutuchajícímu entuziasmu pro nové vyšetřovací postupy v oblasti nukleární medicíny položila základ nejen k objektivizaci onemocnění lymfatického systému, ale i k zavedení mapování sentinelové uzliny ve Fakultní nemocnici v Motole.

Prof. MUDr. Karel Lewit, DrSc. mne upozornil na širší lékařskou veřejností dosud přehlížené souvislosti mezi hojícími se měkkými tkáněmi resp. jizvou a následnými řetězcími se poruchami v oblasti pohybového aparátu včetně bolesti. Fyzioterapeut **Mgr. Dan Obrda** pak svým důsledným přístupem k pacientkám s postmastektomickým bolestivým syndromem a poruchami v oblasti pohybového aparátu prokázal vysokou úspěšnost fyzioterapie v léčbě těchto komplikací.

Všechny **zdravotní sestry** na operačním sále, na lůžkových odděleních, v mamologické poradně i na všeobecné ambulanci se svým odborným přístupem i schopností empatie zasloužily o to, že pacientky se cítily v průběhu chirurgické léčby bezpečně a jejich dlouhodobá dispenzarizace v mamologické poradně pro ně nebyla stresujícím zážitkem.

V neposlední řadě patří můj dík a obdiv **všem pacientkám** za jejich statečnost a trpělivost, se kterou snášely léčbu karcinomu prsu i opakované kontroly a vyšetření v mamologické poradně chirurgické kliniky. Tato práce vznikla díky nim a především pro ně.

Obsah

Úvod	1
1. Lymfatický systém	4
1.1 Historické souvislosti	4
1.2 Anatomie	5
1.2.1 Lymfa	5
1.2.2 Lymfatické cévy	6
1.2.3 Lymfatické uzliny	8
1.2.4 Lymfatická drenáž horní končetiny a prsu	12
1.2.5 Další lymfatické orgány	13
1.3 Funkce lymfatického systému	14
1.3.1 Drenáž a transport	15
1.3.2 Imunitní funkce	16
1.3.3 Účast lymfatické uzliny v imunitním dohledu	17
2. Léčba karcinomu prsu	19
2.1 Úvod	19
2.2 Ošetření primárního nádoru	19
2.3 Axilární lymfadenektomie	21
2.4. Adjuvantní léčba	26
3. Komplikace léčby karcinomu prsu nenádorové povahy	27
3.1 Lymfatická insuficience – lymfedém	27
3.1.1 Etiopatogeneze sekundárního lymfedému	27
3.1.2 Dělení lymfedému	29
3.1.3 Stadia a komplikace lymfedému	32
3.2 WEB syndrom	36
3.3 Fibróza měkkých tkání	40
3.4 Lipohypertrofie	43
3.5 Aktivní jizva	43
3.6 Neurologické poruchy	45
3.7 Postmastektomický bolestivý syndrom	45

4.	Výskyt lymfedému v souvislosti s léčbou karcinomu prsu	46
4.1	Lymfedém horní končetiny	46
4.2	Nekončetinový lymfedém	47
5.	Diagnóza lymfatické insuficience – lymfedému	51
5.1	Klinické vyšetření	51
5.2	Lymfoscintigrafie	53
5.3	Diferenciální diagnostika	54
6.	Léčba nenádorových komplikací komplexní terapie karcinomu prsu	58
6.1	Léčba lymfedému	58
6.1.1	Komplexní dekongestivní terapie	58
6.1.2	Medikamentózní léčba	59
6.1.3	Chirurgická léčba	60
6.1.4	Monitorace a dispenzarizace pacienta s lymfedémem	60
6.2	Léčba WEB syndromu	62
6.3	Léčba fibrózy měkkých tkání	62
6.4	Léčba lipohypertrofie	62
6.5	Léčba aktivní jizvy	63
6.6	Léčba poruch pohybového aparátu	63
6.7	Léčba neurologických poruch	63
6.8	Léčba postmastektomického bolestivého syndromu	63
7.	Rozbor sestavy	64
7.1	Základní informace a metodika	64
7.2	Typ operace	67
7.3	Charakteristika primárního nádoru	67
7.3.1	Velikost primárního nádoru	67
7.3.2	Histopatologický typ nádoru	68
7.3.3	Grade primárního nádoru	69
7.4.	Charakteristika lymfatických uzlin	69
7.5	Pooperační péče a komplikace v ráně	70
7.6	Adjuvantní léčba	70
7.7	Recidiva nádorového onemocnění	72
7.8	Komplikace	72
7.8.1	WEB syndrom	72
7.8.2	Lymfedém horní končetiny	74

7.8.2.1 Akutní lymfedém	74
7.8.2.2 Chronický lymfedém	77
7.8.2.2.1 Výskyt chronického lymfedému – 1. stadium	79
7.8.2.2.2 Výskyt chronického lymfedému – 2. stadium	82
7.8.2.2.3 Výskyt chronického lymfedému – 3. stadium	85
7.8.3 Výskyt nekončetinového lymfedému	88
7.8.3.1 Lymfedém axily	88
7.8.3.2 Lymfedém prsu, hrudníku a nadbřišku	88
7.8.4 Výskyt postmastektomického bolestivého syndromu	89
7.8.5 Poruchy hybnosti v ramenním kloubu a horní končetině	90
8. Závěry a diskuse	92
Seznam použitých zkratk	102
Seznam tabulek	103
Seznam obrázků	104
Literatura	107

Úvod

V laické i odborné veřejnosti přežívá představa, že lymfedém končetiny je synonymem pro elefantiázu. Porucha lymfatické drenáže má však řadu variant a stadií, které do sebe mohou přecházet nebo se vyskytovat současně. Jakákoli část těla může být postižena lymfatickou insuficiencí v důsledku komplexní léčby nádorového onemocnění. Další důležitou skutečností je, že lymfedém, nebyl-li diagnostikován a léčen v počátečním stadiu, je poruchou, která chronicky progreduje a v konečném důsledku vede k chronickým zánětlivým změnám postižených měkkých tkání, které mohou vyústit až do jejich fibrotické přestavby, tzv. elefantiázy.

V důsledku zvyšujícího se výskytu solidních nádorů v populaci stoupá počet prováděných chirurgických lymfadenektomií spádových lymfatických uzlin. Tím zákonitě narůstá i počet pacientů se sekundárními lymfedémy. Radioterapie, která často navazuje na chirurgický výkon, poruchu lymfatické drenáže ozářené a spádové oblasti dále prohlubuje.

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen. V ČR je ročně diagnostikováno a léčeno již téměř 6000 nových onemocnění. K rozvoji sekundárního lymfedému homolaterální horní končetiny dochází až u 40 % patientek v důsledku komplexní terapie karcinomu prsu (40), a to i s odstupem mnoha let od léčby; více než 10 % lymfedémů se objevuje po třech letech po chirurgickém výkonu, resp. radioterapii (31, 79).

Je spíše pravidlem, že chirurg po zhojení rány již pacientku dále nekontroluje a domnívá se, že výkony jím provedené nejsou zdrojem lymfedému. Onkolog na druhé straně pacientku trvale dispenzarizuje, ale obtíže signalizující latentní formu lymfedému s hrozbou jeho budoucí progrese vzhledem k závažnosti primárního onemocnění bagatelizuje a obvykle mu nevěnuje větší pozornost. Fyzioterapeut, který o některé pacientky v rámci postmastektomického bolestivého syndromu pečuje, nemá prostředky ke stanovení správné diagnózy časného stadia lymfedému a místo kauzální terapie lymfatické insuficience se snaží zlepšit funkci pohybového aparátu – nejčastěji pletence pažního.

Již od 90. let minulého století se stále více uplatňují konzervativní chirurgické postupy při ošetření primárního nádoru s následnou radioterapií zbylé prsní žlázy. Tím se objevuje zcela nový druh sekundárního lymfedému – pooperační a/nebo poradiační lymfedém prsu. Mimo tento specifický a snadno zjištělný lymfedém prsu velmi často uniká diagnostice řada forem tzv. nekončetinového lymfedému.

Poruchy lymfatické drenáže mohou vzniknout nejen jako následek onkochirurgické lymfadenektomie při malignitě, nýbrž i jako důsledek exstirpace jediné uzliny nebo při nevhodně vedeném řezu v oblasti průběhu větších lymfatických cév.

Základním předpokladem úspěšné terapie lymfatických otoků je diagnostika jejich časných stadií. Důkladnou anamnézou zaměřenou na tento typ komplikace a pečlivým klinickým vyšetřením lze spolehlivě diagnostikovat již lymfedém 2. stadia, který je již klinicky zřejmý. Za optimální je však třeba považovat diagnostiku již 1. stadia lymfedému, tedy tzv. latentního stadia. To je charakterizováno významnými subjektivními obtížemi a téměř normálním klinickým nálezem. Mnoho pacientek s latentním stadiem lymfedému je léčeno buď pod obrazem onemocnění pohybového aparátu v oblasti pletence pažního, nebo užívá analgetika k tišení bolestí v rámci postmastektomického bolestivého syndromu, jehož výskyt je v literatuře podle různých autorů uváděn mezi 24 a 73 % (37, 63).

Tasmuth ve své práci dokonce uvádí vyšší výskyt symptomů postmastektomického bolestivého syndromu po konzervativních chirurgických výkonech než po modifikovaných radikálních mastektomiích (95).

Hlavním důvodem vzniku této práce byla snaha zlepšit diagnostiku lymfatické insuficience spádových oblastí a postmastektomického bolestivého syndromu a tím ovlivnit kvalitu života nemocných, které prodělaly komplexní léčbu karcinomu prsu. Hlavním nástrojem byla analýza zdravotního stavu 178 pacientek operovaných pro karcinom prsu na Chirurgické klinice 2. LF UK a FN v Motole v letech 1998–2002.

Protože na tomto pracovišti již od dob zakladatele mamologické poradny, doc. MUDr. Otto Tesaře, i jeho následovníka, prim. MUDr. Jana Adámka, je zvykem pacientky po operaci prsu dlouhodobě sledovat a monitorovat časné i pozdní komplikace komplexní léčby karcinomu prsu, velmi nás překvapily údaje publikované zahraničními i domácími autory o vysokém výskytu potíží vzniklých v souvislosti s komplexní léčbou

karcinomu prsu a řazených do postmastektomického bolestivého syndromu. Tato alarmující čísla nás vedla k potřebě analyzovat vlastní soubor operovaných pacientek, hledat diferenciatně diagnostické možnosti jednotlivých symptomů postmastektomického bolestivého syndromu a následně se pokusit o jejich terapeutické ovlivnění.

Cíl práce:

- definování diagnostického algoritmu pro latentní stadium končetinového lymfedému;
- definování nejčastějšího výskytu nekončetinového lymfedému;
- pokus o nové vyjádření vztahu jednotlivých symptomů postmastektomického bolestivého syndromu s latentním stadiem končetinového i nekončetinového lymfedému;
- ověření hypotézy souvislosti časného záchytu a terapie lymfedému ve vztahu k následnému rozvoji jeho vyšších stadií.

Uspořádání kapitol je voleno tak, aby pokud možno logicky (tedy nejen systematicky) představilo problematiku časných a pozdních komplikací komplexní léčby karcinomu prsu ve vztahu k sekundárnímu lymfedému a postmastektomickému bolestivému syndromu.

1. Lymfatický systém

1.1 Historické souvislosti

Ačkoli již od 5. století př. Kr. (Hippokrates i Galen) existovaly určité představy o mizních uzlinách, o znalosti jejich skutečné funkce nemohla být ani řeč. Objev krevního oběhu Williamem Harveyem v roce 1619 přinesl natolik závažný převrat v biologii, že popis „mléčných žil“ v mezenteriu jdoucích do lymfatických uzlin v trávicím ústrojí psa, popsany Gasparem Aselim a publikovaný v Miláně v roce 1627, zapadl na dlouhou dobu v zapomnění.

Anatom Thomas Bartholin ve druhé polovině 18. století nazval tyto „mléčné žíly“ vasa lymphatica. Na přelomu 17. a 18. století se na zdokonalení anatomického popisu lymfatického systému a znalostí o stavbě lymfatických cév a jejich chlopní zasloužili především Olaf Rudbeck a Frederick Ruysch. Jejich práce měla řadu pokračovatelů v 19. století.

Zásadním přínosem pro lymfologii byly objevy Ernesta Starlinga na začátku 20. století popisující zákonitosti toku kapalin stěnami kapilár, pohybu tekutin v mezibuněčném prostoru, tvorby lymfy a vztahu hydrostatického a onkotického tlaku (91).

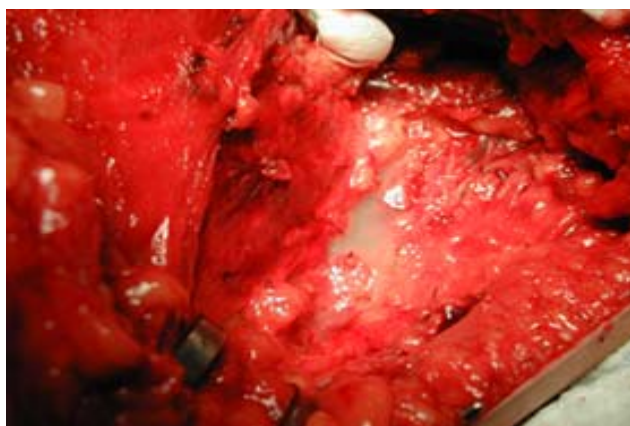
Snahy o zobrazení lymfatických cév pomocí nejrůznějších látek završil začátkem 20. století Mc Master, který pomocí vitálního barviva provedl studii lymfatických cév *in vivo* na edematózní končetině. V roce 1952 Kinmonth provedl přímou lymfografii pomocí olejové kontrastní látky kanylací lymfatického kolektoru na dolní končetině. V dnešní době je za metodu volby k zobrazení a ozřejmení funkce lymfatického systému považována lymfoscintigrafie (radionuklidová lymfografie), jejíž technika je využívána i k detekci sentinelové uzliny. V klinické praxi jsou především k diferenciatně diagnostickým účelům využívány další zobrazovací metody (UZ, MRI, PET-CT a další).

1.2 Anatomie

Lymfatický systém je tvořen lymfou, lymfatickými cévami a lymfatickou tkání, což je vysoce specializovaná součást imunitního systému, která je obsažena v lymfatických orgánech (lymfatické uzliny, slezina, kostní dřev, thymus, tonzily, slizniční a střevní lymfoidní tkáň – MALT, GALT). Lymfatický cévní systém není vytvořen v centrálním nervovém systému, v očním bulbu, v kostní dřev, mezi vlákny příčně pruhovaných svalů (u mužů) a mezi jaterními lalůčky (33).

1.2.1 Lymfa

Lymfa neboli míza vzniká z tkáňové tekutiny, která je prakticky z 99,9 % v mezibuněčném prostoru fixována v proteoglykanovém gelu. Lymfa vzniká nasátím zbývajícího zlomku „tekuté fáze“ tkáňové tekutiny do prelymfatických cest, tedy jakýchsi mezibuněčných štěrbin, ze kterých následně vznikají lymfatické kapiláry. Složení lymfy závisí na charakteru tkáně nebo orgánu, ve kterém se tvoří, a na intenzitě metabolismu. Lymfa přitékající z dolních končetin je většinou bezbarvá čirá tekutina (řecky lymfa = čistá voda), která obsahuje pouze 1–2 % bílkovin ve srovnání s plazmou. Lymfa přitékající z trávicího ústrojí má v důsledku vysokého obsahu bílkovin a zejména chylomikronů (transportní systém pro triglyceridy a cholesterol) mléčnou barvu a větší hustotu (obr. 1).



Obr. 1. Lymfa v axile unikající při lymfadenektomii

1.2.2 Lymfatické cévy

Lymfatika mají svým původem velmi blízko k žilnímu systému (4). Lymfatické cévy mají velké množství spojek jednak navzájem mezi sebou (lymfo-lymfatické), jednak s žilním systémem (lymfo-venózní). Oproti žilnímu systému je lymfatický systém charakterizován slepým začátkem. Funkčně tvoří terminální krevní a iniciální lymfatická cesta jednu biologickou jednotku (21).

Topograficky a funkčně mohou být u lymfatického systému rozlišeny tři součásti:

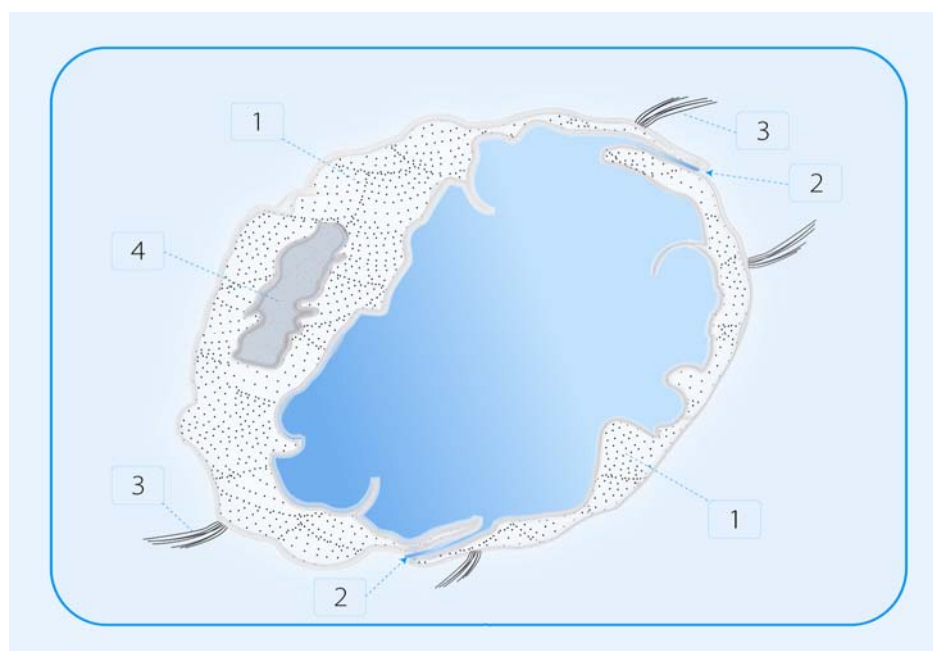
1. povrchový (subkutánní, epifasciální) systém, který drénuje kůži a podkoží;
2. hluboký (subfasciální) systém, který odvádí lymfu ze svalů, kloubů a kostí;
3. systém orgánových lymfatických cév, který je přizpůsoben struktuře orgánů a vykazuje tak rozdíly, které jsou specifické pro příslušné orgány.

Povrchový a hluboký systém jsou vzájemně propojeny pomocí perforátorových cév, které – oproti žilnímu systému – vedou lymfu většinou z hlubokého do povrchového systému. Povrchový lymfatický systém odvádí 80 % lymfy. Spojky mezi hlubokým a povrchovým lymfatickým systémem se mohou uplatnit při zhoršení funkce jednoho či druhého systému. Lymfa protékající lymfatickým systémem prochází alespoň jednou lymfatickou uzlinou, než dosáhne žilního systému.

Lymfatický cévní systém sestává z lymfatických kapilár, prekolektorů, kolektorů a lymfatických kmenů. Protože dílčí úseky prekolektorů mají kapilární strukturu, je namístě sdružovat lymfatické kapiláry a prekolektory pod souhrnným pojmem „iniciální (počáteční) lymfatika“.

Iniciální lymfatika – prelymfatické štěrby – nemají spojitou bazální membránu. Sousední lymfatické endotelové buňky se navzájem překrývají jako střešní tašky, nemají mezi sebou těsné spoje (tight junction) a jsou kotvicími vlákny (anchoring fillaments) napojeny na bazální membránu a na elastickou síť perivaskulární pojivové tkáně (obr. 2). Pohybem kotvicích vláken se mohou prostory mezi překrývajícími se endoteliálními buňkami otevírat a zavírat. Takto uspořádaná ultrastruktura iniciálních lymfatik má zásadní význam pro jejich funkci. Vlákna pojivové tkáně a kotvicí vlákna tvoří dráhu pro nasávanou tkáňovou tekutinu do počátečních lymfatik a v důsledku chybění těsných spojení se s touto tekutinou do lymfatických cév dostávají i makromolekulární látky, především bílkoviny. Tím, že se okraje jednotlivých

endotelových buněk překrývají, dochází ve fázi plnění k jejich odtažení a vytvoření „dočasných“ interendoteliálních otvorů (open junctions), jimiž vstupuje do lymfatických kapilár mezibuněčná tekutina – lymfa. Ve fázi vyprazdňování se tyto otvory v důsledku zvýšeného intrakapilárního tlaku formou jednocestných ventilů uzavírají (inlet valves). Tím je zamezeno opětovnému úniku lymfy z iniciálních lymfatik. Lymfatické kapiláry mají průměr okolo 50–100 μm a spojují se do sběrných lymfatických cév (lymfatických kolektorů).



Obr. 2. Řez iniciální lymfatickou cévou (upraveno podle M. Földi, 2003). 1 – endotelová buňka, 2 – mezibuněčné štěrby, 3 – kotvicí vlákna, 4 – jádro endotelové buňky

Lymfatické kolektory jsou aferentními lymfatiky, které se vlévají do marginálních (subkapsulárních sinusů) lymfatických uzlin. Mají průměr 100–600 μm a jsou tvořeny jednou vrstvou tunica intima (sestavující z endotelu a jedné bazální membrány), jednu vrstvou tunica media (sestavující ze 2–3 vrstev hladké svaloviny) a jednou vrstvou tunica externa (tvořenou volnou kolagenní vazivovou tkání). Všeobecně platí, že povrchové kolektory mají silnější svalovou vrstvu než hluboké a že periferní část kolektoru má více vyvinutou svalovou vrstvu než část centrální. Lymfatické kolektory mají **chlopněvý systém**, tvořený obvykle párem poloměsíčitých chlopní, který brání

zpětnému toku lymfy. Protože v oblasti chlopní chybí hladké svalové buňky, je jejich funkce čistě pasivní a uzavírají se plněním chlopněvého sinusu.

Lymfatické kmeny (prenodální a postnodální) slouží k dalšímu přesunu lymfy až k levému, popř. pravému venóznímu úhlu (jugulosubklaviální oblast) a jejich vyústění do žilního systému je vysoce variabilní. Stěna lymfatických kmenů sestává z jedné vrstvy tunica interna s jednoduchou vrstvou endotelových buněk, které dosedají na bazální membránu, ze spirálovitě uspořádaných hladkých svalových buněk tunica media a z jedné tenké vrstvy vláknité vazivové tkáně – adventicie. Ta obsahuje fibrocyty, kolagenní vlákna a elastická vlákna. Vasa vasorum, jakož i nervy, vstupují do svalových buněk tunica media. Chlopněvý aparát je dobře vytvořen a shoduje se s chlopněmi kolektorů.

Ductus thoracicus je největší lymfatický kmen délky 36–45 cm a šířky 1–5 mm. Začíná v oblasti mezi 2. bederním a 10. hrudním obratlem spojením dvou párových lumbálních kmenů a jednoho nepárového gastrointestinálního kmene. Probíhá zadním mediastinem a ústí do levého jugulosubklaviálního žilního úhlu (95 %), pravého jugulosubklaviálního žilního úhlu (1 %) nebo do obou (4 %). Dvojitý ductus thoracicus je méně častý (1,4 %). Ductus thoracicus přivádí lymfu ze tří kvadrantů těla, z hlubokých vrstev zad, paravertebrální oblasti pleury a zadního mediastina. Pravý horní kvadrant těla je drénován do pravého žilního úhlu (jugulární a podklíčkový duktus). Oblasti v okolí vtokového místa jsou drénovány pomocí krátkých jednotlivých kmenů. Tyto kmeny mohou ústit jednotlivě (primární kmeny) nebo v různých kombinacích spolu sdružené (sekundární, popř. terciární kmeny). Primární kmeny vznikají sloučením eferentních cév různých lymfatických styčných skupin. Rozšířením iniciální části ductus thoracicus může vzniknout **cysterna chyli**, která může být 3–8 cm dlouhá a 0,5–1,5 cm široká.

1.2.3 Lymfatické uzliny

Lymfatické uzliny mají obvykle ledvinovitý nebo fazolovitý tvar. Jejich velikost se může pohybovat od několika milimetrů až po několik centimetrů (obr. 3). Počet lymfatických uzlin, jejich velikost a stavba závisí na věku a na proběhlých onemocněních (zánět, nádor). Přibližně je v organismu až 650 lymfatických uzlin. Nejsou přítomny v centrálním nervovém systému.



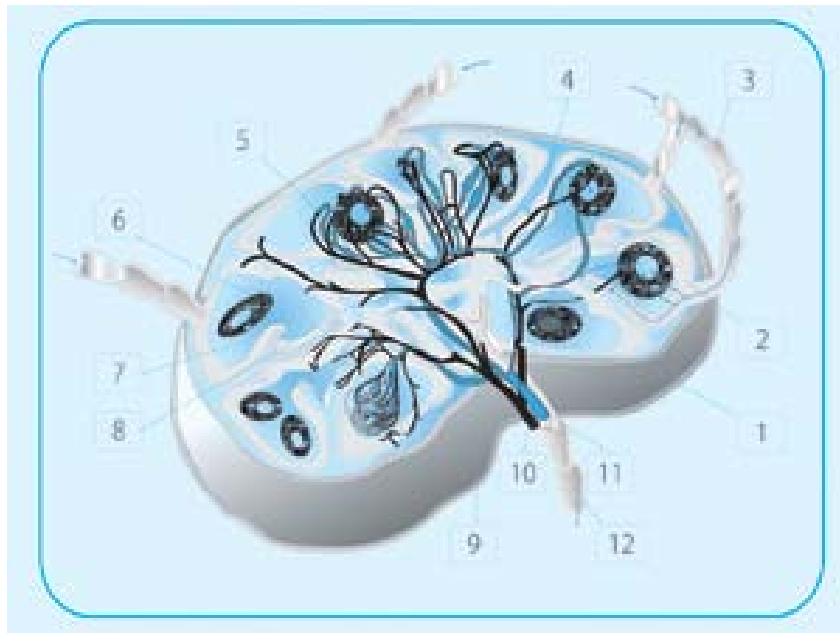
Obr. 3. Lymfatická uzlina s aferentní lymfatickou cévou – peroperační lymfografie patentní modří

Lymfatická uzlina (obr. 4) má vazivové pouzdro, které ji za normálních okolností přesně odděluje od jejího okolí. Pouzdro je složeno z kolagenních a elastických fibril a jednotlivých hladkých svalových vláken. Vnitřní prostor uzliny je rozdělen trabekulami z pojivové tkáně, které odstupují z pouzdra. Prostor mezi trabekulami je vyplněn sítí retikulárních buněk a vláken. Pod pouzdem je uložena kůra a v centru uzliny je dřeň. Korová část je tvořena folikuly s komplikovanou stavbou, které obsahují lymfocyty T a B, dendritické buňky, makrofágy a další buňky. Dřeň uzliny je tvořena výběžky lymfatické tkáně (dřeňové provazce) oddělující dřeňové sinusy. Lymfocyty dřene tvoří buněčná uskupení, jak je nalézáme ve folikulech kůry.

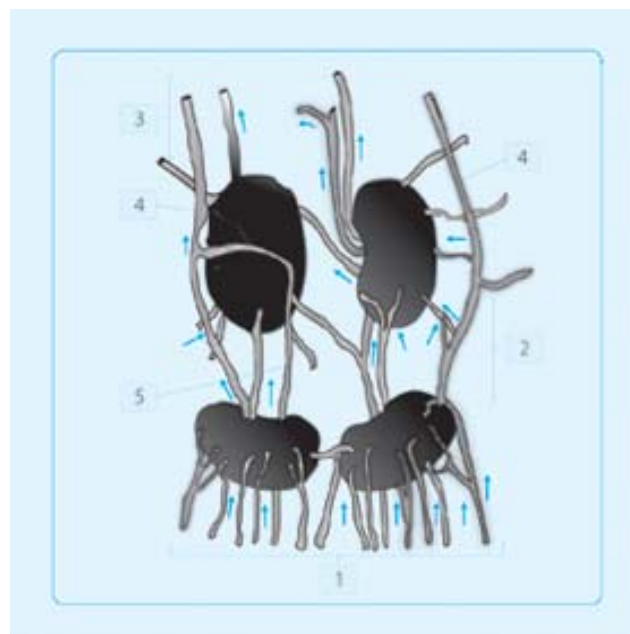
Přívodné kolektory ústící do marginálního korového lymfatického sinu přivádějí lymfu, která je dále distribuována do dřeňových sinusů. Odtud je lymfa směřována do terminálního sinu v hilu uzliny a odvedena eferentními lymfatickými cévami. Díky své inervaci je hladká svalovina pouzdra uzliny schopna spontánní kontraktility, čímž je pravděpodobně zajištěn transport lymfy uvnitř lymfatické uzliny. Skrze retikulární

system lymfatické uzliny se nízkomolekulární antigeny a chemokiny mohou během několika minut přesunout ze subkapsulárního sinusu do oblasti postkapilární venuly a dostat se do kontaktu s makrofágy a dendritickými buňkami. Ty následně mohou migrovat jako buňky prezentující antigen do oblasti s T-lymfocyty a iniciovat buněčnou imunitní reakci.

Lymfatické uzliny drénující příslušnou tkáňovou oblast (region) jsou nazývány regionálními nebo též primárními lymfatickými uzlinami. Než však lymfa dosáhne vyústění do žilního systému, může být filtrována ještě v dalších lymfatických uzlinách (sekundární, terciární uzliny). Hovoříme o „řetězení“ lymfatických uzlin (obr. 5). Pro některé drénované oblasti může být konkrétní uzlina primární uzlinou a tatáž může být pro jinou drénovanou oblast uzlinou sekundární či terciární. Na druhou stranu anastomózy mezi aferentními lymfatickými cévami, resp. kolektory, umožňují tok lymfy do jiné lymfatické uzliny než do té, která by odpovídala drénované oblasti. Mimo to kolaterály mohou obcházet jednotlivé uzliny. Drenáž určité oblasti může probíhat ve dvou paralelně probíhajících lymfatických cévách i lymfatických uzlinách a může mezi nimi být řada anastomóz. Vzácně se může vyskytovat i retrográdní anastomóza mezi centrální a periferní lymfatickou uzlinou vysvětlující možnost retrográdního metastazování. Stejně tak může aferentní lymfatická céva kompletně procházet primární uzlinou nebo ji obcházet a pouze drobnými větvemi anastomózovat s marginálním sinusem primární lymfatické uzliny (33). Experimentální práce též prokázaly, že primární uzlina může být rozdělena na sektory, které jsou plněny lymfou z různých oblastí.



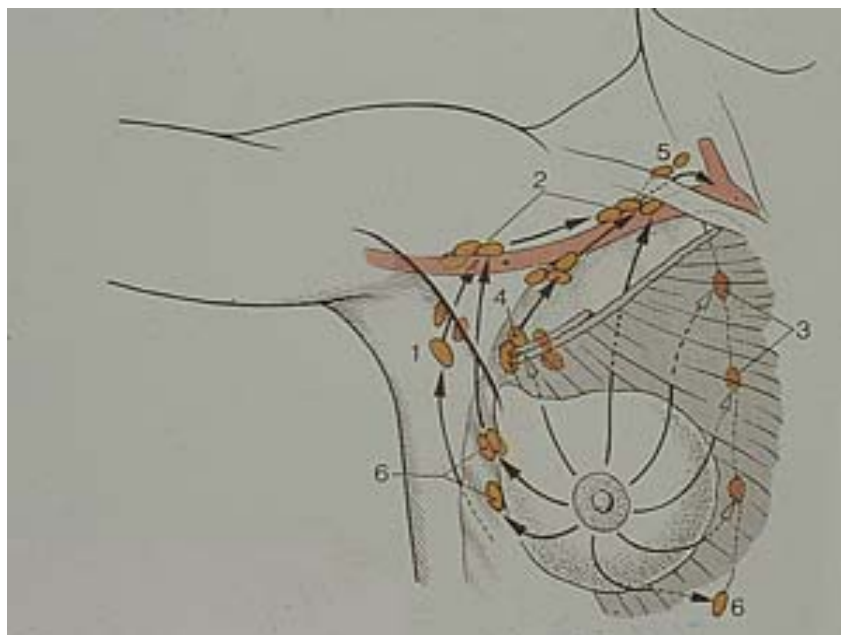
Obr. 4. Řez lymfatickou uzlinou (upraveno podle M. Földi, 2003). 1 – pouzdro, 2 – subkapsulární sinus, 3 – aferentní lymfatická céva s chlopněmi, 4 – trabekuly, 5 – postkapilární venuly, 6 – korové folikuly, 7 – korová oblast, 8 – dřevná oblast, 9 – dřevný sinus, 10 – arterie, 11 – vena, 12 – eferentní lymfatická céva



Obr. 5. Řetězení lymfatických uzlin (upraveno podle M. Földi, 2003). 1 – aferentní lymfatické cévy, 2 – eferentní lymfatické cévy, které jsou současně aferentními cévami pro sekundární, event. terciární uzliny, 3 – eferentní lymfatické cévy, 4 – bypassové lymfatické cévy, 5 – intranodální bypass

1.2.4 Lymfatická drenáž horní končetiny a prsu

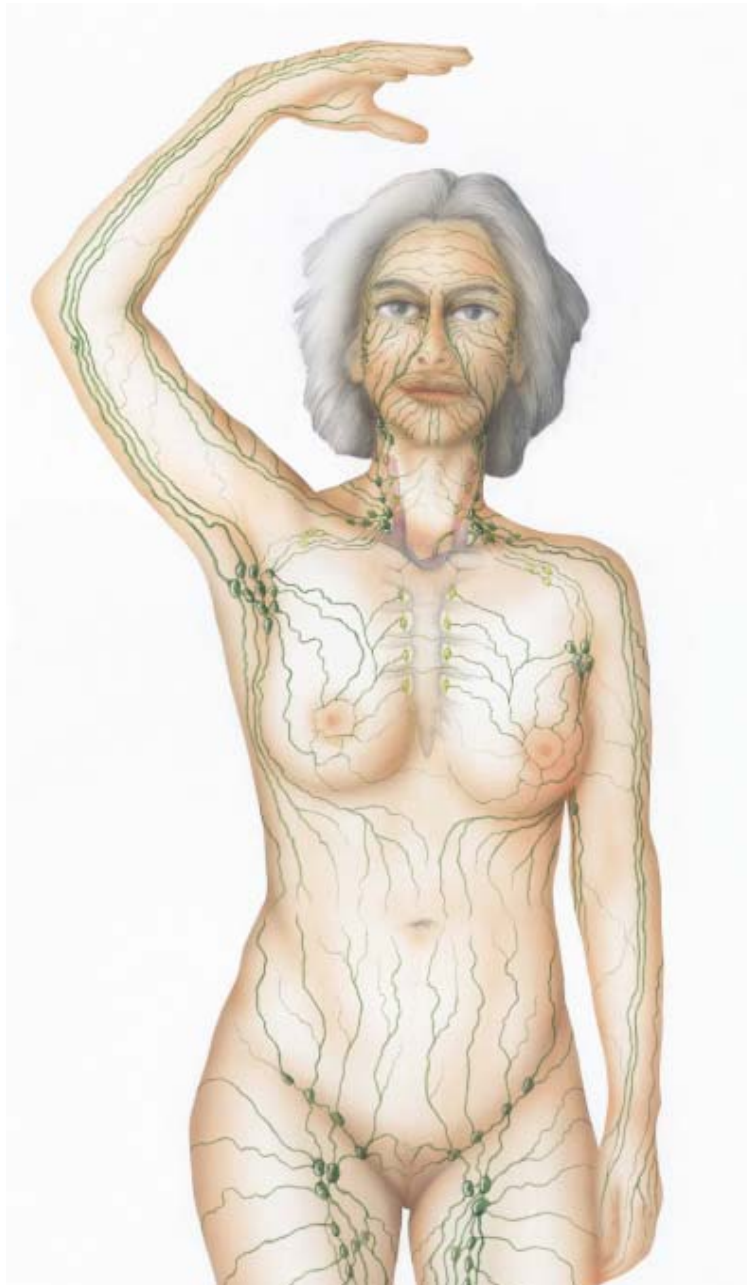
Do axilárních lymfatických uzlin přitéká lymfa z horní končetiny včetně ramene, přední a zadní strany hrudníku včetně prsu a supraumbilikální krajiny (obr. 6 a 7) (29). Touto skutečností je podmíněn výskyt lymfedému po lymfadenektomii a/nebo radioterapii axily. Horní končetina je mimo drenáž do axilárních uzlin drénována i menším dorzolaterálním lymfatickým svazkem tvořeným několika kolektory, které ústí do infra- a/nebo supraclavikulárních lymfatických uzlin. Kromě hlavní drenáže do axily může být prs drénován do stejnostranných lymfatických uzlin retrosternálních (18). Zcela výjimečně je prs drénován i do druhostranných retrosternálních lymfatických uzlin, do druhostranné axily a raritně i do tříselných uzlin. Takové nálezy jsme zjistili při lymfoscintigrafickém vyšetření lymfedémem postiženého prsu po prs zachovávajícím výkonu nebo při lymfedému hrudní stěny po radikální modifikované mastektomii (vlastní pozorování).



Obr. 6. Lymfatická drenáž prsu. 1 – nodi axillares centrales, 2 – plexus lymphaticus axillaris, 3 – nodi sternales, 4 – nodi pectorales superiores, 5 – nodi supraclaviculares, 6 – nodi pectorales inferiores

1.2.5 Další lymfatické orgány

Do lymfatického systému se dále řadí slezina a kostní dřeň, tonzily, thymus, MALT a GALT. Protože se tyto orgány bezprostředně nedotýkají problematiky této práce, nebudou zde dále probírány.



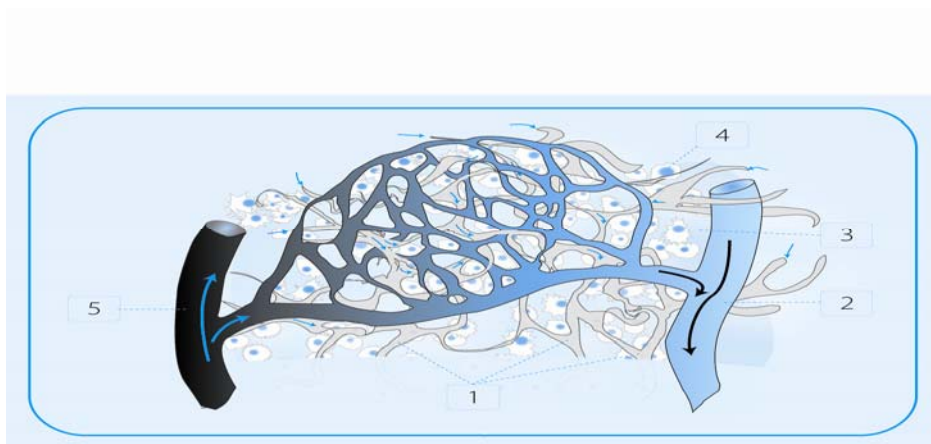
Obr. 7. Schéma lymfatické drenáže horní končetiny, hrudní a břišní stěny
(prof. MUDr. O. Eliška, DrSc.)

1.3 Funkce lymfatického systému

Aby jednotlivé buňky mohly efektivně plnit své funkce v rámci jakékoli tkáně, orgánu a následně celého organismu, je nezbytné, aby v prostředí, ve kterém se nacházejí, byla zajištěna homeostáza. Každá buňka je obklopena mezibuněčnou (intersticiální) tekutinou, ze které pro svůj metabolismus přijímá kyslík a živiny a naopak do ní odvádí oxid uhlíku a produkty látkové přeměny (obr. 8). Ty mohou mít charakter vysloveného „odpadu“, nebo sehrávají důležitou roli v ovlivnění okolních buněk (např. autokrinní a parakrinní cytokiny) i buněk přítomných ve vzdálených tkáních, resp. orgánech (např. hormony).

V dnešní době jsou známy tři funkce lymfatického systému, které spolu úzce souvisejí:

- drenáž mezibuněčného prostoru,
- transport buněčných i nebuněčných složek mezibuněčného prostoru,
- součást imunitního systému.



Obr. 8. Drenáž mezibuněčného prostoru (upraveno podle M. Földi, 2003). 1 – lymfatické cévy, 2 – venula, 3 – mezibuněčná tekutina, 4 – tkáňové buňky, 5 – arteriola

1.3.1 Drenáž a transport

Intersticiální tekutina tvoří asi 16 % hmoty těla a za 24 hodin jí vznikne v celém organismu asi 20 litrů. Z 80–90 % je tato tekutina resorbována přímo do krevního oběhu. Zbývající část tkáňové tekutiny je resorbována do lymfatického systému a vrácena do krevního oběhu cestou ductus thoracicus, kterým proteče za 24 hodin asi 2–4 litry lymfy.

Funkční i anatomickou jednotkou lymfatických kolektorů podílející se na centripetálním toku lymfy nazýváme **lymfangion** (66, 71). Ten je proximálně a distálně ohraničen chlopněmi. Svalové kontrakce ve stěně lymfangionů způsobují pulzace (proudění), které jsou nezávislé na pulzacích srdce a mají frekvenci 6–12 kontrakcí za minutu. Při tom se uzavírá periferní chlopeň (vtoková) a centrálně uložená chlopeň (výtoková) je otevřena. Při následujícím plnění je svalovina relaxovaná, takže se lymfangion plní lymfou přes vtokovou chlopeň, zatímco je výtoková chlopeň uzavřena. Motoriku lymfangionů ovlivňují také svalové a kloubní pumpy, dýchání (28) a vnitřní faktory (vegetativní inervace, leukotrieny, prostaglandiny aj.) (32, 42, 70, 86).

Počáteční lymfatika v důsledku své stavby (nesouvislá bazální membrána a endoteliální výstelka bez těsných spojů) jsou schopna resorbovat makromolekulární látky a částice do velikosti 20 μm . Jedná se především o bílkoviny, tuky a cholesterol, steroidní hormony, vitaminy rozpustné v tucích, lymfocyty a makrofágy, viry, bakterie, nádorové buňky, vápník, železo, měď a další látky. Pokud nejsou zachyceny v lymfatických uzlinách, jsou transportovány lymfatickým řečištěm a předány do krve.

Pohyb lymfy je zajišťován jednak vlastní aktivitou lymfangionu, dále filtračním tlakem a rychlostí tvorby intersticiální tekutiny z krevních kapilár, respiračními pohyby s negativním intrathorakálním tlakem i negativním (nasávacím) tlakem velkých žilních kmenů. Svou roli v transportu lymfy hraje i kontrakce kosterních svalů a pulsace tepen v okolí mízních cév (78).

Buňky a látky přítomné v lymfatické tekutině se mohou dostat z periferie do lymfatické uzliny již během jedné hodiny. Po průtoku lymfatickou uzlinou vstupuje lymfa do eferentních lymfatik spojujících se do lymfatických kmenů, které ústí do žilního systému. Lymfatické cévy mají velké množství spojek jednak navzájem mezi sebou (lymfo-lymfatické), jednak s žilním systémem (lymfo-venózní).

Drenáž epifasciálních prostor je rozdělena podle probíhajících prekolektorů a kolektorů na **zóny** a **teritoria**. Prekolektory drénují vzájemně se překrývající zóny a ústí do velkoplošných kolektorů, které tvoří společné lymfatické teritorium. Zatímco kolektory jednoho teritoria mají mezi sebou anastomózy, kolektory sousedních teritorií anastomózují pouze výjimečně. Tím jsou jednotlivá teritoria téměř hermeticky vymezena ve smyslu tzv. lymfatických vodních předělů. Z jednoho teritoria do druhého se může lymfa dostat prakticky pouze přes vodní předěl pomocí iniciální cévní sítě. Odtok je možný pouze tehdy, jestliže to umožní postavení chlopně v meziteritoriálních anastomózujících větvích nebo jestliže jsou chlopně v lymfatických cévách v důsledku městnání a dilatace insuficientní, a umožňují tak retrográdní odtok.

1.3.2 Imunitní funkce

S drenážně-transportní funkcí lymfatického systému úzce souvisí jeho imunitní funkce (85). V tomto smyslu hraje klíčový význam **lymfatická uzlina**, na kterou je třeba pohlížet jako na vysoce specializovaný lymfatický orgán. V uzlině je zachycen buněčný detritus, bakterie, nádorové buňky a další korpuskulární částice, které jsou v sinusech fagocytovány makrofágy. Fagocytované antigeny jsou předkládány T- a B-lymfocytům, které navozují klonální diferenciaci a proliferaci lymfocytů s následným rozvojem celulární a humorální imunitní reakce. Lymfa odtékající z uzliny obsahuje až 50krát více lymfocytů než lymfa do uzliny přitékající. Lymfatická uzlina je tedy obrovským producentem lymfocytů.

Další důležitou funkcí uzliny je regulace obsahu proteinů a celkového objemu přitékající lymfy. V uzlině je také metabolizována největší část hyaluronanu přiváděného lymfou z periferních tkání (59, 60).

Růstové faktory a chemokiny. Zásadním přínosem nejen pro další rozvoj samotné lymfologie, ale i pro poznání biologických dějů, které se odehrávají v procesu imunitní reakce a metastazování, byl objev rodiny růstových faktorů VEGF (vascular endothelial growth factor) (2, 48, 61) a zejména objev faktorů specifických pro endotelové lymfatické buňky VEGF-C a D a jejich korespondujících receptorů VEGFR-3, resp. 4, transkripčního faktoru Prox-1, angiopoetinu 1 a 2, podoplaninu a receptoru pro hyaluronan LYVE-1. VEGF-C je protein syntetizovaný jako prekurzor, který je

aktivován proteolytickými procesy a který indukuje proliferaci lymfatických endoteliálních buněk a lymfangioneogenezi. V experimentu je řada lidských nádorů, které produkují vysoké hladiny VEGF-C a D, penetrována krevními a lymfatickými cévami (81).

Lymfatické uzliny produkují chemokiny, jejichž aktivita je zvýšena během zánětu a imunitní reakce. Chemokiny přitahují buňky prezentující antigen (dendritické buňky a T-buňky) a tím napomáhají řízení imunitní reakce. Během růstu metastatického nádorového ložiska v uzlině některé experimentální práce prokazují snížení produkce a nárůst suprese těchto chemokinů.

Poznání mechanismu, který reguluje a inhibuje produkci růstových faktorů a chemokinů, by mohlo mít významný vliv na regulaci procesu metastazování. Zcela specifickou funkci v imunitní reakci sehrává tzv. sentinelová (strážní) uzlina.

1.3.3 Účast lymfatické uzliny v imunitním dohledu

Regionální lymfatické uzliny (včetně uzliny sentinelové) i lymfatické cévy mají zásadní význam v zánětlivé reakci a procesu metastazování. Neustálá recirkulace lymfocytů z krve do mezibuněčného prostoru a prostřednictvím lymfy opět zpět do krve je zodpovědná za šíření imunitních odpovědí a za distribuci imunologické paměti v organismu (38, 39).

Díky speciálnímu uspořádání postkapilárních venul v lymfatické uzlině dochází k velkému nárůstu počtu subpopulací lymfocytů, které vystupují z krve do lymfatické uzliny a opouštějí ji cestou eferentních lymfatických cév. Tento fakt umožňuje, aby se tyto imunitní buňky (T-lymfocyty) v lymfatické uzlině setkaly s buňkami prezentujícími antigeny, které přicházející z periferních tkání cestou aferentních lymfatických cév (dendritické buňky). I když v současné době ještě stále není k dispozici dostatek informací o jednotlivých krocích procesu metastazování, je jednoznačné, že sentinelová uzlina má klíčovou roli v aktivaci T-buňkami zprostředkované imunitní odpovědi.

V důsledku cytokiny indukované zvýšené propustnosti cév vyživujících nádor dochází k podstatnému zvýšení množství tkáňové tekutiny a následně ke zvýšení intersticiálního tlaku ve tkáních okolo nádoru. To vede ke zvýšenému průtoku aferentními lymfatickými cévami do regionální, resp. sentinelové uzliny. Tento vzestup tlaku

a průtoku lymfy může být spojen se zvýšeným výskytem metastáz v regionální uzlině (43, 110).

Experimentální práce z poslední doby ukazují, že tento nárůst lymfatického toku v okolí nádoru může být příčinou vzniku nových lymfatik peritumorózně. Lymfatické endoteliální buňky stimulované VEGF-C, který je secernován primárním nádorem, migrují v tomto zvýšeném proudu tkáňové tekutiny a jsou prvním krokem nádorem indukované lymfangiogeneze. Tato nově vzniklá endoteliální lymfatická plocha může být místem úniku nádorové buňky z primárního nádoru a následně jejího uchycení v sentinelové uzlině. Tuto teorii podporuje i zjištění, že produkce VEGF-C nádorovými buňkami je přímo úměrná vzestupu výskytu metastáz. Jak prokázala fluorescenční lymfangiografie a intravitální mikroskopie, lymfatické cévy v okolí nádoru mají větší průměr, čímž se zvyšuje rozsah povrchu pro průnik nádorových buněk z primárního nádoru do lymfatického systému. Na druhé straně některé klinické studie ukázaly, že i přes nepřítomnost intratumorózních lymfatik zůstávalo riziko lymfatického metastazování vysoké (45).

2. Léčba karcinomu prsu

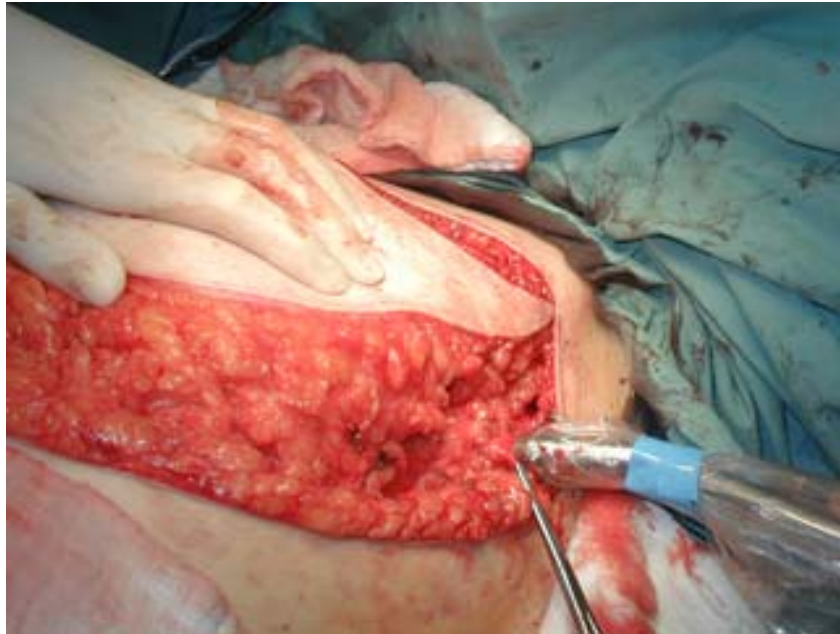
2.1 Úvod

Vývoj léčby karcinomu prsu je víceméně dán rozvojem neoadjuvantních a adjuvantních terapeutických postupů, a to jak ve smyslu lokální terapie (radioterapie), tak i systémové léčby (chemoterapie, hormonoterapie, biologická léčba). Obecně lze říci, že původní Halstedova „superradikální“ operace byla od 60. let 20. století nahrazena Maddenovou „modifikovanou radikální mastektomií“ a o 10 let později „parciální mastektomií“, tedy prs zachovávající operací, kterou zavedl Crile. Tento trend později vedl k rozvoji tzv. konzervativní chirurgii prsu (tumorektomie, lumpektomie ap.). Ruku v ruce s minimalizací výkonu na prsu byla rozvíjena i snaha o minimalizaci rozsahu axilární lymfadenektomie (disekce sentinelové uzliny). Výběr chirurgického řešení je však dán mnoha faktory, mezi které patří zejména velikost nádoru, jeho grade a uzlinové postižení (1). Přání pacientky ve smyslu minimalizace výkonu by mělo být posuzováno individuálně a vždy ve vztahu ke stadiu choroby. Zcela odlišný postup může být zvolen v případě paliativní léčby u lokálně pokročilých nádorů prsu a/nebo při průkazu vzdálených metastáz.

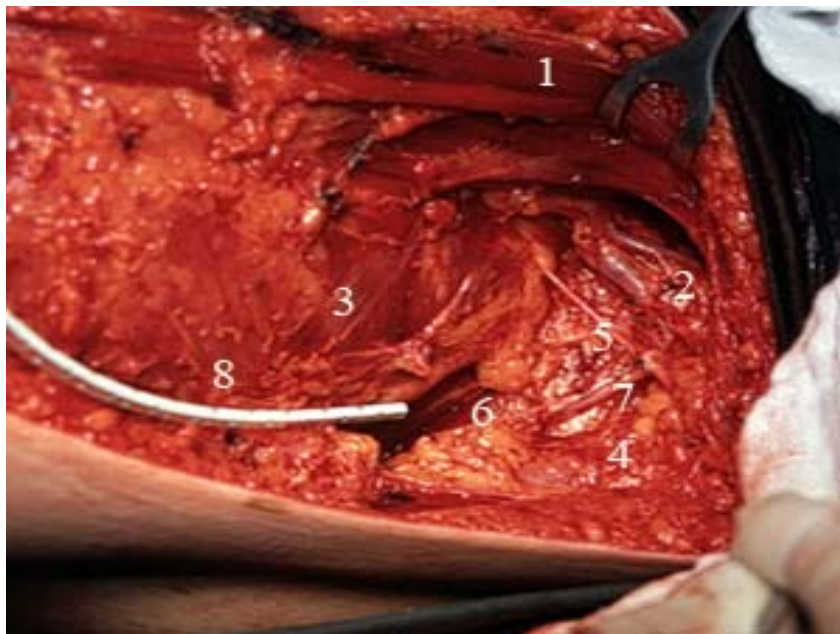
Protože se tato práce nezabývá přímo chirurgickým řešením karcinomu prsu, nýbrž komplikacemi plynoucími z jeho komplexní onkochirurgické léčby, jsou v dalším textu uvedeny jen zcela základní údaje, které mohou mít vztah k rozvoji komplikací.

2.2 Ošetření primárního nádoru

V úvahu přichází jen dvě varianty. Buď odstranění celého prsu až na pektorální fascii nebo odstranění nádorového ložiska ve zdravé tkáni se zachováním prsu (obr. 9, 10 a 11). Ve druhém případě musí být výkon doplněn radioterapií zbylé prsní žlázy.



Obr. 9. Vřetenovitý řez při radikální modifikované mastektomii – gama-sondou je identifikována sentinelová uzlina bez preperace v axile



Obr. 10. Radikální modifikovaná mastektomie s exenterací axily vlevo. 1 – mm. pectorales, 2 – v. axillaris, 3 – m. serratus anterior, 4 – m. latissimus dorsi, 5 – n. intercostobrachialis, 6 – n. thoracicus longus, 7 – n. thoracodorsalis, 8 – Redonův drén

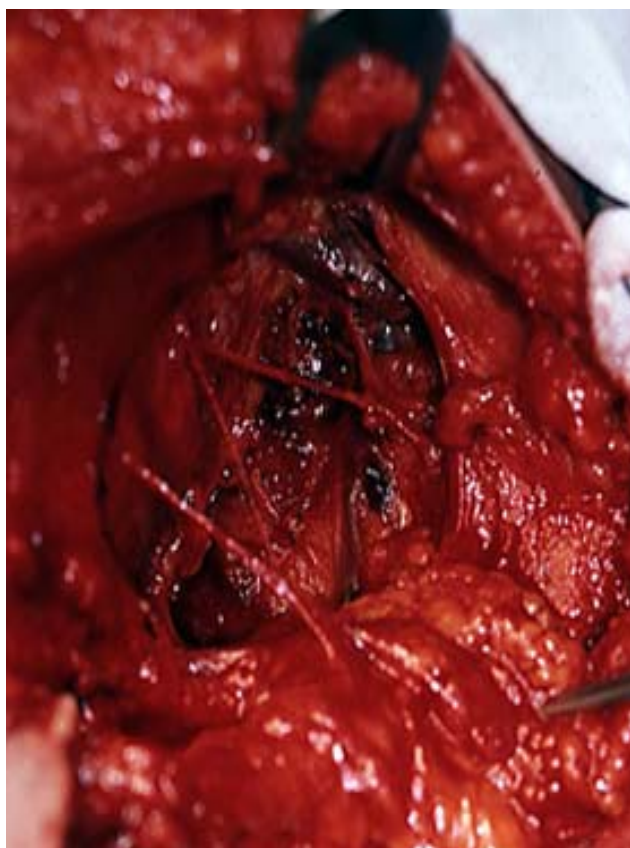
2.3 Axilární lymfadenektomie

Nezbytnou součástí komplexní léčby nádorového onemocnění prsu je chirurgická lymfadenektomie (disekce neboli exenterace axily), jejímž cílem je zjištění pokročilosti nádorového onemocnění (určení stadia podle klasifikace TNM) a v případě postižení lymfatických uzlin nádorovým procesem i redukce celkového objemu nádorové hmoty (11). Aby byly naplněny podmínky TNM klasifikace, musí být z axily odstraněno nejméně 10 lymfatických uzlin I. a II. etáže (obr. 10, 11 a 12). Uzlinové postižení je důležitým prognostickým faktorem a odvíjí se od něho i strategie adjuvantní onkologické léčby.



Obr. 11. Parciální mastektomie horního zevního kvadrantu vlevo s exenterací axily z jednoho řezu

Bez ohledu na zvolený výkon na prsu samotném je pro vstup do axily rozhodující preparace okraje m. pectoralis major a následně i m. pectoralis minor s ochranou n. pectoralis lateralis. Po odtažení mm. pectorales jemnou preparací v oblasti axilárního tuku je vypreparována v. axillaris a pod ní probíhající II. n. intercostobrachialis. Kaudálně v axilárním tuku probíhající nn. intercostobrachiales jsou obvykle při disekci odstraněny (obr. 10, 12). Ve fascii m. serratus anterior probíhá n. thoracicus longus, který by neměl být poraněn. Disekce axilárního tuku s lymfatickými uzlinami začíná za m. pectoralis minor (II. etáž) a postupuje distálně od v. axillaris (I. etáž), při pečlivé preparaci a zachování torakodorzálního nervově-cévního svazku až do jeho vstupu do m. latissimus dorsi. Pro histopatologické vyšetření je třeba označit samostatně I. a II. etáž. Lymfatické uzliny III. etáže jsou dosažitelné až po protěti m. pectoralis minor (29).



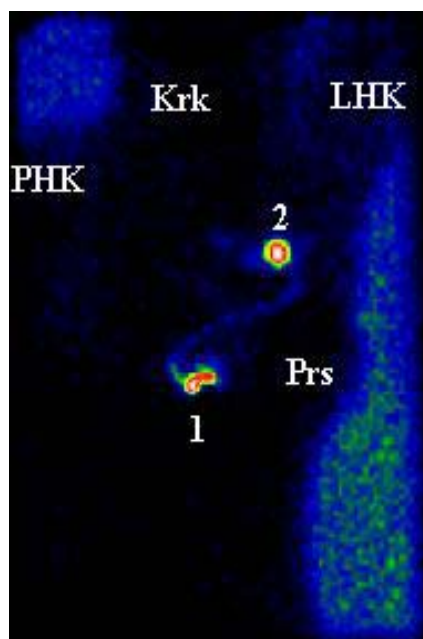
Obr. 12. Exenterace axily vlevo – nn. intercostobrachiales běžící napříč exenterovanou axilou

Za přesně specifikovaných podmínek je možné provést disekci pouze jedné tzv. sentinelové neboli strážní lymfatické uzliny (SLN – sentinel lymphnode), která je první uzlinou, kterou prochází lymfa z oblasti nádorového ložiska. Lze tedy předpokládat, že pokud se uvolnily nádorové buňky z primárního nádorového ložiska do lymfatického systému, pak se zachytí právě v této lymfatické uzlině. Koncepce disekce sentinelové uzliny (SND – sentinel node dissection) znamená stanovení stavu spádových lymfatických uzlin pomocí jediné uzliny místo dříve požadovaných nejméně 10 uzlin. Veronesi se svou skupinou udává pozitivitu sentinelové uzliny mezi 32 a 35 % (99). Smyslem zavedení disekce sentinelové uzliny je zlepšení detekce metastaticky postižené uzliny, omezení bezprostředních pooperačních komplikací i snížení dlouhodobé morbiditity (sekundární lymfedém, postmastektomický bolestivý syndrom).

K identifikaci SLN slouží barevná lymfografie (patentní modř, obr. 13) a/nebo radiofarmakum (koloid označený radioaktivní látkou, obr. 14). Doporučuje se používat obě metody současně (49, 50, 65, 77).



Obr. 13. Sentinelová uzlina obarvená patentní modří



Obr. 14. Mapování SLN pomocí radiofarmaka – předoperační lymfoscintigrafie: lymfatická céva je znázorněna mezi místem aplikace radiofarmaka (1) a SLN (2)



Obr. 15. Mapování SLN pomocí radiofarmaka – peroperační identifikace SLN pomocí ruční gama-sondy

Po jejich aplikaci do oblasti nádoru se tyto látky vstřebají do iničiálních lymfatik a proniknou až do SLN, která je pak peroperačně identifikována zrakem (uzlina je modrá) nebo speciální gama-kamerou (obr. 13 a 15). SLN je histologicky vyšetřena, a pokud se prokáže metastatický proces (obr. 16), následuje standardní lymfadenektomie axily.

Po zavedení SND do chirurgické léčby karcinomu prsu došlo ke snížení výskytu sekundárního lymfedému paže až 10krát (36). Nevýhodou SND je, že falešná negativita může dosahovat až 9 % případů (26, 50, 69, 98).



Obr. 16. Sentinelová uzlina zcela prostoupená metastatickým procesem s chabým zbarvením patentní modří

2.4. Adjuvantní léčba

Cílem adjuvantní léčby je snížení rizika lokální recidivy a/nebo vzdálených metastáz po provedeném chirurgickém výkonu (93). Z tohoto požadavku plynou i použitelné léčebné modalitty.

Absolutní **indikací k radioterapii** je prs zachovávající operace, relativní indikací je ozáření jizvy, resp. hrudní stěny a ozáření spádových lymfatických uzlin (axilární, supraklavikulární, retrosternální).

Indikace k neoadjuvantní chemoterapii směřuje především k redukci vzniku vzdálených metastáz ještě před provedením chirurgického výkonu. V některých případech se také používá ke zmenšení primárního nádoru a dosažení velikosti, která je již „přijatelná“ k provedení prs zachovávajícího výkonu.

Indikace k adjuvantní chemoterapii souvisí s odhadem rizika, zda se onemocnění stane systémovým. Hlavními kritérii jsou histopatologická velikost nádoru a jeho grade, lymfatická a cévní invaze, typ nádoru, stav hormonálních receptorů, pre/postmenopauza, event. věk pacientky.

Indikace k hormonální terapii je dána stavem hormonálních receptorů přítomných na nádorové buňce (estrogenové a progesteronové receptory).

Biologická adjuvantní léčba je nejnovější léčebnou modalitou karcinomu prsu s obrovským potenciálem. Indikace k této léčbě je dána přítomností receptoru HER2/neu, který je důležitým prognostickým faktorem, jehož nadměrná exprese zhoršuje prognózu onemocnění nezávisle na stavu hormonálních receptorů.

3. Komplikace léčby karcinomu prsu nenádorové povahy

3.1 Lymfatická insuficience – lymfedém

Porucha lymfatické drenáže – lymfedém – je logickou komplikací nejen komplexní léčby karcinomu prsu, ale i řady jiných malignit v nejrůznějších lokalitách. Lymfedém vznikající jako následek komplexní léčby karcinomu prsu je závažnou komplikací, protože velmi často postihuje ženy v produktivním věku. Často je právě lymfedém, a nikoli základní choroba, důvodem dlouhodobě snížené kvality života a socio-ekonomického i estetického handicapu (13, 98, 100).

3.1.1 Etiopatogeneze sekundárního lymfedému

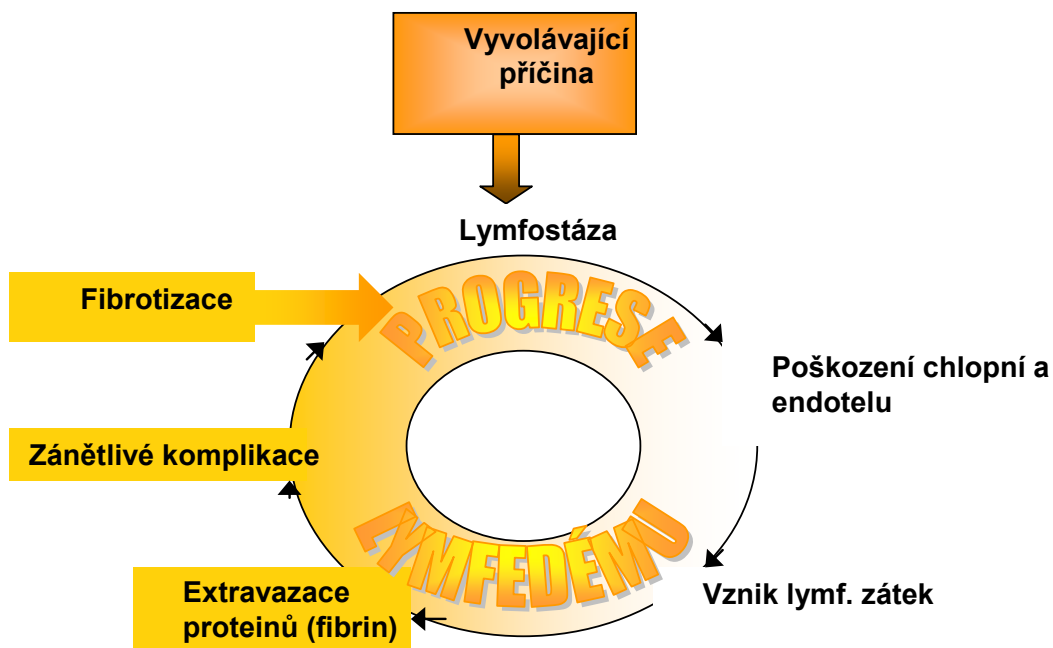
Za hlavní příčiny sekundárního lymfedému je považován zánět, chirurgický výkon nebo trauma obecně, záření (84), nádorová infiltrace nebo paraziti (73). Lymfedém, ať primární, nebo sekundární (bez ohledu na vyvolávající příčinu), je projevem závažné cirkulační poruchy lymfy v určité oblasti. Není-li včas a adekvátně léčen, vede k ireverzibilnímu poškození lymfatického systému s následnými komplikacemi typu recidivujících zánětů kůže a podkoží (64), fibrotizace, indurace tkání atd. Podobný, ale hůře diagnostikovatelný stav nastává i při viscerálních poruchách lymfatického systému (47, 90).

Lymfedém může vzniknout velmi krátce po chirurgickém zákroku či v průběhu léčby zářením. Objevuje se však i s latencí několika let v důsledku postupného snižování transportní kapacity lymfatického systému dané oblasti.

Stázou lymfy dochází k poškození chlopní a endotelu lymfatických cév, zvyšuje se jejich propustnost, zpomaluje se tok lymfy a vznikají lymfatické zátky. Následkem edematózního prosáknutí tkání se stázou bílkovin a fibrinu se zmnožují fibroblasty, dochází k neovaskularizaci, přibývá i buněk typických pro chronický zánět. Nakonec se zvětšuje počet kolagenních vláken a začíná sklerotizace tkáně. Všechny tyto mechanismy se navzájem potencují a vedou k bludnému kruhu onemocnění (obr. 17). Výsledkem může být zcela nenápadně se tvořící elefantiáza.

Vždy se jedná o **vysokoproteinový otok** způsobený zmenšenou transportní a proteolytickou kapacitou lymfatického systému v postižené oblasti (9, 10). I když nedochází ke zvýšení lymfatické nálože neboli ke zvýšené tvorbě intersticiální tekutiny, porušený lymfatický systém není schopen tuto fyziologickou nálož tekutiny z intersticia periferně od překážky odstranit a vznikne tzv. *nízkoobjemové městnavé lymfatické selhání* (8).

Důsledkem je hromadění tekutiny, proteinů a produktů buněčného metabolismu v mezibuněčném prostoru s následnými chronickými zánětlivými změnami zejména v epifasciálních měkkých tkáních (12, 109).



Obr. 17. Etiopatogeneze sekundárního lymfedému

Zcela odlišná situace je u tzv. **dynamické insuficience lymfatického systému**, při které dochází ke zvýšení lymfatické nálože. To znamená, že stoupne množství čistého ultrafiltrátu produkovaného za jednotku času na hodnotu, která překračuje transportní kapacitu, tj. funkční rezervu lymfatické pumpy. V takovém případě se hovoří o tzv. *vysokoobjemovém městnavém lymfatickém selhání*. V naší praxi se nejčastěji s touto formou otoku setkáváme v důsledku stázy ve venózním řečišti (např. trombóza či pravostranné srdeční selhávání), při léčbě hypertenze vazodilatačními léky nebo v důsledku chronické žilní nedostatečnosti na dolních končetinách. Protože lymfatický systém není poškozen, lymfedém vymizí po odstranění primární příčiny (12, 33).

Sekundární lymfedém po komplexní léčbě karcinomu prsu vzniká v důsledku porušení toku lymfy směrem centripetálním. Příčinou je odstranění a/nebo ozáření lymfatických uzlin a lymfatických cév v oblasti axily. Dalším důvodem může být fibrotická přestavba měkkých tkání operované/ozářené axily, která komprimuje tenkostěnné lymfatické cévy.

3.1.2 Dělení lymfedému

Akutní lymfedém vzniká obvykle jako bezprostřední reakce na operaci nebo ozáření. Jeho výskyt je méně častý na horní končetině, ale častý v oblasti prsu v souvislosti s jeho ozářením po parciální mastektomii (obr. 18, 19). Pokud není správně terapeuticky zareagováno, může přejít do chronického stadia.

Chronický lymfedém je charakterizován pozvolným nástupem a delším časovým odstupem od ukončené komplexní léčby. Může navazovat na WEB syndrom nebo latentní stadium lymfedému. Může také vzniknout nebo se zhoršit v souvislosti s traumatem nebo zánětem stejnostranné horní končetiny (zlomenina, erysipel) (obr. 20).

Maligní lymfedém je sekundární lymfedém, který je způsoben obstrukcí lymfatických cév a uzlin nádorovými buňkami. Tím je znemožněn odtok lymfy z periferních tkání pod překážkou a lymfa se v nich poměrně rychle hromadí (obr. 21). To je také důvodem významné bolestivosti, která může být zásadním parametrem snižujícím kvalitu života nemocného. Protože se měkké tkáně nestačí přizpůsobovat narůstajícímu objemu, vytéká často čirá lymfa neporušenou kůží (lymforea).



Obr. 18. Akutní pooperační lymfedém prsu po konzervativním chirurgickém výkonu před zahájením radioterapie



Obr. 19. Akutní lymfedém prsu po konzervativním chirurgickém výkonu po ukončené radioterapii



Obr. 20. Chronický lymfedém pravé horní končetiny vzniklý po komplexní terapii karcinomu prsu (stav po plastické operaci pravého prsu)



Obr. 21. Maligní lymfedém

3.1.3 Stadia a komplikace lymfedému

1. stadium – latentní lymfedém: neurčité bolesti, pocit napětí, tlaku nebo tíže v příslušné oblasti, nejčastěji končetině, výraznější únavnost proti druhé straně. Klinicky bez otoku.

2. stadium – reverzibilní lymfedém: kvalitativně stejná, ale vystupňovaná symptomatologie. Navíc se přidává diskrétní večerní prosáknutí končetiny, které do rána spontánně zcela ustoupí (obr. 22).

3. stadium – ireverzibilní lymfedém: tuhý, bledý, špatně stlačitelný edém s objektivním omezením hybnosti příslušné krajiny či končetiny. Kůže je zesílená, s ložisky hyperkeratózy, podkoží s projevy fibrózy různého stupně (obr. 23).

4. stadium – elefantiáza: monstrózní edém se zcela fibrotickým podkožím a úplným omezením hybnosti příslušných kloubů (obr. 24).

Lymfatická píštěl – lymforea: může vzniknout při výraznějším či náhle vzniklém přetlaku lymfy v postižené oblasti. Důvodem nejčastěji bývá prudká progresse uzlinového postižení nádorovým procesem nebo souběžná dekompenzace funkce jiného orgánu (srdce, ledviny). Zřídka ji vidáme také po exenteraci axily.

Stewartův-Trevesův syndrom: u pacientů s mnohaletým lymfedémem se výjimečně může vyvinout v lymfostatické oblasti lymfangiosarkom, který se klinicky projevuje tmavě fialovými uzlíky uloženými v kůži a podkoží (obr. 25) (6, 68, 92).

Erysipel: může být prvou známkou poruchy transportní kapacity lymfatického systému bez klinických projevů otoku (latentní stadium). Recidivující erysipel může být součástí všech stadií lymfedému. Může postihnout kteroukoli část teritoria s insuficientní lymfatickou drenáží (obr. 26).

Verrucosis lymphostatica: u chronického lymfedému mohou vzniknout na kůži postižené oblasti shluky drobných exofyticky rostoucích bradavičnatých útvarů, nejčastěji při sekundárním lymfedému na dolních končetinách nebo na genitálu (obr. 27). Na horních končetinách tuto komplikaci nalezneme naprosto výjimečně.



Obr. 22. Reverzibilní lymfedém levé horní končetiny (2. stadium) s otokem měkkých tkání dorza ruky a prstů



Obr. 23. Ireverzibilní lymfedém celé levé horní končetiny (3. stadium)



Obr. 24. Elefantíáza pravé horní končetiny (4. stadium)



Obr. 25. Stewartův-Trevesův syndrom (lymfangiosarkom)



Obr. 26. Akutní pooperační lymfedém oblasti rány po mastektomii komplikovaný erysipelem



Obr. 27. Verrucosis lymphostatica u chronického lymfedému levé dolní končetiny

3.2 WEB syndrom

Tento syndrom (web = angl. pruh, popruh, lamela) je charakterizován přepětím a/nebo přetlakem v aferentní lymfatické cévě, která tvoří bolestivý pruh v podkoží probíhající přes axilu na vnitřní stranu paže dále přes loketní jamku na předloktí, zápěstí a někdy až do prstů a omezující abdukci, resp. extenzi v příslušných kloubech. Diferenciálně diagnosticky je někdy obtížné jeho symptomatologii na horní končetině odlišit od epikondylitidy nebo syndromu karpálního tunelu. Při lokalizaci na stěně hrudní může imitovat bolesti vycházející z interkostálních nervů, bolesti na hrudi kardiálního i gastrointestinálního původu (obr. 28a, 28b). Zaznamenali jsme jej nejen u pacientek po exenteraci axily, nýbrž i po extirpacích akcesorní mléčné žlázy uložené vysoko v horním zevním kvadrantu prsu těsně pod axilou. Je zřejmé, že jeho příčinou je obstrukce lymfatické cévy a/nebo spádové uzliny jizvou, fibrózou, metastázou, traumatem nebo lymfatickou zátkou v důsledku oblenění toku při lymfostáze. Je velmi pravděpodobé, že na stejném etiopatogenetickém podkladě je založena i tzv. Mondorova choroba, která byla (a ještě stále je) dávána spíše do souvislosti s žilním zánětem. Na kůži se tvoří bledé vazivové pruhy, umístěné obvykle na přední straně hrudníku a v horní polovině břicha, má však benigní průběh. Nejčastěji bývají postiženi lidé v rozmezí 20.–40. roku věku (obr. 29).

V rámci diferenciální diagnózy je možné a vhodné indikovat lymfoscintigrafii horní končetiny. Ta může jednak potvrdit izolované městnání radiofarmaka v obturované lymfatické cévě, jednak může odhalit již nasedající počáteční lymfatickou insuficienci horní končetiny (obr. 30).



Obr. 28a. WEB syndrom v axile – pruh v podkoží probíhající axilou směrem na paži



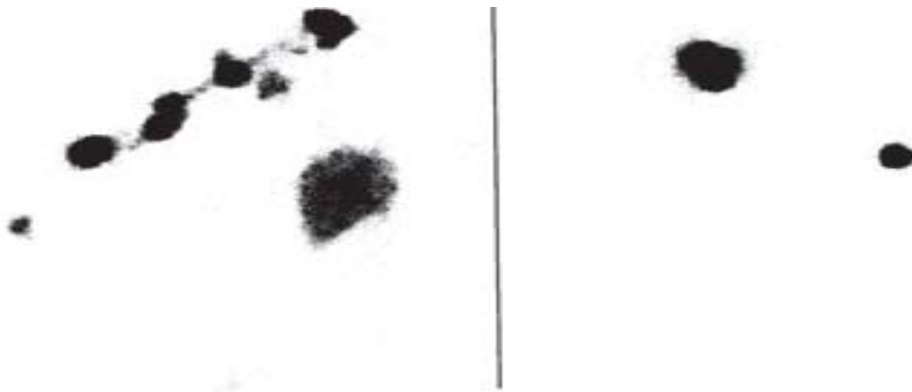
Obr. 28b. WEB syndrom stěny hrudní a hypochondria – pruh probíhající z hrudníku do hypochondria



Obr. 29. Mondorova choroba – pruh probíhající z hrudníku do hypochondria

Moskovitz (74) se svými kolegy provedli retrospektivní studii u 750 žen, které v letech 1980–1996 podstoupily chirurgickou léčbu karcinomu prsu včetně exenterace axily. Zhodnotili také záznamy čtyř pacientek operovaných v dalších letech, u kterých se vyvinul WEB syndrom pouze na podkladě disekce sentinelové uzliny bez exenterace axily. WEB syndrom byl prokázán u tří pacientek během prvního pooperačního týdne. U 44 pacientek (6 %) se WEB syndrom vyvinul během osmi týdnů po operaci a byl provázen bolestí. U 74 % pacientek s WEB syndromem byla omezena abdukce v ramenním kloubu do 90° (tzn. do horizontály) a u 11 % se vyvinul lymfedém horní končetiny. U pacientek, které podstoupily SND bez axilární disekce, byl WEB syndrom omezen na axilu a paži, bez progresu na zápěstí. Excize z tkáně, která byla podkladem WEB syndromu, prokázala, že příčinou byla ve dvou případech dilatace lymfatik, přičemž jednou byla nalezena fibrinová zátka (fibrin clot). Ve třech případech byla prokázána žilní trombóza. Na ústup WEB syndromu nemělo žádný vliv podávání nesteroidních antiflogistik ani fyzioterapie.

Leidenius s kolektivem (57) vyšetřili v prospektivní studii pro poruchu hybnosti a WEB syndrom do tří měsíců po operaci pro karcinom prsu 49 pacientek, které v rámci chirurgického výkonu prodělaly pouze SND, a 36 pacientek po exenteraci axily. WEB syndrom našli u 20 % pacientek, které prodělaly pouze SND, a u 72 % pacientek, které prodělaly exenteraci axily.



Obr. 30. Výsledek lymfoscintigrafie u pacientky s WEB syndromem dokládající „dermal backflow“ axily s rozšířenou lymfatickou cévou v proximální polovině paže (z archivu MUDr. Hany Křížové, Klinika nukleární medicíny 2. LF UK)

3.3 Fibróza měkkých tkání

Fibrotická přestavba měkkých tkání se vyvíjí u chronického lymfedému jako konečné stadium patologických procesů pojivové tkáně (obr. 31) a je typická pro perzistující otoky s vysokým obsahem proteinů. Histopatologicky je charakterizována ultrastrukturální depozicí materiálu, který představuje směs dvou typů mikrofilament zakotvených do jemně granulovaných substancí. Prvá mikrofilamenta 1–2 nm v průměru, rigidní a krátká, pravděpodobně představují spíše abnormální produkt fibroblastů než degenerovaný kolagen. Druhá jsou hyalinní mikrofilamenta 5–10 nm v průměru, která nejsou rozkládána hyaluronidázou, nýbrž částečně jsou rozkládána trypsinem. Relativní množství kolagenu při fibróze stoupá. Elastická vlákna mizí. Dilatované lymfatické cévy obklopené granulofilamentózní substancí jsou řídké. Vtokové chlopně mezi endoteliálními buňkami jsou obvykle otevřené a intraluminální chlopně se zkracují v důsledku fibrózy jejich skeletu pojivové tkáně.



Obr. 31. Těžká fibróza měkkých tkání horní končetiny, která se prudce rozvinula po zahájení podávání chemoterapie v terénu pouze mírného lymfedému

Molekulárně biologický podklad fibrotické přestavby měkkých tkání není dosud jasný. Földi (33) se jej snaží vysvětlit jako důsledek nadměrné peroxidace lipidů v důsledku hromadících se kyslíkových radikálů. V důsledku zhoršené mikrocirkulace a lymfatické insuficience v edému postižené tkáni vážne jak přísun „zametačů“ kyslíkových radikálů, tak přirozený odsun produktů lipoperoxidace lymfatickým systémem. Výsledkem je chemotaxe lymfocytů (makrofágů), které fagocytují komplexy lipoperoxidů s proteiny. Aktivace makrofágů pak vede ke zvýšené sekreci prozánětlivých cytokinů (interleukin 1), a tím k aktivaci fibroblastů. Výsledkem je zvýšená produkce kolagenu a proliferace pojivové tkáně. Mimo to makrofágy secernují metaloelastázu, která vede k dekompozici elastických vláken. Ty jsou pak nahrazovány vlákny kolagenními.

Dalším důležitým mechanismem je zvýšený únik fibrinogenu, albuminu a globulinu z krevních kapilár a postkapilár a jejich akumulace v pojivové tkáni v důsledku nedostatečného odplavení insuficientními lymfatickými. Fibrinogen, resp. fibrin, je mocným chemotaktantem pro makrofágy a jejich aktivaci.

Svou roli v rozvoji fibrózy u chronického lymfedému pravděpodobně sehrává i nadprodukce cytokinu TGF- β (transforming growth factor- β) a interleukinu 8 v intersticiu. Především nadprodukce TGF- β vede ke stimulaci růstu extracelulární matrix s proliferací fibroblastů a expresí adhezních molekul. Mimo to hrají vyšší hladiny TGF- β negativní úlohu v procesu lymfatické regenerace (24).

Jakým způsobem přispívá ke vzniku lymfedému chemoterapie, není také úplně vyřešenou otázkou. Je však pravděpodobné, že zasáhne-li chemoterapie do fáze reparace lymfatických cév, respektive vzniku kolaterál, může být tendence k selhání lymfatického systému vyšší. Jedním z nežádoucích účinků některých cytostatik (např. bleomycin, cyclophosphamid) je fibróza. Ta může po jejich podání akcelarovat právě v oblasti, která je primárně postižena poruchou lymfatické drenáže.

U lymfedému prsu po konzervativním chirurgickém výkonu s následnou radioterapií, kdy spádová uzlina/y je odstraněna, radioterapie postihne především iniciální lymfatická měkkých tkání. Výsledkem je difúzní porucha lymfatické drenáže prsu obvykle s výrazně vyjádřenou zánětlivou složkou a tendencí k časnému nástupu

fibrotické přestavby. Výsledkem je ztráta dynamiky měkkých tkání, vtažená jizva a různý stupeň bolestivosti (obr. 32) (20, 109).



Obr. 32. Pacientka po parciální mastektomii a radioterapii levého prsu, který je postižen lymfedémem, vtaženou jizvou a ztrátou dynamiky měkkých tkání

3.4 Lipohypertrofie

Příčina epifasciální lipohypertrofie, tedy asymetrického růstu tukové tkáně v podkožní tkáni postižené lymfedémem vymykající se systémové kontrole, je stejně nejasná jako fibróza měkkých tkání.

V etiopatogenezi se pravděpodobně uplatňují podobné mechanismy jako u fibrózy. Tedy chronický zánět měkkých tkání postižených lymfedémem se všemi molekulárně biologickými aspekty. Proč ale dochází u některých pacientek k fibrotické přestavbě a u jiných k lipohypertrofii, není jasné.

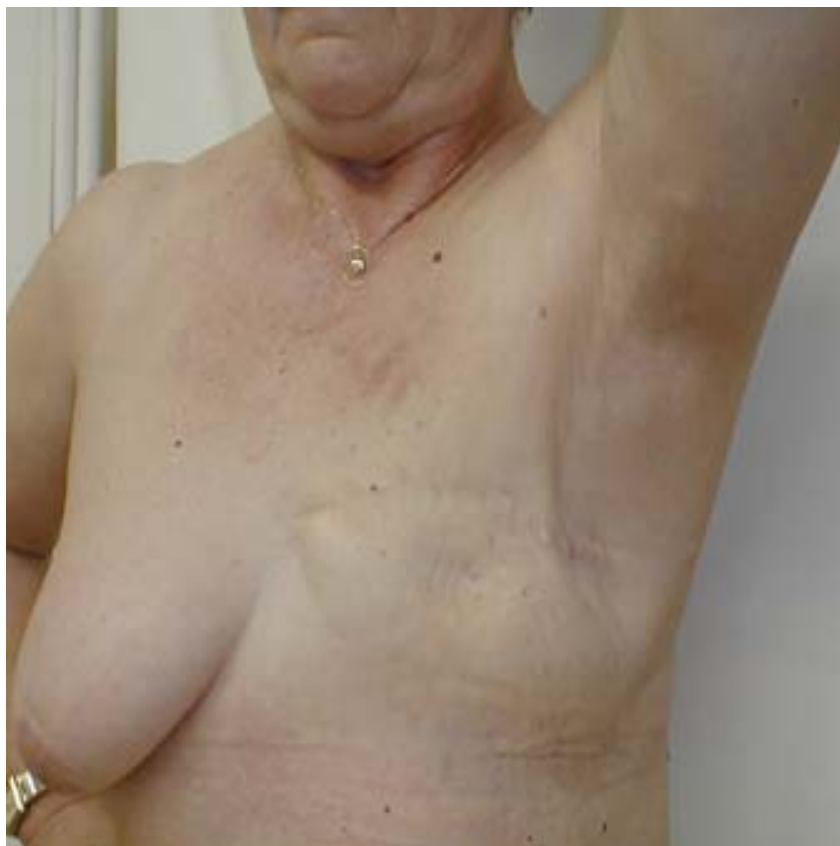
Földi (33) vysvětluje proces lipohypertrofie cestou zvýšené přítomnosti VEGF, který je produkován aktivovanými makrofágy. Neovaskularizace vede k infiltraci preadipocyty. Celý proces podobně jako u fibrózy je akcelerován zánětlivými atakami.

V poslední době se v literatuře objevují zprávy založené na zvířecích experimentech poukazující na molekulární signály, které podporují adipogenezi přeměnou „fibroblast-like“ preadipocytů na multilokulární adipocyty a nakonec ve vyzrálou tukovou tkáň. Jedním z takových faktorů mohou být vlastní tukovou tkání secernované adipokininy s autokrinní a parakrinní aktivitou. Proč má lymfa „adipogenní“ účinky, je však dodnes nedořešenou otázkou (87).

3.5 Aktivní jizva

Význam měkkých tkání (kůže, podkoží a fascie) je pro pohybovou soustavu často podceňován. Je třeba si uvědomit, že při každém pohybu se spolu s klouby a svaly současně pohybují i obklopující měkké tkáně, a to ve smyslu protažení a vzájemného posouvání. Pohyb všech měkkých tkání musí být koordinován s pohybem kloubně-svalového systému. Z klinické praxe je dobře známé, že porucha této tkáňové posunlivosti významně zhoršuje nebo limituje normální pohyb. Její obnovení má zásadní terapeutický význam nejen z hlediska vlastního pohybu, ale i ve vztahu k recidivám bolestivých stavů. Změny v měkkých tkáních včetně fascií a aktivních jizev se léčebně ovlivňují tzv. měkkými technikami podle metodiky prof. MUDr. Karla Lewita, DrSc. (58).

Rozsah operačního poškození měkkých tkání při radikální modifikované mastektomii nebo při parciální mastektomii s následnou radioterapií s exenterací axily vede i při „makroskopickém hojení“ per primam intentionem k chronické zánětlivé reakci s následnou fibrózou poškozených tkání (obr. 33). Zhoršená posunlivost měkkých tkání v postižené oblasti, svalový spasmus a chronická bolest vedou nejen k omezení hybnosti především pletence pažního, ale i ke zmenšeným dechovým exkurzím příslušné poloviny hrudníku a bolestivému cervikobrachiálnímu syndromu.



Obr. 33. Aktivní jizva v oblasti jizvy po levostranné mastektomii se ztrátou posunlivosti měkkých tkání hrudní stěny a axily

3.6 Neurologické poruchy

Neurologické poruchy mají původ především v exenteraci axily a/nebo v radioterapii. Nejčastěji je diagnostikována porucha citlivosti na dorzomediální straně paže a pod axilou v důsledku porušení interkostobrachiálních nervů. Tato komplikace však nemívá zásadní význam pro zhoršenou pohyblivost pletence pažního nebo zhoršenou kvalitu života. Poučení pacientky o nevýznamnosti tohoto stavu je většinou plně dostačující proto, aby pacientka tento stav akceptovala a dlouhodobě se na něj adaptovala.

Následkem operačního poškození n. pectoralis lateralis dojde k atrofii mm. pectorales. Poranění n. thoracicus longus má za následek „vlající“ lopatku (scapula lata). Výsledkem poranění n. thoracodorsalis je denervace m. latissimus dorsi. Výjimečně může být zjištěna i poradiační plexitida brachiálního plexu. Poranění výše uvedených nervů ovlivní v různé míře pohyblivost příslušných svalových skupin se všemi důsledky především na pohyblivost pletence pažního (11, 44).

V důsledku chemoterapie a radioterapie se můžeme při dlouhodobém sledování pacientek setkat s periferní neuropatií, plexopatií a plexitidou. Zcela výjimečně dojde při operaci k poranění brachiálního plexu se všemi důsledky. Podle charakteru poranění mohou být důsledky přechodné, nebo trvalé.

3.7 Postmastektomický bolestivý syndrom

Komplexní onkochirurgická léčba karcinomu prsu vede podle různých autorů k výskytu postmastektomického bolestivému syndromu (PBS) v operované oblasti u 22–72 % pacientek (63).

Neurologové specializující se na problematiku chronické bolesti (46) pokládají bolest ve vztahu k operacím prsu především za neuropatickou poruchu vycházející především:

- z fantomové bolesti,
- z interkostobrachiální neuralgie bez ohledu na typ chirurgického výkonu,
- z interkostobrachiální neuralgie po prs zachovávajících operacích,
- z neuromové bolesti.

4. Výskyt lymfedému v souvislosti s léčbou karcinomu prsu

Sekundární lymfedém nebo v nejširším slova smyslu porucha lymfatické drenáže v souvislosti s komplexní léčbou karcinomu prsu se může objevit v kterékoli části spádové oblasti axilárních lymfatických uzlin. Výskyt lymfedému závisí především na použitých léčebných modalitách karcinomu prsu, na schopnosti ošetřujícího lékaře identifikovat časné stadium lymfedému včetně správného výběru diagnostické metody a v neposlední řadě na délce doby, po kterou je pacient z hlediska možného výskytu lymfedému sledován.

V literatuře je velmi dobře dokumentován výskyt lymfedému horní končetiny (5, 41, 72, 82). Již velmi málo prací se zabývá tzv. nekončetinovým lymfedémem, který nejčastěji postihuje samotný prs (v případě konzervativních chirurgických výkonů), axilu, hrudní stěnu, oblast lopatky a epigastrium. Stejně tak poměrně málo prací se věnuje záchytu latentního stadia lymfedému.

4.1 Lymfedém horní končetiny

Souhrnně lze o výskytu lymfedému horní končetiny v souvislosti s léčbou karcinomu prsu říci:

- lymfedém paže po provedené axilární lymfadenektomii I. a II. etáže a/nebo radioterapii se objeví až u 56 % léčených (31, 40);
- pravděpodobnost vzniku lymfedému paže roste s rozsahem chirurgického výkonu v axile (disekce sentinelové uzliny vs. „sampling“ vs. lymfadenektomie I. a II. etáže) (51, 88);
- disekce pouze sentinelové uzliny v indikovaných případech výrazně redukuje vznik lymfedému horní končetiny (27);
- pravděpodobnost vzniku lymfedému roste kombinací axilární lymfadenektomie, resp. disekce sentinelové uzliny, a radioterapie axily (3, 16, 52, 83);
- významnou roli při vzniku lymfedému horní končetiny má radioterapie axily (25, 89);
- prevalence lymfedému roste s dobou od ukončené léčby karcinomu prsu (72, 95);

- závažnost neléčeného lymfedému je v přímé souvislosti s délkou trvání symptomů (23);
- lymfedém prsu lze očekávat u 10 % nemocných po prs zachovávající operaci s následnou radioterapií zbylé tkáně prsu bez ohledu na to, zda se vyskytuje současně s lymfedémem horní končetiny či nikoli (35).

V poslední době při rozvoji konzervativních výkonů v rámci chirurgické léčby karcinomu prsu ve smyslu prs šetřících výkonů a disekce sentinelové uzliny by se mohlo zdát, že logicky musí docházet k dramatickému poklesu výskytu lymfedému horní končetiny. Je třeba si však uvědomit, že v závislosti na stadiu choroby, respektive na schopnosti časně detekce karcinomu prsu jsou lymfatické axilární uzliny včetně sentinelové bez průkazu metastáz (pN0) asi u 50–60 % léčených. U všech ostatních je nutné po disekci sentinelové uzliny dokončit lymfadenektomii I. a II. etáže axily a/nebo axilu ozářit. Mimo to v důsledku konzervativních chirurgických výkonů a následné radioterapie reziduální prsní žlázy může dojít i k ozáření I., event. II. etáže axilárních uzlin zejména u primárních nádorů uložených v horním zevním kvadrantu. Obecně je možno říci, že v neselektovaném souboru nemocných s karcinomem prsu je možno zavedením konzervativních chirurgických postupů snížit výskyt lymfedému horní končetiny asi „jen“ o 50 %. Při zachytu časného stadia karcinomu prsu a za použití disekce sentinelové uzliny (a při její negativitě) se však u konkrétní pacientky sníží riziko lymfedému horní končetiny 10krát!

4.2 Nekončetinový lymfedém

Typickým příkladem nekončetinového lymfedému je otok ozářené reziduální tkáně prsu po konzervativním chirurgickém výkonu pro karcinom. I když je i v tomto případě provedena disekce axily, lymfedém nemusí postihnout homolaterální horní končetinu, nýbrž pouze měkké tkáně ozářeného prsu.

Zatímco problematika diagnostiky a terapie končetinového lymfedému je dobře propracována, nekončetinová lokalizace může být do značné míry problémem, zejména tehdy, když ošetřující lékař potíže pacientky bagatelizuje a stranovou asymetrii

přehledně. Rozvoj nekončetinového lymfedému v různém časovém odstupu od ukončení komplexní léčby karcinomu prsu je možno zjistit u 10 % léčených (54, 103, 104).

Nejčastější lokality nekončetinového chirurgického lymfedému, který vzniká v souvislosti s komplexní léčbou karcinomu prsu, jsou:

- reziduální tkáň prsu po konzervativním chirurgickém výkonu (obr. 34),
- přední stěna hrudníku (obr. 35),
- oblast stejnostranné axily (obr. 36),
- oblast stejnostranné lopatky (obr. 37),
- epigastrium (obr. 38).



Obr. 34. Lymfedém pravého prsu po komplexní léčbě karcinomu prsu



Obr. 35. Lymfedém pravé horní končetiny a pravé poloviny stěhy hrudní včetně axily zasahující až do hypochondria



Obr. 36. Lymfedém levé axily



Obr. 37. Lymfedém v oblasti pravé lopatky a pravé poloviny hrudníku



Obr. 38. Lymfedém epigastria

5. Diagnóza lymfatické insuficience – lymfedému

5.1 Klinické vyšetření

Základním předpokladem stanovení správné diagnózy je podrobná a pečlivá anamnéza a klinické vyšetření. V rodinné anamnéze je věnována pozornost otokům a u blízkých příbuzných eventuálním vrozeným onemocněním lymfatického a žilního systému. Osobní anamnéza by měla být zaměřena na diskrétní otoky horních i dolních končetin, na prodělané úrazy a záněty, na nádorová onemocnění a jejich léčbu (lymfadenektomie, radioterapie, chemoterapie).

Při klinickém vyšetření je posouzen nejprve celkový stav nemocného a následně se vyšetření soustřeďuje na hlavní a nejčastější známky lymfedému (tab. 1). Aktivně je hledána i symptomatologie možných jiných příčin otoku. Zásadní je vyloučení maligního lymfedému. Podle charakteru otoku je určeno stadium lymfedému (94).

Z hlediska zobrazovacích vyšetřovacích metod lymfatického systému je v současné době za rozhodující považována **lymfoscintigrafie** (radionuklidová lymfografie). Při diferenciálně diagnostických rozpacích je možno využít ultrasonografii žilního systému, počítačovou tomografii nebo pozitronovou emisní tomografii. Rentgenová kontrastní lymfografie je dnes u většiny lymfedémů kontraindikována pro riziko zánětlivé reakce s další destrukcí lymfatického řečiště. Barevná lymfografie je v současnosti vzhledem k minimálnímu diagnostickému přínosu také opuštěna.

Vyšší stadia lymfedému by z hlediska diagnostiky neměla činit větší problémy. Zásadní význam má pečlivá anamnéza. Informace o provedené lymfadenektomii a/nebo radioterapii a přítomnost klinických známek lymfedému by nás měly vést ihned ke správné diagnóze.

Protože terapie lymfedému a zejména jeho pozdních stadií je velmi svízelná a trvalé vyléčení pozdních stadií dokonce nemožné, je třeba položit důraz především na diagnostiku časných stadií lymfedému (latentního a reverzibilního). Pro ošetřujícího lékaře může být zavádějící právě diskrepance mezi výraznými subjektivními obtížemi udávanými pacientkou a negativním klinickým nálezem ve smyslu změny objemu. Kombinace lymfadenektomie a/nebo radioterapie a nástup neurčitých bolestí, pocitu

napětí, tlaku, tíže nebo výrazné únavnosti, zejména ve srovnání s kontralaterální stranou, nebo recidivující erysipel ve spádové lymfatické oblasti musí jednoznačně směřovat k podezření na latentní stadium lymfedému. A to i po mnoha letech od ukončení terapie! Rozhodnutí, zda se jedná o poruchu lymfatické drenáže nebo o potíže vycházející například z pohybového aparátu, poskytne lymfoscintigrafie. U akutních stavů, kdy dominujícím příznakem je otok, stojí v popředí především diferenciální diagnóza mezi postižením lymfatického a žilního systému. V těchto případech je vhodné doplnit lymfoscintigrafii ultrasonografickým vyšetřením hlubokého žilního systému paže, podpažní a podklíčkové žíly.

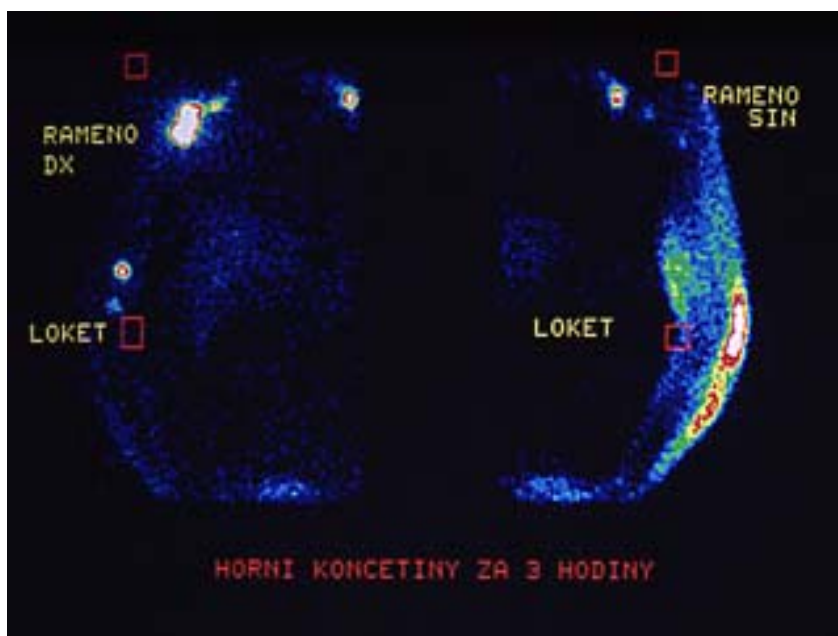
Při náhlém vzniku lymfedému by mělo být samozřejmostí onkologické vyšetření zaměřené na možnou uzlinovou recidivu.

Tab. 1. Hlavní klinické známky lymfedému

- **Asymetrie** – otok u poruch lymfatické drenáže je způsoben lokálními patofyziologickými příčinami, proto se projevuje jako místní zduření měkkých tkání, nejčastěji v oblasti končetin. Asymetrii však můžeme nalézt na obličeji, hrudníku i v oblasti stěny břišní.
- **Nebolestivý otok měkkých tkání** je typickým projevem právě pro lymfedém. Pokud však v důsledku městnání lymfy dojde k rychlému zvětšení objemu, kterému se měkké tkáně nestačí přizpůsobit, může být bolestivost významná. Příkladem je maligní lymfedém. Výraznou bolestivost můžeme zjistit také u lymfedému komplikovaného zánětem (erysipel) nebo u poradiačního lymfedému komplikovaného radiogenní neuropatií. Ve stadiu latentního lymfedému může být zvýšení intersticiálního tlaku příležitostně hodnoceno pacientem jako nepříjemné. Tento „dyskomfort“ bez další klinické symptomatologie může být také jedinou známkou počínající lymfatické insuficience. Postižení vazů, šlach a měkkých částí kloubů může vést k bolestivé lymfostatické ligamentóze, tendinóze a k deformacím nohy.
- **Barva kůže** zůstává u chronického lymfedému normální. U lymfostatické elefantiázy můžeme nalézt hnědošedé zbarvení. U lymfedému v kombinaci s chronickou žilní nedostatečností může být kůže v oblasti distálního bérce a perimaleolárně hyperpigmentovaná. V případě ataky erysipelu nalezneme na kůži typické známky této komplikace.
- **Stemmerovo znamení** je jednou z nejdůležitějších známek chronického lymfedému na dolních končetinách. Jedná se o kvadratický tvar 2. prstu nohy se ztlustěním kůže a podkoží na jeho dorzální straně v důsledku hyperkeratózy a fibrózy měkkých tkání. Stemmerovo znamení není nikdy falešně pozitivní. Může však být falešně negativní v případě, že poruchou lymfatické drenáže dolní končetiny nejsou postiženy prsty.

5.2 Lymfoscintigrafie

Lymfoscintigrafie (obr. 39) je neinvazivní vyšetřovací metoda založená na subkutánní aplikaci částic lidského albuminu značeného ^{99m}Tc . Po aplikaci jsou tyto částice o velikosti 10–80 nm vstřebány iniciálními lymfatickými uzlinami. Poté jsou transportovány lymfatickým systémem přes lymfatické uzliny a přes ductus thoracicus do venózního řečiště. Pomocí gama-kamery lze detekovat postup radiofarmaka lymfatickými cévami a jeho kumulaci v lymfatických uzlinách. Následně je možno provádět semikvantitativní i kvalitativní hodnocení snímků. Při morfologickém hodnocení se posuzuje stranová symetrie lymfatických cév a jejich náplně, event. stagnace radiofarmaka. Je možné zobrazit rozšířené spojky s hlubokým systémem a lze posuzovat stranovou symetrii v počtu lymfatických uzlin. Při kvantifikaci hodnotíme tzv. transit time vyjadřující čas od aplikace k zobrazení regionálních uzlin. Dalším kvantitativním parametrem je akumulace v uzlinách za 30 minut a za 3 hodiny po aplikaci radiofarmaka. Akumulace se vyjadřuje v procentech aplikované aktivity a je ukazatelem transportní kapacity lymfatického systému (15, 53, 55, 56, 80).



Obr. 39. Lymfoscintigrafie horních končetin a axil (z archivu MUDr. Hany Křížové, Klinika nukleární medicíny 2. LF UK)

5.3 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika má klíčovou roli v rozpoznání a odlišení jednotlivých symptomů postmastektomického bolestivého syndromu, latentního stadia lymfedému, WEB syndromu nebo vertebrogenních obtíží a v zahájení jejich efektivní léčby. Nedostatek času při standardních kontrolách pacientek a podceňování nenádorových komplikací komplexní léčby karcinomu prsu vede velmi často k oddálení jejich správné léčby a k následnému řetězení obtíží ve smyslu „bludného kruhu“. Výsledkem je pouze symptomatická farmakologická analgetická léčba, neúspěšná fyzioterapie a v horším případě i neindikovaný chirurgický výkon na pohybovém aparátu. Právě nenádorové komplikace úspěšné komplexní léčby karcinomu prsu s dlouhodobým přežitím nemocných vedou k dlouhodobé nebo trvalé pracovní neschopnosti, výraznému snížení kvality života a psycho-socio-ekonomickému handicapu.

Hovoříme-li o lymfedému, máme obvykle na mysli již klinicky zřejmý otok (tj. 2.–4. stadium). Diagnóza se v takovém případě opírá o diferenciální diagnostiku otoků v nejširším slova smyslu (75, 101).

Přestože se u poruchy lymfatické drenáže jedná o otok z lokální příčiny (tab. 2), a tedy obvykle asymetrický, je nezbytné v diferenciální diagnostice vyloučit všechny stavy, které mohou vést k otokům v nejširším slova smyslu (tab. 3).

Diferenciálně diagnostická rozvaha není důležitá pouze ke stanovení správné diagnózy. Lymfedém je onemocnění chronické, vyžadující trvalou komplexní léčbu. Pokud se po zahájení léčby stav nezlepšuje nebo v průběhu dlouhodobě stabilizovaného stavu dojde k jeho zhoršení, je třeba znovu zvážit všechny příčiny, které mohou vést k narušení dosažené rovnováhy, a event. příčinu zhoršení eliminovat. Velmi často se setkáváme s takovým stavem při zahájení nebo změně medikamentózní terapie jiných chorob (kortikosteroidy, blokátory kalciových kanálů, vazodilatační léky, nesteroidní antiflogistika) nebo při subklinické kardiální a renální dekompenzaci.

V případě latentního stadia lymfedému, kdy v popředí obtíží může být pouze neurčitý dyskomfort v oblasti postižené lymfostázou, bolest, zvýšená únavnost a nevykonnost končetiny nebo recidivující ataky erysipelu, má rozhodující význam lymfoscintigrafie. Nálezem je ložisková retence radiofarmaka v měkkých tkáních, při

ještě dostatečně zachované transportní kapacitě lymfatického systému. Pokud zasáhneme terapeuticky již v tomto stadiu onemocnění, můžeme předejít poškození stěny a chlopni lymfatických cév, tedy změnám, které jsou již nereparovatelné a jsou příčinou plně rozvinutého obrazu lymfatické insuficience.

Tab. 2. Diferenciální diagnostika otoků z příčin lokálních

- Žilní otoky – chronická žilní insuficience, tromboflebitida, flebotrombóza, syndrom horní/dolní duté žíly, žilní komprese
- Lymfatické otoky
- Lipedém
- Alergické otoky
- Idiopatické otoky
- Cyklické otoky
- Ortostatické otoky
- Arteficiální otoky

Tab. 3. Diferenciální diagnostika otoků z příčin systémových

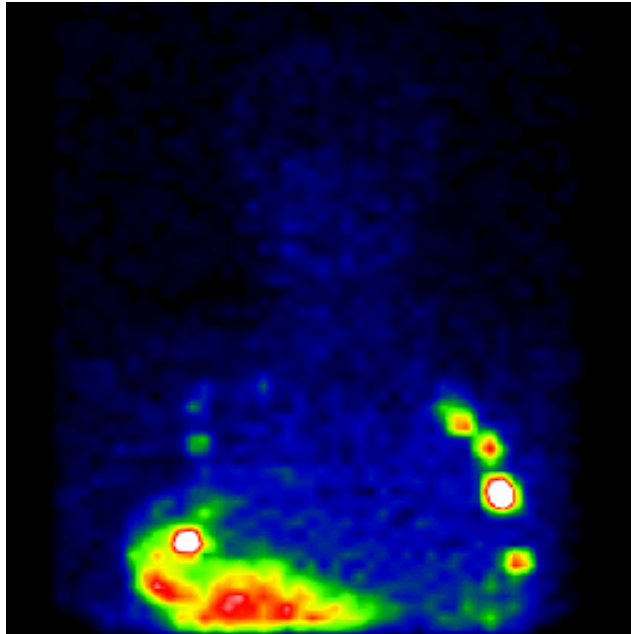
- Kardiální otoky – konstriční perikarditida, chlopňové vady, pravostranné srdeční selhávání, cor pulmonale
- Ledvinové otoky – glomerulonefritida, nefrotický syndrom
- Jaterní otoky – cirhóza, hepatitida
- Iatrogenní otoky – léčba blokátory kalciových kanálů, hormonální kontraceptiva, kortikosteroidy, nesteroidní antiflogistika, thyreostatika a laxancia
- Hypoproteinemické otoky – zejména u pokročilých stavů nádorového onemocnění
- Další otoky – hypokalémie, hypothyreóza, hyperthyreóza, hyperaldosteronismus

V případě diferenciálně diagnostických rozpaků u nekončetinového lymfedému je nejefektivnější diagnostickou metodou lymfoscintigrafie. Ta odhalí i subklinické projevy poruchy lymfatické drenáže, která vzniká periferně od místa poškození lymfatických cév nebo uzlin. Na lymfoscintigrafii se projeví jako difúzní městnání radiofarmaka v měkkých tkáních s poruchou drenáže do stejnostranné axily. Může se zobrazit

alternativní cesta drenáže, která je důležitým vodítkem pro lymfoterapeuta, kterým směrem má městnající tekutinu mobilizovat a odsunout (obr. 40).

Zcela zásadní je diferenciální diagnostika bolestí v oblasti ramene a stejnostranné horní končetiny, které nejsou provázeny otokem. Příčinou může být latentní lymfedém horní končetiny, axily, hrudní stěny nebo epigastria, WEB syndrom, vertebrogenní algický syndrom v oblasti C/Th páteře, omartróza, bolesti v oblasti sternokostálního skloubení, radiální či ulnární epikondylitida, syndrom karpálního tunelu, ale i poradiační brachiální plexitida či neuropatie po chemoterapii. Bolesti na hrudi mohou imitovat anginózní obtíže nebo mít symptomatologii blízkou gastrointestinálním potížím. Podrobná anamnéza s důrazem na charakter obtíží, pečlivé klinické vyšetření, spolupráce s příslušnými specialisty a použití zobrazovacích vyšetřovacích metod včetně lymfoscintigrafie prakticky vždy odhalí skutečnou příčinu obtíží a umožní zahájit adekvátní terapii.

U nemocné s postmastektomickým bolestivým syndromem jsou právě řetězíci se poruchy klíčovým problémem. Identifikace jednotlivých příčin tohoto syndromu a jejich správná léčba vyžadují především znalost problematiky možných komplikací, opakované klinické vyšetření s pečlivou anamnézou, výběr správných dalších diagnostických metod, výběr správného léčebného postupu a v neposlední řadě výběr správného terapeuta, resp. farmakologické léčby. Vždy by mělo být postupováno konzervativně do vyčerpání všech smysluplných diagnostických a léčebných postupů. Může být vážným omylem se zásadními důsledky pro pracovní schopnost, resp. kvalitu života pacientky, když WEB syndrom nebo latentní stadium lymfedému horní končetiny jsou zaměněny za syndrom karpálního tunelu nebo ulnární epikondylitidu a je indikováno operační řešení.



Obr. 40. Lymfoscintigrafie pravého prsu po parciální mastektomii. Radiofarmakum městná v oblasti prsu a je drénováno především do druhostranné axily (z archivu MUDr. Hany Křížové, Klinika nukleární medicíny 2. LF UK)

6. Léčba nenádorových komplikací komplexní terapie karcinomu prsu

6.1 Léčba lymfedému

Za zlatý standard léčby lymfedému je dnes celosvětově považována **komplexní dekongestivní terapie** (CDT – complex decongestive therapy) doplněná dlouhodobou farmakoterapií. Uvedené léčebné modalities mají ale své limity. Maximálního efektu dosahují u lymfedému, kde je možno prokázat městnající tekutinu v intersticiu jednoduchým „pitting“ testem, jedná se tedy o otok v pravém slova smyslu. V důsledku léčby je ve většině případů dosaženo nového rovnovážného stavu mezi tvorbou a drenáží intersticiální tekutiny a přetrvávající zvětšený objem měkkých tkání je způsoben především epifasciální lipohypertrofií. V takovém okamžiku dosáhly výše uvedené léčebné modalities maxima svého léčebného efektu. V udržovací terapii pomocí CDT je však nezbytné pokračovat. Cílem dlouhodobé farmakoterapie je především prevence fibrotické přestavby měkkých tkání. Nedodržení léčebného režimu, přetížení, úraz, zánět ap. ihned poruší dosaženou rovnováhu a znovu se objeví městnání v epifasciálních měkkých tkáních.

Přestože CDT v léčbě lymfedému dosahuje velmi dobrých výsledků, setkáváme se s pacienty, u nichž i přes správně vedenou konzervativní léčbu porucha lymfatické drenáže progreduje a vede k chronickým změnám měkkých tkání s následným zvětšením jejich objemu nejen v důsledku hromadění lymfy, ale především v důsledku lipohypertrofie a pozdější fibrózy. Právě u takových pacientů může být zvažována indikace k chirurgickému výkonu.

6.1.1 Komplexní dekongestivní terapie

Cílem CDT je především podpora dosud zachované resorpční a transportní funkce lymfatického systému a udržení dosažené redukce objemu (14, 96). CDT zahrnuje manuální a přístrojovou lymfodrenáž, kompresivní bandáž a návleky a speciální cvičení.

Manuální lymfodrenáž je hmatová technika vypracovaná Vodderem v 60. letech 20. století a dále intenzivně rozvíjená řadou dalších lymfologů a lymfoterapeutů.

CDT probíhá obvykle ve dvou fázích. Nejprve je třeba intenzivní a každodenní léčbou v lymfologické ambulanci po dobu 4–6 týdnů dosáhnout redukce volné tekutiny v intersticiu. Následně je nezbytné pomocí kvalitní bandáže krátkotažnými obinadly, resp. kompresivními návleky, dosažený efekt udržet. Pacient nebo rodinný příslušník je edukován a manuální a přístrojovou lymfodrenáž následně provádí doma.

Správně prováděná CDT dosahuje výborných výsledků, vyžaduje však dobře vyškolený tým odborníků – lymfoterapeutů. Podrobnější informace o CDT přesahují rámec této kapitoly, jsou ale podrobně zpracovány v řadě monografií (33).

6.1.2 Medikamentózní léčba

Farmakoterapie poruch lymfatické drenáže prodělává stálý vývoj. Na druhou stranu však použitelných léků není mnoho.

Léčba diuretiky je dnes považována za obsolentní. Pouze výjimečně je indikována u symptomatické léčby maligního lymfedému, protože v důsledku rychlého růstu objemu je bolestivost postižených měkkých tkání tak značná, že nepřichází v úvahu použít jakoukoli kompresi (manuální či přístrojovou lymfodrenáž, bandáže nebo návleky). Cílem musí být především tlumení bolesti.

Pohled na **benzopyrony** se u různých autorů liší. Obecně lze říci, že od použití kumarinů (α -benzopyrony) bylo pro jejich možnou toxicitu upuštěno (83), flavonoidy (γ -benzopyrony) mají své pevné místo v léčbě žilních onemocnění. U některých je též dokumentován mírný vliv na lymfatický systém (diosmin, rutin, rutosidy) (22, 62, 76).

Proteázy mohou zasahovat přímo do patofyziologie progredující lymfatické insuficience svým proteolytickým a fibrinolytickým efektem, ovlivněním hladin prozánětlivých cytokinů a zvýšením aktivity makrofágů. Obvykle se podávají v kombinaci s γ -benzopyrony (67, 102). Zásadní úlohu mohou proteázy sehrát u latentního stadia lymfedému, kdy je možno po šestiměsíční léčbě dosáhnout normalizace lymfoscintigrafického nálezu (105).

6.1.3 Chirurgická léčba

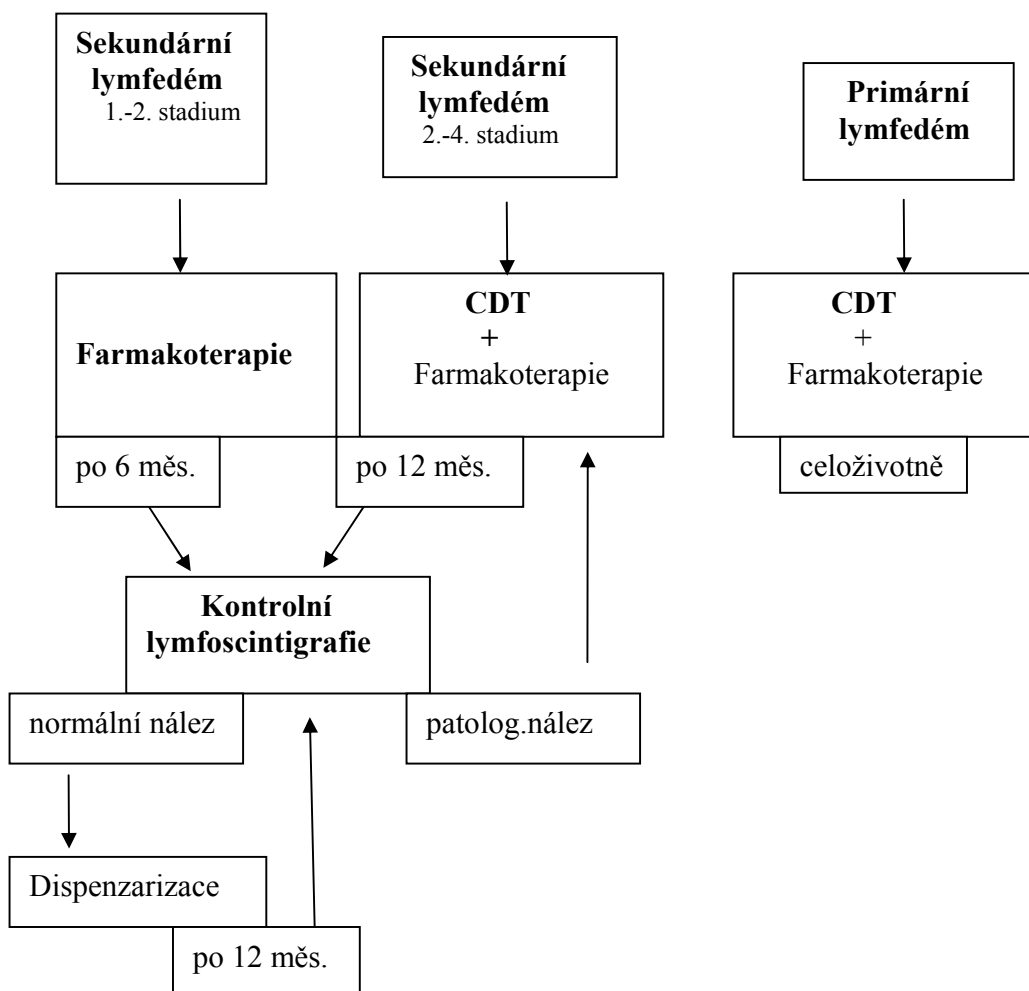
Zájem chirurgů o lymfedém končetin a problematiku poruchy drenážní funkce lymfatického systému se objevuje již v 19. století a trvá dodnes. Chirurgická řešení odpovídají úrovni znalostí o lymfatickém systému z hlediska anatomie, fyziologie a patofyziologie, diagnostickým a technickým možnostem medicíny i schopnosti minimalizovat peroperační a časné i pozdní pooperační komplikace.

V současnosti používané chirurgické metody lze rozdělit z hlediska vztahu k patofyziologii lymfedému do dvou skupin: na **výkony kauzální** (mikrochirurgické), které řeší poruchu lymfatické drenáže náhradou insuficientní části lymfatik (19, 34), a na **výkony symptomatické** (liposukce, debulking), které řeší pouze následky chronického lymfedému ve smyslu lipohypertrofie redukcí objemu postižených měkkých tkání (7, 17, 106).

6.1.4 Monitorace a dispenzarizace pacienta s lymfedémem

Vzhledem k tomu, že lymfedém je onemocnění chronické a progredující, je nezbytná trvalá dispenzarizace (tab. 4). Je celá řada důvodů, proč může dojít v průběhu let ke zhoršení, resp. přechodu lymfedému z nižších stadií do vyšších. Mezi hlavní příčiny je třeba uvést především snižující se výkon lymfatického systému v průběhu biologického stárnutí, komorbidity a jejich léčbu, infekce a úrazy.

Tab. 4. Algoritmus terapie a monitorace lymfedému



6.2 Léčba WEB syndromu

Ve většině případů symptomatologie WEB syndromu odezní bez specifické terapie. V některých případech může přejít do některého ze stadií chronického lymfedému. Mimo to se poruchy hybnosti a bolest v axile a horní končetině při WEB syndromu mohou překrývat s jinými příčinami. Z tohoto důvodu je správné provést lymfoscintigrafii horní končetiny nejen při akutních obtížích z důvodů diferenciatně diagnostických, nýbrž i po odeznění symptomatologie WEB syndromu k vyloučení latentního stadia lymfedému horní končetiny (111).

6.3 Léčba fibrózy měkkých tkání

Nejlepším způsobem léčby fibrózy měkkých tkání je její prevence. Tedy záchyt a léčba časných stadií lymfedému (1. a 2. stadium) nebo alespoň včasná léčba 3. stadia.

Protože u pacientek po komplexní léčbě karcinomu prsů vzniká fibróza prakticky výhradně v souvislosti s lymfatickou insuficiencí, je logické, že terapií první volby bude CDT. Z hlediska farmakoterapie má ke kauzálnímu ovlivnění fibrotické přestavby nejbližší použití proteolytických enzymů. V našem souboru vysoké procento pacientek v časných stadiích lymfatické insuficience bylo léčeno pouze proteázami.

6.4 Léčba lipohypertrofie

Léčba lipohypertrofie závisí na tom, zda v hypertrofické epifasciální tukové tkáni je retence lymfy (pitting), nebo se jedná o čistou lipohypertrofii bez retence lymfy (non-pitting). V prvním případě je nezbytná intenzivní CDT s využitím všech léčebných modalit včetně farmakoterapie. Ve druhém případě je dostačující dokonalá komprese návleky s event. domácí presoterapií Lymfovenem. Pokud není přítomen pitting a lipohypertrofie snižuje nejen kvalitu života nemocné, ale v důsledku objemové a váhové asymetrie vede k druhotným řetězcím se poruchám v oblasti pohybového aparátu, je namístě provést liposukci, event. kombinovanou s resekčním výkonem. Tento postup na našem pracovišti provádíme od roku 2005 (107, 108).

6.5 Léčba aktivní jizvy

Léčba potíží vyskytujících se v rámci tzv. aktivní jizvy patří do rukou odborníků, obvykle fyzioterapeutů, seznámených s technikou ošetření měkkých tkání. Není pochyb o tom, že aktivní jizva s sebou nese řadu obtíží. Není-li léčena, dříve či později se objeví druhotné poruchy především na pohybovém aparátu (58).

6.6 Léčba poruch pohybového aparátu

Léčba poruch pohybového aparátu patří do rukou zkušeného fyzioterapeuta, který má se specifickými obtížemi žen po komplexní léčbě karcinomu prsu, zahrnujících také lymfatickou insuficienci a problematiku aktivní jizvy, dlouholeté zkušenosti. V takovém případě je léčba vysoce efektivní. Je třeba však pacientky upozornit, že potíže recidivují v důsledku chronických změn měkkých tkání vzniklých v průběhu komplexní léčby základní choroby.

6.7 Léčba neurologických poruch

Pokud v rámci diferenciální diagnostiky odhalíme neurologickou poruchu, je nezbytné vyšetření příslušným odborníkem s následnou adekvátní terapií. V úvahu přicházejí neurologické poruchy vzniklé v souvislosti s exenterací axily a/nebo v důsledku radioterapie a chemoterapie.

6.8 Léčba postmastektomického bolestivého syndromu

Léčba postmastektomického bolestivého syndromu v důsledku nedostatečné diferenciální diagnózy se bohužel většinou omezuje na podávání analgetik, resp. nesteroidních antiflogistik. Jak vyplývá dále z rozboru našeho souboru, postmastektomického bolestivého syndromu lze prakticky eliminovat, pokud se v jeho léčbě zaměříme na jeho jednotlivé příčiny.

7. Rozbor sestavy

7.1 Základní informace a metodika

V období od ledna 1998 do ledna 2002 bylo na Chirurgické klinice 2. LF UK ve Fakultní nemocnici v Motole operováno pro karcinom prsu 178 pacientů (z toho dva muži). Průměrný věk operovaných byl 61 let (33–85 let).

Vyhodnocení stavu žijících nemocných bylo provedeno mezi listopadem 2008 a březnem 2009, s průměrnou dobou od operace 8,5 roku (7,2–10,9 roku). Přes veškeré úsilí se nepodařilo kontaktovat a zajistit adekvátní informace od pěti žijících nemocných.

K 30. 3. 2009 zemřelo 54 pacientek včetně obou mužů v průměrném věku 63,3 let (33–85 let). Soubor není posuzován z hlediska přežití ve vztahu k základní chorobě. Příčina smrti tedy nemusela být ve spojitosti s karcinomem prsu.

Hodnocený soubor nemocných tedy obsahuje kompletní data 119 žijících pacientek, které byly k 30. 3. 2009 zavzaty do hodnocení.

Typ operace byl zvolen na základě konsenzu mamologického týmu (chirurg, onkolog, radiodiagnostik), a pokud to z medicínského hlediska bylo možné, tak i v souladu s přáním pacientky.

Operace byly provedeny stabilním týmem chirurgů s využitím celé škály chirurgických výkonů při ošetření primárního nádoru a se stejným chirurgickým postupem při exenteraci axily. Hlavním cílem byl vždy dostatečně radikální výkon a disekce alespoň 10 axilárních lymfatických uzlin I. a II. etáže. Jen výjimečně byla v té době indikována pouze disekce sentinelové uzliny.

Operační rána byla vždy zajištěna Redonovým drénem. U prs zachovávajících operací, kdy byly vzhledem k uložení primárního nádoru někdy nutné dva přístupy (primární nádor, axila), byly rány zajištěny dvěma Redonovými drény.

Po zhojení rány a provedení definitivního histopatologického vyšetření byly pacientky předány k další onkologické léčbě ve většině případů na Onkologické oddělení FNM, kde byla zahájena adjuvantní léčba (chemoterapie, radioterapie, hormonální terapie). Jen u pěti pacientek byla komplexní léčba zahájena neoadjuvantní onkologickou léčbou, na kterou pak navazoval chirurgický výkon a adjuvantní onkologická léčba.

Dlouhodobé sledování pacientek v mamologické ambulanci Chirurgické kliniky je standardním postupem. Některé pacientky, zejména mimopražské, dochází na další kontroly již jen na onkologii v místě bydliště, kde jsou také léčeny. Obecně však lze říci, že pokud měla pacientka obtíže související s chirurgickou léčbou, pak obvykle naši ambulanci vyhledala.

U všech 119 pacientek byla zajištěna dostupná data (tab. 5) týkající se komplexní léčby a komplikací z chirurgické a onkologické dokumentace. Všechny žijící pacientky byly v dalším průběhu opakovaně klinicky vyšetřeny se zaměřením na poruchu lymfatické drenáže stejnostranné horní končetiny, poruchy hybnosti a bolest v oblasti pletence pažního a hrudníku, resp. jizvy.

Při diferenciatně diagnostické nejistotě byla provedena lymfoscintigrafie a/nebo ultrasonografie žilního systému stejnostranné horní končetiny a axily. Při vyloučení latentního stadia končetinového i nekončetinového lymfedému bylo vyšetření směřováno k odhalení poruch v oblasti pohybového aparátu a byla zahájena fyzioterapie. Při potvrzení lymfedému byla zahájena adekvátní komplexní léčba. Naposledy byly všechny pacientky kontaktovány mezi listopadem 2008 a březnem 2009 a pak následovalo vyhodnocení všech údajů.

Tab. 5. Sledovaná data

Rok narození / Věk v době operace	roky
Datum operace	měsíc/rok
Délka sledování (přežití, úmrtí)	měsíce
Typ operace primárního nádoru	radikální modifikovaná mastektomie / prs zachovávající operace
Operovaná strana	vlevo/vpravo
Typ exenterace axily	SND / exenterace axily
Primární nádor	histologie, velikost, grade, receptory (estrogenové, progesteronové)
Lymfatické uzliny	kolik celkem /olik pozitivních
Redonova drenáž	kolik dnů, odpad (v ml)
Pooperační komplikace ranné	hematom, hnisání, hojení <i>per sec. int.</i> , serom
Onkologická léčba	neoadjuvantní chemoterapie, adjuvantní chemoterapie, radioterapie, hormonální léčba
Poruchy lymfatické drenáže	WEB syndrom, lymfedém horní končetiny, prsu, axily, hrudníku, nadbřišku, lipohypertrofie, fibróza měkkých tkání
Bolest (PBS)	ano/ne
Porucha pohyblivosti v rameni a/nebo horní končetině	ano/ne
Jizva (omezení hybnosti / bolest)	ano/ne
Recidiva nádorového onemocnění	lokální, uzlinová, vzdálená (orgánová)
Vyšetření v rámci diferenciální diagnostiky	lymfoscintigrafie, duplexní ultrasonografie žilního systému, jiná
Léčba lymfedému	CDT, farmakoterapie, jiná
Rehabilitace pohybového aparátu	ano/ne

SND – disekce sentinelové uzliny, PBS – postmastektomický bolestivý syndrom, CDT – komplexní dekongestivní terapie

7.2 Typ operace

V 62 případech (52,1 %) byla operace provedena pro karcinom levého prsu, v 57 případech (47,9 %) pro pravostranný karcinom. U 87 pacientek (73,1 %) byla provedena radikální modifikovaná mastektomie, u 32 (26,9 %) prs zachovávající operace. U dvou pacientek po záchovné operaci byla provedena ve druhé době radikální modifikovaná mastektomie (jednou pro lokální recidivu, jednou pro masivní poradiační zánětlivou reakci). Pokud byla provedena prs zachovávající operace, pacientka musela podstoupit radioterapii zbylé tkáně operovaného prsu.

Exenterace axily I. a II. etáže byla provedena u všech 119 operovaných (100 %). V té době byl tým ve výcviku mapování sentinelové uzliny, a pokud byla provedena disekce sentinelové uzliny, byla vždy doplněna exenterací axily I. a II. etáže. Sentinelová uzlina byla disekována u 13 operovaných (10,9 %) a pozitivní byla ve třech případech (23,1 %).

7.3 Charakteristika primárního nádoru

7.3.1 Velikost primárního nádoru

Velikost nádoru (T) se pohybovala od 5 do 55 mm. Výskyt nádorů podle jejich velikosti je uveden v tabulce 6.

Tab. 6. Velikost nádoru

Velikost	Výskyt	
	v hodnoceném souboru (n = 119)	v celém souboru (n = 178)
T1 (nádor do 20 mm)	80 (67,2 %)	104 (58,4 %)
T2 (nádor 20–50 mm)	34 (28,6 %)	66 (37,0 %)
T3 (nádor větší než 50 mm)	3 (2,5 %)	3 (1,7 %)
T4 (multicentricita a ulcerace)	0 (0 %)	2 (1,1 %)
TIS (<i>in situ</i>)	2 (1,7 %)	3 (1,7 %)

7.3.2 Histopatologický typ nádoru

V průběhu operace bylo možno stanovit typ nádoru pomocí peroperační biopsie. Zde uvedené histologické typy byly stanoveny po fixaci formolem standardním histologickým vyšetřením. Jejich výčet je uveden v tabulce 7.

Tab. 7. Histopatologický typ karcinomu

Histopatologický typ	Výskyt	
	v hodnoceném souboru (n = 119)	v celém souboru (n = 178)
duktální	91 (76,5 %)	136 (76,4 %)
lobulární	8 (6,7 %)	14 (7,9 %)
smíšený typ (lobul./dukt.)	8 (6,7 %)	11 (6,2 %)
mucinózní	3 (2,5 %)	4 (2,2 %)
medulární	2 (1,7 %)	5 (2,8 %)
papilární	2 (1,7 %)	2 (1,1 %)
tubulární	1 (0,8 %)	1 (0,6 %)
Pagetův	1 (0,8%)	1 (0,6 %)
metaplastický	1 (0,8 %)	1 (0,6 %)
blíže neurčený	1 (0,8 %)	1 (0,6 %)
duktální <i>in situ</i>	1 (0,8 %)	2 (1,1 %)

7.3.3 Grade primárního nádoru

Nádorový grade (G) byl v celém souboru 178 operovaných stanoven u 155 nádorů. V hodnoceném souboru 119 operovaných byl stanoven u 106 nádorů. Jeho výskyt je uveden v tabulce 8.

Tab. 8. Nádorový grade

Nádorový grade	Výskyt	
	v hodnoceném souboru (n = 106)	v celém souboru (n = 155)
G1	25 (23,6 %)	26 (16,8 %)
G2	49 (46,2 %)	72 (46,5 %)
G2–3	4 (3,8 %)	8 (5,2 %)
G3	28 (26,4 %)	48 (31,0 %)
high grade DCIS	0 (0 %)	1 (0,6 %)
nestanoven	13	23

DCIS – duktální karcinom *in situ*

7.4. Charakteristika lymfatických uzlin

Při exenteraci axily bylo v hodnoceném souboru (n = 119) průměrně odstraněno 9,8 uzlin (2–24). Metastatické postižení uzlin bylo zjištěno u 40 operovaných (33,6 %). Z nich ve 23 případech (57,5 %) byla pozitivní pouze jedna uzlina (včetně tří sentinelových) a u tří z nich se jednalo o mikrometastázu. Více než jedna pozitivní uzlina (2–11) byla zjištěna u 17 nemocných (42,5 %).

7.5 Pooperační péče a komplikace v ráně

Redonův drén byl odstraněn průměrně 4. pooperační den (2.–10.) a průměrný odpad byl 303 ml (20–1050 ml). Rozbor komplikací přehledně uvádí tabulka 9.

Supurace z rány se objevila u 18 operovaných (15,1 %) a v jednom případě byla následována dehiscencí rány s hojením *per secundam intentionem*. Hematom v ráně se vyskytl u osmi nemocných (6,7 %). V jednom případě bylo hojení komplikováno erysipem v oblasti jizvy po radikální modifikované mastektomii. Rána se zahojila *per primam intentionem*.

Přetrvávající kolekce tekutiny v axile (serom) po odstranění Redonova drénu, která byla příčinou minimálně jedné punkce, se vyskytla u 28 operovaných (23,6 %) a v jednom případě byla zdrojem píštěle, která se s odstupem času spontánně uzavřela.

Tab. 9. Pooperační komplikace

Typ komplikace	Výskyt (n = 119)	Poznámka
supurace	18 (15,1 %)	následovala 1x dehiscence rány
hematom	8 (6,7 %)	
erysipel	1 (0,8 %)	
Serom	28 (23,5 %)	následovala 1x píštěl
bez komplikací	64 (53,9 %)	

7.6 Adjuvantní léčba

Adjuvantní onkologická léčba byla indikována onkologem na základě histopatologického a imunohistochemického vyšetření primárního nádoru a lymfatických uzlin získaných při exenteraci axily. Typ (neo)adjuvantní onkologické léčby je uveden v tabulkách 10 a 11. Některé pacientky prodělaly jenom radioterapii nebo jenom chemoterapii, některé obě tyto léčebné modality. U některých pacientek nebyla adjuvantní onkologická léčba indikována vůbec. U některých pacientek byla zahájena dlouhodobá hormonální terapie.

Radioterapie prsu byla provedena u 30 nemocných, přestože bylo provedeno

32 prs zachovávajících operací. U jedné pacientky nebyla radioterapie prsu indikována vzhledem k histologickému průkazu karcinomu *in situ* a u jedné pacientky po prs zachovávající operaci musela být pro masivní poradiační zánětlivou reakci radioterapie prsu ukončena a po dokončení radikální modifikované mastektomie následovala radioterapie jizvy.

Tab. 10. Chemoterapie

Typ	Počet nemocných (n = 119)
neoadjuvantní chemoterapie	5 (4,2 %)
adjuvantní chemoterapie	52 (43,7 %)

Tab. 11. Radioterapie

Lokalizace	Počet nemocných (n = 119)
Radioterapie pouze prsu (po prs zachovávající operaci)	24 (20,2 %)
Radioterapie prsu a axily (po prs zachovávající operaci)	6 (5 %)
Radioterapie pouze jizvy (po radikální modifikované mastektomii)	6 (5,0 %)
Radioterapie jizvy a axily současně (po radikální modifikované mastektomii)	11 (9,2%)
Radioterapie pouze axily (bez ohledu na provedený výkon na prsu)	9 (7,6%)
Radioterapie axily a supraklavikulárních uzlin	1 (0,8 %)
Celkem radioterapie axily (bez ohledu na provedený výkon na prsu)	27 (22,7 %)

7.7 Recidiva nádorového onemocnění

Lokální recidiva potvrzená histologicky byla zjištěna u osmi pacientek (6,7 %). Histologicky verifikovaná uzlinová recidiva byla prokázána u šesti nemocných (5,0 %), přičemž dvě z nich neměly při primární operaci pozitivní uzliny. U jedné bylo při exenteraci axily odebráno 14 uzlin a u druhé pro m. Paget 6 uzlin. U dosud žijících pacientek byla v různě dlouhé době od ukončení léčby karcinomu prsu prokázána v pěti případech (4,2 %) orgánová metastáza a ve dvou případech (1,7 %) byl diagnostikován karcinom v druhostranném prsu.

7.8 Komplikace

7.8.1 WEB syndrom

Symptomatologie WEB syndromu byla v hodnoceném souboru ($n = 119$) diagnostikována u pěti pacientek (4,2 %). U jedné vznikl s odstupem devíti let, což nepotvrzuje literární údaje o jeho vzniku pouze v průběhu či krátce po ukončení komplexní onkochirurgické léčby. V tabulce 12 je uvedeno srovnání četnosti výskytu různých parametrů, které mohou mít vztah k WEB syndromu. Je srovnáván jejich výskyt v souboru pacientek s WEB syndromem proti souboru pacientek, u kterých WEB syndrom nebyl diagnostikován.

Z uvedených výsledků vyplývá (tab. 12), že WEB syndrom se objevil u dvou nemocných (40 %), které po odstranění Redonova drénu měly v axile serom, který bylo třeba nejméně jednou punktovat. V souboru bez WEB syndromu byl serom zjištěn u 22,8 % nemocných, přičemž průměrná doba do odstranění Redonova drénu byla v obou skupinách srovnatelná. Žádná z pacientek s WEB syndromem neměla radioterapii axily a dvě pacientky měly radioterapii prsu (40 %), zatímco v souboru bez výskytu WEB syndromu byly pouze prs a/nebo jizva ozářeny u 28 (24,6%) nemocných a axila u 27 nemocných (23,7 %). U žádné z pacientek nebyla příčinou WEB syndromu uzlinová recidiva.

Všech pět pacientek s WEB syndromem bylo léčeno farmakoterapií. U tří pacientek syndrom zcela odezněl. U jedné pacientky, u které se rozvinul lymfedém horní

končetiny 2. stadia, byla následně zahájena CDT. U jedné nemocné přešel WEB syndrom do 1. stadia lymfedému. Pouze jedna nemocná podstoupila rehabilitaci pro vertebrogenní algický syndrom.

Tab. 12. Srovnání některých parametrů ve skupině nemocných s WEB syndromem se skupinou nemocných bez WEB syndromu

Sledované parametry	Soubor s výskytem WEB sy (n = 5)	Soubor pacientek bez WEB sy (n = 114)
Strana L/P	3/2	59/55
Počet lymf.uzlin odstraněných	9,4	9,8
Počet pacientek s pozit. lymf. uzlinami	1x (20,0%)	40x (35,1%)
Počet prs zachovávajících operací	2x (40,0%)	30x (26,3%)
Počet radik.modif.mastektomií	3x (60,0%)	84x (73,7%)
Redonův drén (dny)	3,8	3,9
Komplikace v ráně (hnisání, hematom, erysipel)	1x (20,0%)	22x (19,3%)
Serom v axile	2x (40,0%)	26x (22,8%)
Chemoterapie	2x (40,0%)	49x (43,0)
Radioterapie		
axily	0x	27x (23,7%)
pouze prsu/jizvy	2x (40,0%)	28x (24,6%)
Recidiva uzlinová	0x	2x (1,8%)
Lymfedém HK (bez ohledu na stadium)	2x (40,0%)	53x (46,5%)
Lymfedém axily	2x (40,0%)	18x (15,8%)
Lymfedém prsu	1x (20,0%)	9x (7,9%)
Lymfedém hrudníku	1x (20,0%)	9x (7,9%)
Lymfedém nadbříšku	0x	2x (1,8%)
Poruchy hybnosti v RK	2x (40,0%)	9x (7,9%)
Lymfoscintigrafie HK provedena	u 4 pacientek (80,0%) 3x 1. stadium LE HK 1x negativní	
Léčba lymfedému		
pouze CDT	0x	
pouze FA	4x (80,0%)	
kombinace FA + CDT	1x (20,0%)	
bez léčby	0x	
Stav k 30.3.2009	2x bez potíží 1x LE HK 1. stadia 1x LE HK 2. stadia + VAS 1x VAS	

HK – horní končetina, RK – ramenní kloub, VAS – vertebrogenní algický syndrom, PBS – postmastektomický bolestivý syndrom, CDT – komplexní dekongestivní terapie, FA – farmakoterapie, ChT – chemoterapie, RT – radioterapie, LE – lymfedém, LHT – lipohypertrofie, P – pravá strana, L – levá strana

7.8.2 Lymfedém horní končetiny

V případě metastatického postižení axilárních lymfatických uzlin byla na našem pracovišti na základě názorové shody s onkology manuální i přístrojová lymfodrenáž kontraindikována pro její jednoznačný vliv na zvýšení průtoku lymfy z periferie regionálními lymfatickými uzlinami. Mimo to byl akutní lymfedém přítomen ve chvíli, kdy řada pacientek zahajovala adjuvantní onkologickou léčbu, při které je souběžná léčba manuální či přístrojovou lymfodrenáží prakticky nemožná. Jedinou terapeutickou volbou tedy byla časně zahájená a dlouhodobá farmakoterapie. Pokud lymfedém i přes zavedenou farmakoterapii progredoval, byla do terapie přidána komprese (bandáž, návlek).

Pokud jsou v našem souboru pacientky, které měly pozitivní axilární lymfatické uzliny, a přesto prodělaly manuální či přístrojovou lymfodrenáž, pak tato léčba byla indikována na jiném pracovišti. Protože soubor není hodnocen z hlediska nádorových komplikací (uzlinový, resp. systémový relaps), a tedy u zemřelých neznáme příčinu úmrtí, není bohužel možné posoudit vliv manuální, resp. přístrojové lymfodrenáže na možnou progresi základního onemocnění při metastatickém postižení regionálních lymfatických uzlin. Protože ani v literatuře není tento vztah exaktně popsán a protože lymfedém není život ohrožující onemocnění, považujeme na našem pracovišti ve shodě s onkology uzlinové postižení nadále za kontraindikaci k lymfodrenáži.

7.8.2.1 Akutní lymfedém

Podrobnou analýzu výskytu akutního lymfedému a možných souvislostí uvádí tabulka 13. Do dvou měsíců po operaci se rozvinul otok stejnostranné horní končetiny u devíti pacientek. U osmi nemocných byla příčinou akutního lymfedému horní končetiny exenterace axily. Příčinou otoku u jedné nemocné byla trombóza axilární žíly (není zahrnuta v tabulce) potvrzená pozitivním sonografickým vyšetřením hlubokého žilního systému axily a horní končetiny s negativní lymfoscintigrafií.

Vznik lymfedému nebyl determinován stranově ani délkou ponechaného Redonova drénu. K akutnímu lymfedému měly větší tendenci nemocné po radikální modifikované mastektomii. Překvapivě naopak menší počet odstraněných lymfatických uzlin, menší počet metastaticky postižených uzlin a menší počet komplikací v ráně měl

větší tendenci ke vzniku akutního lymfedému horní končetiny. Lymfoscintigrafie horní končetiny byla provedena u šesti pacientek a u pěti z nich byla pozitivní.

Léčba akutního lymfedému byla zahájena ihned při jeho zjištění. Pouze na CDT docházela jedna pacientka, která v současné době nemá lymfedém. Pouze farmakoterapii měly tři pacientky, z nichž jedna je bez lymfedému, jedna má latentní formu (1. stadium) lymfedému a jedna má 2. stadium chronického lymfedému horní končetiny. Kombinaci CDT a farmakoterapie měly tři pacientky, z nichž dvě jsou bez lymfedému a u jedné přetrvává lymfedém 2. stadia. Bez jakékoli léčby byla jedna pacientka, u které lymfedém horní končetiny v průběhu doby spontánně zcela ustoupil.

Pacientka s žilní trombózou měla adekvátní terapii (warfarin) doplněnou dlouhodobou farmakoterapií (proteázy) a CDT. V současné době má otok horní končetiny 2. stadia (flebolymfedém). Vzhledem k tomu, že otok nebyl primárně způsoben poruchou lymfatické drenáže, je zahrnuta ve skupině bez lymfedému.

Souhrn k 30. 3. 2009:

- 5 pacientek je bez projevů lymfedému
- 1 pacientka má zcela minimální stranovou asymetrii (lipohypertrofie) bez retence
- 1 pacientka má 1. stadium lymfedému horní končetiny
- 1 pacientka má 2. stadium lymfedému horní končetiny
- 1 pacientka má flebolymfedém v důsledku žilní trombózy
- 6 pacientek nemá žádné bolesti
- 2 pacientky mají symptomatologii PBS, jejímž podkladem jsou ale vertebrogenní potíže

Tab. 13. Výskyt akutního lymfedému horní končetiny

Sledované parametry	Pacientky s akutním lymfedémem (n = 8)	Pacientky bez lymfedému (n = 62)
Strana L/P	5/3 (62,5 % / 37,5 %)	32/30 (51,6 % / 48,4 %)
Počet prs zachovávajících operací	1 (12,5 %)	16 (25,8 %)
Počet radikálních modif. mastektomií	7 (87,5 %)	46 (74,2 %)
Průměrný počet odstraněných lymfatických uzlin	9,2	10,0
Počet operovaných s pozit. lymfatickými uzlinami	2 (25,0 %)	23 (37,1 %)
Redonův drén (dny)	4,1	3,9
Komplikace v ráně (hematom, supurace, erysipel)	1 (12,5 %)	17 (27,4 %)
Serom	1 (12,5 %)	14 (22,6 %)
WEB syndrom	1 (12,5 %)	3 (4,8 %)
Lymfedém axily	3 (37,5 %)	4 (6,5 %)
Lymfedém prsu	0 (0 %)	2 (3,2 %)
Lymfedém hrudníku	0 (0 %)	2 (3,2 %)
Lymfedém nadbřišku	0 (0 %)	1 (1,6 %)
Poruchy hybnosti v RK	2 (25,0 %)	1 (1,6 %)
PBS	3 (37,5 %)	4 (6,5 %)
Lymfoscintigrafie HK provedena	u 5 nemocných (62,5 %) 1x negativní 3x 1. stadium 1x 2. stadium	u 26 nemocných (42,0 %) 14x negativní 9x 1. stadium 2x 2. stadium 1x 3. stadium
Léčba lymfedému:		Stav lymfedému HK k 30. 3. 2009
pouze CDT	1x (12,5 %)	1x bez LE + VAS
pouze FA	3x (37,5 %)	1x bez LE, 1x 1. stadium, 1x 2. stadium
kombinace (CDT + FA)	3x (37,5 %)	2x bez LE, 1x minimální non-pitting LHT+VAS
bez léčby	1x (12,5 %)	1x bez LE

HK – horní končetina, RK – ramenní kloub, VAS – vertebrogenní algický syndrom, PBS – postmastektomický bolestivý syndrom, CDT – komplexní dekongestivní terapie, FA – farmakoterapie, LE – lymfedém, LHT – lipohypertrofie, P – pravá strana, L – levá strana

7.8.2.2 Chronický lymfedém

Podrobnou analýzu výskytu chronického lymfedému horní končetiny a možných souvislostí uvádí tabulka 14. Déle než po dvou měsících od ukončené komplexní léčby karcinomu prsu se objevil lymfedém horní končetiny u 48 nemocných (3 měsíce až 3 roky). Jeho vznik nebyl determinován stranově, typem operace primárního nádoru, dobou ponechaného Redonova drénu ani počtem odstraněných nebo metastaticky postižených lymfatických uzlin. Pacientky s menším počtem komplikací v ráně měly větší tendenci ke vzniku chronického lymfedému horní končetiny.

Lymfoscintigrafie horní končetiny byla provedena v různém časovém odstupu od ukončené komplexní léčby karcinomu prsu u 36 pacientek (75 %).

Z tabulky 14 je zřejmé, že lymfedém axily, prsu, resp. hrudní stěny se významně častěji vyskytoval u pacientek s chronickým lymfedém horní končetiny oproti pacientkám, u kterých se lymfedém horní končetiny nevyskytl. Totéž platí i o výskytu postmastektomického bolestivého syndromu a přítomnosti poruchy hybnosti v oblasti ramene a horní končetiny.

Radioterapie axily výrazně zvyšovala riziko lymfedému horní končetiny a toto riziko se dále zvýšilo při kombinaci radioterapie axily a prsu po parciální mastektomii, resp. jizvy po radikální mastektomii.

Tab. 14. Výskyt chronického lymfedému horní končetiny v souvislosti s onkochirurgickou léčbou karcinomu prsu

Sledované parametry	Pacientky s chronickým lymfedémem (n = 48)	Pacientky bez lymfedému (n = 62)
Operovaná strana L/P	24/24 (50 % / 50 %)	32/30 (51,6 % / 48,4 %)
Počet prs zachovávajících operací	13 (27,1 %)	16 (25,8 %)
Počet radikálních modifikovaných mastektomií	35 (72,9 %)	46 (74,2 %)
Průměrný počet odstraněných lymfatických uzlin	9,4	10,0
Počet operovaných s pozitivními lymfatickými uzlinami	15 (31,25 %)	23 (37,1 %)
Redonův drén (dny)	3,8	3,9
Komplikace v ráně (hematom, supurace)	6 (12,5 %)	17 (27,4 %)
Serom	13 (27,1 %)	14 (22,6 %)
Radioterapie: bez radioterapie	19 (39,6 %)	37 (59,7 %)
pouze axily	6 (12,5 %)	3 (4,8 %)
axily + prsu/jizvy	13 (27,1 %)	4 (6,5 %)
pouze prsu/jizvy	10 (20,8 %)	18 (29,0 %)
Pouze chemoterapie	12 (25,0 %)	9 (14,5 %)
WEB syndrom	1 (2,1 %)	3 (4,8 %)
Lymfedém axily	13 (27,7 %)	4 (6,5 %)
Lymfedém prsu	8 (17 %)	2 (3,2 %)
Lymfedém hrudníku	8 (17 %)	2 (3,2 %)
Lymfedém nadbřišku	1 (2,1 %)	1 (1,6 %)
Poruchy hybnosti v RK	8 (16,7 %)	1 (1,6 %)
Aktivní jizva	1 (2,1 %)	2 (3,2 %)
PBS	14 (29,2 %)	4 (6,5 %)
Lymfedém 1. stadia	14 (29,2 %)	
Lymfedém 2. stadia	24 (50,0 %)	
Lymfedém 3. stadia	10 (20,8 %)	
Lymfedém 4. stadia	0 (0,0 %)	

HK – horní končetina, RK – ramenní kloub, VAS – vertebrogenní algický syndrom, PBS – postmastektomický bolestivý syndrom, CDT - komplexní dekongestivní terapie, FA – farmakoterapie, ChT – chemoterapie, RT – radioterapie, LE – lymfedém, LHT – lipohypertrofie, P – pravá strana, L – levá strana

7.8.2.2.1 Výskyt chronického lymfedému – 1. stadium (latentní lymfedém)

Podrobnou analýzu výskytu 1. stadia chronického lymfedému a možných souvislostí uvádí tabulka 15. V různě dlouhé době od ukončené komplexní terapie karcinomu prsu se jeho symptomatologie objevila u 14 nemocných, to znamená u 11,8 % pacientek z celého sledovaného souboru (n = 119), resp. u 29,2 % nemocných s lymfedémem bez ohledu na stadium lymfedému (n = 48). Přítomnost lymfedému nebyla determinována stranově, typem operace primárního nádoru, dobou ponechané drenáže ani počtem odstraněných nebo metasticky postižených lymfatických uzlin. Pacientky s menším počtem komplikací v ráně měly větší tendenci ke vzniku chronického lymfedému horní končetiny 1. stadia.

Lymfoscintigrafie horní končetiny byla provedena z důvodu diferenciálně diagnostických v různém časovém odstupu od ukončené komplexní léčby karcinomu prsu u 11 pacientek (78,6 %), z nichž u dvou byla negativní.

Z tabulky 15 je zřejmé, že nekončetinový lymfedém (axila, prs, hrudní stěna) se významně častěji vyskytoval u pacientek s 1. stadiem chronického lymfedému horní končetiny oproti pacientkám bez výskytu lymfedému.

Postmastektomický bolestivý syndrom se ve skupině nemocných s 1. stadiem lymfedému vyskytl u každé druhé pacientky (50 %). Ve skupině nemocných bez končetinového lymfedému se postmastektomický bolestivý syndrom vyskytl pouze u každé 15. nemocné (6,5 %).

Poruchy hybnosti v oblasti ramenního kloubu, resp. horní končetiny se v této skupině vyskytly významně častěji oproti skupině nemocných bez chronického lymfedému horní končetiny (28,6 % vs. 1,6 %).

Farmakoterapie byla zahájena ihned po potvrzení diagnózy klinickým a/nebo lymfoscintigrafickým vyšetřením. Žádná pacientka neměla jenom CDT. Kombinovanou terapii (farmakoterapie + CDT) mělo 5 pacientek (35,7%) a 8 pacientek (57,1%) mělo pouze farmakoterapii. U jedné pacientky, u které byla pro pozitivitu axilárních uzlin provedena radioterapie axily a u níž se symptomatologie latentního lymfedému a axily objevila až za tři roky po ukončené komplexní léčbě karcinomu prsu, symptomatologie latentního lymfedému ustoupila bez léčby.

Kritériem úspěšnosti farmakoterapie byl ústup symptomatologie latentního lymfedému, a to obvykle do jednoho měsíce. Pokud symptomatologie přetrvávala,

snižovala kvalitu života nemocné a byl vyloučen jiný původ obtíží (nejčastěji vertebrogenní obtíže a blokády v oblasti sternokostálního skloubení nebo aktivní jizva), byl přidán kompresivní návlek. Pokud i přes tuto léčbu symptomatologie přetrvávala, byla zahájena standardní CDT.

Důvodem tohoto terapeutického algoritmu je skutečnost, že jsme se již vícekrát setkali s rychlým přechodem 1. stadia lymfedému do vyšších stadií při nevhodně indikované CDT.

Souhrn k 30. 9. 2009:

- 10 pacientek je po léčbě bez potíží a bez projevů lymfedému
- 1 pacientka je bez potíží a bez lymfedému při trvalé farmakoterapii
- 1 pacientka je bez potíží a bez lymfedému při trvalé CDT + farmakoterapii
- 1 pacientka má i při farmakoterapii 1. stadium lymfedému, jinou léčbu však odmítá
- 1 pacientka se v průběhu sledování z 1. stadia zhoršila do 3. stadia lymfedému (non-pitting lipohypertrofie) pravděpodobně v souvislosti s recidivujícími atakami erysipelu při suspektní trombóze brachiální žíly
- 4 pacientky mají projevy postmastektomického bolestivého syndromu, jehož podkladem ve všech případech jsou vertebrogenní potíže a blokády žeber oblasti sternokostálního skloubení

Tab. 15. Výskyt chronického lymfedému – 1. stadium

Sledované parametry	Výskyt sledovaných parametrů (n = 14)	Pacientky bez lymfedému (n = 62)
Operovaná strana L/P	7/7 (50 % / 50 %)	32/30 (51,6 % / 48,4 %)
Počet prs zachovávaných operací	5 (35,7 %)	16 (25,8 %)
Počet radikálních modifikovaných mastektomií	9 (64,3 %)	46 (74,2 %)
Průměrný počet odstraněných lymfatických uzlin	8,8	10,0
Počet operovaných s pozit. lymfatickými uzlinami	6 (42,9 %)	23 (37,1 %)
Redonův drén (dny)	3,7	3,9
Komplikace v ráně (hematom, supurace)	1 (7,1 %)	17 (27,4 %)
Serom	5 (35,7 %)	14 (22,6 %)
Radioterapie: bez radioterapie	6 (42,9 %)	37 (59,7 %)
axily + prsu/jizvy	5 (35,7 %)	7 (11,3 %)
pouze prsu/jizvy	3 (21,4 %)	19 (30,6 %)
WEB syndrom	1 (7,1 %)	3 (4,8 %)
Lymfedém axily	4 (28,6 %)	4 (6,5 %)
Lymfedém prsu	3 (21,4 %)	2 (3,2 %)
Lymfedém hrudníku	2 (14,3 %)	2 (3,2 %)
Lymfedém nadbřišku	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)
Poruchy hybnosti v RK	4 (28,6 %)	1 (1,6 %)
Aktivní jiza	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
PBS	7 (50 %)	4 (6,5 %)
Lymfoscintigrafie HK provedena	u 11 nemocných (78,6 %): 2x negativní 5x 1. stadium 4x 2. stadium	u 26 nemocných (42,0 %): 14x negativní 9x 1. stadium 2x 2. stadium 1x 3. stadium
Léčba lymfedému: pouze CDT	0 (0,0 %)	Efekt léčby 7x bez potíží, 1x 1. stadium 4x bez potíží, 1x 3. stadium – non-pitting s LHT 1x bez potíží
pouze FA	8 (57,1 %)	
kombinace	5 (35,7 %)	
bez léčby	1 (7,1 %)	
Rehabilitace	6 (42,9 %)	
Stav lymfedému HK k 30. 3. 2009	10x (71,4 %) bez potíží 1x (7,1 %) bez potíží s trvalou FA 1x (7,1 %) bez potíží s trvalou CDT a FA 1x (7,1 %) 1. stadium při FA 1x (7,1 %) zhoršení (non-pitting lipohypertrofie) (recidivující erysipel + na DUS susp. trombóza brachiální žíly)	
Stav PBS k 30. 3. 2009	3x normalizace 4x přetrvává symptomatologie (příčiny: VAS, blokády žebor ve sternokostálním spojení)	

HK – horní končetina, RK – ramenní kloub, VAS – vertebrogenní algický syndrom, PBS – postmastektomický bolestivý syndrom, CDT – komplexní dekongestivní terapie, FA – farmakoterapie, LE – lymfedém, LHT – lipohypertrofie, P – pravá strana, L – levá strana, DUS – Dopplerova ultrasonografie

7.8.2.2.2 Výskyt chronického lymfedému – 2. stadium (reverzibilní lymfedém)

Podrobnou analýzu výskytu 2. stadia chronického lymfedému a možných souvislostí uvádí tabulka 16. V různě dlouhé době od ukončené komplexní terapie karcinomu prsu se jeho symptomatologie objevila u 24 nemocných, to znamená u 20,2 % pacientek z celého sledovaného souboru (n = 119), resp. u 50,0 % nemocných, u kterých se objevil lymfedémem bez ohledu na jeho stadium (n = 48). Přítomnost lymfedému nebyla významněji determinována stranově, typem operace primárního nádoru, dobou ponechaného Redonova drénu, výskytem seromu v axile ani počtem odstraněných lymfatických uzlin. Mírně vyšší výskyt u nemocných s metasticky postiženými lymfatickými uzlinami by mohl být vysvětlen vyšším počtem nemocných, které pro pozitivitu lymfatických axilárních uzlin podstoupily radioterapii axily. Pacientky s menším počtem komplikací v ráně měly větší tendenci ke vzniku chronického lymfedému horní končetiny 1. stadia.

Lymfoscintigrafie horní končetiny byla provedena z důvodů diferenciálně diagnostických v různém časovém odstupu od ukončené komplexní léčby karcinomu prsu u 18 pacientek (75,0 %), z nich u jedné byla negativní.

Z tabulky 16 je zřejmé, že podstatný vliv na rozvoj lymfedému mimo vlastní exenteraci axily měla radioterapie. Je zřejmý i vyšší výskyt lymfedému axily, prsu, hrudníku a nadbřišku v porovnání s pacientkami bez končetinového lymfedému. WEB syndrom se nevyskytl u žádné pacientky.

Postmastektomický bolestivý syndrom se ve skupině nemocných s 2. stadiem lymfedému vyskytl v 16,7 % případů oproti 6,5 % ve skupině nemocných bez chronického lymfedému horní končetiny.

Poruchy hybnosti v oblasti ramenního kloubu, resp. horní končetiny se v této skupině vyskytly významně častěji oproti skupině nemocných bez chronického lymfedému horní končetiny (8,3% vs. 1,6%).

Léčba byla zahájena v různém časovém odstupu od zjištění lymfedému pacientkou a obvykle po provedené lymfoscintigrafii. Pouze farmakoterapií bylo léčeno 14 pacientek (58,3 %). Z nich v současné době je osm bez projevů lymfedému a bez potíží, čtyři se zlepšily do 1. stadia (přetrvávající subklinická insuficience lymfatického systému byla – i opakovaně – potvrzena lymfoscintigraficky) a pouze u jedné přetrvává

2. stadium lymfedému. Tento způsob léčby (pouze farmakoterapie) byl indikován jednak pro metastatické postižení axilárních uzlin (čtyři pacientky), jednak pro nedostupnost CDT. V obou případech byl pacientkám navržen jako alternativní postup alespoň kompresivní návlek. Ne vždy však tento návrh pacientky akceptovaly vzhledem k jen mírné objemové asymetrii horní končetiny provázené pouze malými subjektivními obtížemi. V takovém případě zůstaly pouze na farmakoterapii.

U tří nemocných s negativními lymfatickými uzlinami byla léčba lymfedému zahájena CDT. Po několika procedurách se však nález na horní končetině natolik zhoršil, že CDT byla ukončena a pokračovala pouze farmakoterapie.

U dvou nemocných byla indikována CDT na jiném pracovišti i přes pozitivitu lymfatických uzlin.

U šesti pacientek (25 %) byla zahájena kombinovaná léčba, tj. CDT + farmakoterapie. Z nich dvě jsou bez lymfedému a bez potíží, u tří přetrvává 2. stadium lymfedému a u jedné přešel lymfedém do 3. stadia.

Z nejrůznějších důvodů byly dvě pacientky bez jakékoli léčby. U jedné z nich přetrvává lymfedém 2. stadia a u druhé se stav v průběhu doby zlepšil do 1. stadia lymfedému.

Souhrn k 30. 9. 2009:

- 11 pacientek je po léčbě bez potíží a bez projevů lymfedému
- 6 pacientek se zlepšilo z 2. do 1. stadia lymfedému
- 6 pacientek je beze změny, to znamená ve 2. stadiu lymfedému
- 1 pacientka se zhoršila do 3. stadia lymfedému s pitting lipohypertrofií
- 3 pacientky mají i po léčbě projevy postmastektomického bolestivého syndromu, z nichž pouze u jedné tento stav snižuje kvalitu života; příčinou ve všech těchto případech jsou přetrvávající vertebrogenní potíže a blokády žeber oblasti sternokostálního skloubení

Tab. 16. Výskyt chronického lymfedému – 2. stadium

Sledované parametry	Výskyt sledovaných parametrů (n = 24)	Pacientky bez lymfedému (n = 62)
Operovaná strana L/P	11/13 (45,8 % / 54,2 %)	32/30 (51,6 % / 48,4 %)
Počet prs zachovávajících operací	5 (20,8 %)	16 (25,8 %)
Počet radikálních modifikovaných mastektomií	19 (79,2 %)	46 (74,2 %)
Průměrný počet odstraněných lymfatických uzlin	9,0	10,0
Počet operovaných s pozit. lymfatickými uzlinami	6 (25,0 %)	23 (37,1 %)
Redonův drén (dny)	3,6	3,9
Komplikace v ráně (hematom, supurace)	3 (12,5 %)	17 (27,4 %)
Serom	6 (25,0 %)	14 (22,6 %)
Radioterapie: bez radioterapie	9 (37,5%)	37 (59,7%)
axily + prsu/jizvy	9 (37,5%)	7 (11,3%)
pouze prsu/jizvy	6 (25,0%)	19 (30,6%)
WEB syndrom	0 (0%)	3 (4,8%)
Lymfedém axily	7 (29,2%)	4 (6,5%)
Lymfedém prsu	3 (12,5%)	2 (3,2%)
Lymfedém hrudníku	2 (8,3%)	2 (3,2%)
Lymfedém nadbřišku	1 (4,2%)	1 (1,6%)
Poruchy hybnosti v RK + HK	2 (8,3%)	1 (1,6%)
Aktivní jiza	1 (4,2%)	2 (3,2%)
PBS	4 (16,7%)	4 (6,5%)
Lymfoscintigrafie HK provedena u 18 nemocných (75,0 %)	7x 1. stadium 8x 2. stadium 2x 3. stadium 1x negativní	celkem 26x (42,0 %). 14x negativní 9x 1. stadium 2x 2. stadium 1x 3. stadium
Léčba lymfedému:		Stav lymfedému na HK k 30. 3. 2009
pouze CDT	2 (8,3 %)	1x bez potíží, 1x zlepšeno do 1. st.
pouze FA	14 (58,3 %)	8x bez potíží, 4x zlepšeno do 1. st., 2x 2. st.
kombinace	6 (25,0 %)	2x bez potíží, 3x 2. st., 1x 3. st.
bez léčby	2 (8,3 %)	1x stejně + PBS, 1x 1. st. + PBS
Rehabilitace	6 (25,0 %)	
Stav PBS k 30. 3. 2009	1x normalizace 2x mírný (1x VAS) 1x závažný – snižující kvalitu života	

HK – horní končetina, RK – ramenní kloub, VAS – vertebrogenní algický syndrom, PBS – postmastektomický bolestivý syndrom, CDT – komplexní dekongestivní terapie, FA – farmakoterapie, LE – lymfedém, LHT – lipohypertrofie, P – pravá strana, L – levá strana

7.8.2.2.3 Výskyt chronického lymfedému – 3. stadium (ireverzibilní lymfedém)

Podrobnou analýzu výskytu 3. stadia chronického lymfedému a možných souvislostí uvádí tabulka 17. V různě dlouhé době od ukončené komplexní terapie karcinomu prsu se jeho symptomatologie objevila u 10 nemocných, to znamená u 8,4 % pacientek z celého sledovaného souboru (n = 119), resp. u 20,8 % nemocných, u kterých se objevil lymfedémem bez ohledu na jeho stadium (n = 48). Přítomnost lymfedému nebyla významněji determinována stranově, typem operace primárního nádoru, počtem odstraněných nebo pozitivních lymfatických uzlin, dobou ponechaného Redonova drénu, komplikacemi v ráně ani výskytem seromu v axile.

Významný je rozdíl ve výskytu nekončetinového lymfedému (axila, prs, hrudník) v této skupině (celkem 80,0 %) oproti skupině nemocných bez lymfedému horní končetiny (celkem 13,0 %). Stejně tomu tak je i ve výskytu poruch hybnosti v ramenním kloubu, resp. horní končetiny (20,0 % vs. 1,6 %), i u výskytu postmastektomického bolestivého syndromu (30,0 % vs. 6,5 %). WEB syndrom se nevyskytl u žádné pacientky.

Téměř pětinasobně vyšší četnost radioterapie axily v této skupině (50,0%) oproti skupině nemocných bez lymfedému (11,3%) ukazuje na významný podíl radioterapie v rozvoji 3. stadia lymfedému horní končetiny u sledovaných pacientek.

Lymfoscintigrafie horní končetiny byla provedena v různě dlouhém časovém odstupu od ukončené komplexní léčby karcinomu prsu u sedmi pacientek (70,0%), z nichž ani u jedné nebyla negativní.

Léčba byla zahájena v různém časovém odstupu od zjištění lymfedému pacientkou a obvykle po provedené lymfoscintigrafii. Pouze farmakoterapií byla léčena jedna pacientka (10,0%), která je v současné době bez lymfedému horní končetiny a bez potíží. Pouze CDT podstoupila jedna pacientka, u které lymfedém 3. stadia v současné době trvá v podobě non-pitting lipohypertrofie. U osmi pacientek (80,0%) byla zahájena kombinovaná léčba (CDT + farmakoterapie). Z nich dvě jsou bez lymfedému a bez potíží (u jedné z nich lymfedém téměř zcela ustoupil po reoperaci recidivy v axile pro uzlinovou recidivu a stav přetrvává pouze při farmakoterapii), u tří nemocných přetrvává 3. stadium s pitting lipohypertrofií a u tří přetrvává 3. stadium s non-pitting lipohypertrofií. Žádná z pacientek nebyla bez léčby.

Souhrn k 30. 9. 2009:

- 2 pacientky jsou po léčbě bez potíží a bez projevů lymfedému. Tato skutečnost je objektivizována i zlepšeným nálezem na lymfoscintigrafii. V současné době jsou bez terapie
- 1 pacientka je při trvalé farmakoterapii bez potíží a bez projevů lymfedému. Tato skutečnost je objektivizována i zlepšeným nálezem na lymfoscintigrafii. Pokud vysadí farmakoterapii, stav se zhorší
- 4 pacientky mají nadále 3. stadium lymfedému horní končetiny s non-pitting lipohypertrofií
- 3 pacientky mají nadále 3. stadium lymfedému horní končetiny s pitting lipohypertrofií;
- 1 pacientka má symptomatologii postmastektomického bolestivého syndromu s vertebrogenními obtížemi a s blokádou žeber v oblasti sternokostálního spojení
- 1 pacientka má výraznou poruchu hybnosti v rameni (vážne vzpažení), která jí však nesnižuje kvalitu života

Tab. 17. Výskyt chronického lymfedému – 3. stadium

Sledované parametry	Výskyt sledovaných parametrů (n = 10)	Pacientky bez LE (n = 62)
Operovaná strana L/P	6/4 (60,0 % / 40,0 %)	32/30 (51,6 % / 48,4 %)
Počet prs zachovávajících operací	3 (30,0 %)	16 (25,8 %)
Počet radikálních modifikovaných mastektomií	7 (70,0 %)	46 (74,2 %)
Průměrný počet odstraněných lymfatických uzlin	11,5	10,0
Počet operovaných s pozitivními lymfatickými uzlinami	3 (30,0 %)	23 (37,1 %)
Redonův drén (dny)	4,3	3,9
Komplikace v ráně (hematom, supurace, erysipel)	2 (20,0 %)	17 (27,4 %)
Serom	2 (20,0 %)	14 (22,6 %)
Radioterapie: bez radioterapie	4 (40,0 %)	37 (59,7 %)
axily + prs/jizva	5 (50,0 %)	7 (11,3 %)
pouze prs/jizva	1 (10,0 %)	19 (30,6 %)
WEB syndrom	0 (0,0 %)	3 (4,8 %)
Lymfedém axily	2 (20,0 %)	4 (6,5 %)
Lymfedém prsu	2 (20,0 %)	2 (3,2 %)
Lymfedém hrudníku	4 (40,0 %)	2 (3,2 %)
Lymfedém nadbřišku	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)
Poruchy hybnosti v RK	2 (20,0 %)	1 (1,6 %)
Aktivní jizva	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
PBS	3 (30,0 %)	4 (6,5 %)
Lymfoscintigrafie HK provedena u 7 nemocných (70,0 %)	1x 1. stadium 6x 3. stadium	celkem 26x (42,0 %) 14x negativní 9x 1. stadium 2x 2. stadium 1x 3. stadium
Léčba lymfedému:	Stav lymfedému na HK k 30. 3. 2009	
pouze CDT 1 (10,0 %)	1x 3. stadium + non-pitting LHT	
pouze FA 1 (10,0 %)	1x bez potíží	
kombinace (CDT+FA) 8 (80,0 %)	2x bez potíží, 3x 3. st. + pitting LHT, 3x 3. st. + non-pitting LHT	
bez léčby 0 (0,0 %)		
Rehabilitace	2 (20,0 %)	
Stav PBS k 30. 3. 2009	2x normalizace 1x VAS + SCS 1x porucha hybnosti v ramenním kloubu	

HK – horní končetina, RK – ramenní kloub, VAS – vertebrogenní algický syndrom, PBS – postmastektomický bolestivý syndrom, CDT – komplexní dekongestivní terapie, FA – farmakoterapie, LE – lymfedém, LHT – lipohypertrofie, SCS – sternokostální spojení, P – pravá strana, L – levá strana

7.8.3 Výskyt nekončetinového lymfedému

7.8.3.1 Lymfedém axily

Na dyskomfort až bolest nebo plnost v axile si stěžovalo v celém sledovaném souboru dvaceti nemocných. Klinické vyšetření vyloučilo volnou tekutinu v axile (serom) a u některých pacientek byla z diferenciálně diagnostických důvodů provedena i lymfoscintigrafie axily.

Lymfedém axily byl diagnostikován v celém hodnocném souboru (n = 119) u 20 nemocných (16,8 %). V souvislosti s akutním lymfedémem horní končetiny byl přítomen ve třech případech, u chronického lymfedému ve 13 případech a ve čtyřech případech nebyl přítomen lymfedém horní končetiny.

Léčba lymfedému axily u 16 nemocných byla prováděna v rámci léčby akutního nebo chronického lymfedému horní končetiny. Z nich pouze dvě pacientky si v současné době stěžují na pocit otoku v axile ve spojitosti se zátěží, který po vysazení zátěže spontánně ustoupí.

Léčba lymfedému axily u čtyř nemocných, které neměly lymfedém horní končetiny, spočívala výhradně ve farmakoterapii v délce 6 měsíců až 4 roky. Všechny pacientky jsou bez potíží.

7.8.3.2 Lymfedém prsu, hrudníku a nadbřišku

Tyto varianty nekončetinového lymfedému jsou probrány v tabulkách 14 až 17 a nevyžadují další podrobnou analýzu. Lymfedém prsu se v celém hodnocném souboru (n = 119) vyskytl v 10 případech, lymfedém hrudní stěny také v 10 případech a lymfedém nadbřišku u dvou nemocných.

Léčba lymfedému prsu po prs zachovávajících výkonech jen výjimečně vyžadovala po zklidnění kožního krytu po radioterapii manuální lymfodrenáž nebo speciální kompresi. Většina pacientek s lymfedémem prsu používala farmakoterapii (v některých případech i během radioterapie) a prakticky u všech z nich lymfedém prsu zcela ustoupil.

Léčba lymfedému hrudní stěny a nadbřišku si jen výjimečně vyžádala kompresi. U většiny pacientek symptomatologie lymfedému hrudní stěny a nadbřišku při léčbě

končetinového lymfedému zcela ustoupila. Pouze u jedné pacientky přetrvává prosáknutí epigastria, které pacientce snižuje kvalitu života.

7.8.4 Výskyt postmastektomického bolestivého syndromu

Na bolest v oblasti pletence pažního, horní končetiny nebo hrudníku si stěžovalo v celém hodnoceném souboru (n = 119) ve sledovaném období a s různým odstupem od ukončené komplexní léčby karcinomu prsu 21 pacientek (17,6 %). Z tabulky 18 je zřejmé, že v 17 případech byl PBS sdružen s lymfedémem horní končetiny potvrzeným klinicky nebo lymfoscintigraficky. U zbývajících čtyř nemocných byla příčinou izolovaná porucha pohybového aparátu.

Diferenciální diagnóza byla zaměřena na objasnění kauzální příčiny bolesti. V úvahu přicházely neurologické příčiny, porucha lymfatické drenáže (především latentní stadium končetinového nebo nekončetinového lymfedému nebo WEB syndrom) a/nebo příčiny vycházející z pohybového aparátu.

Léčba se odvíjela od výsledku diferenciální diagnózy. Pokud příčinou byla lymfatická insuficience, terapie spočívala ve farmakoterapii a CDT. Jako komprese sloužilo kompresivní tričko (body) vyrobené ze stejného materiálu jako kompresivní punčochy. Pokud příčinou postmastektomického bolestivého syndromu byly obtíže vycházející z pohybového aparátu (vertebrogení algický syndrom, blokády žeber v oblasti sternokostálního spojení, omartróza), byla zahájena adekvátní rehabilitace u fyzioterapeuta, který se specializuje na potíže u žen po operaci prsu.

Souhrn k 30. 9. 2009:

- I přes adekvátní terapii má 11 nemocných (9,2 %) symptomatologii PBS. U devíti z nich se vyskytuje v lehké formě, pacientky nevyžadují řešení svých obtíží nebo je dostačující udržovací fyzioterapie. Pacientky neužívají analgetika.
- U jedné nemocné je postmastektomický bolestivý syndrom ve formě, která zhoršuje kvalitu života. Pacientka však pro zhoršenou mobilitu nikdy nedocházela na rehabilitaci, nebyla jí provedena lymfoscintigrafie a nepoužívá farmakoterapii k eliminaci eventuálního latentního lymfedému. Příležitostnou bolest v ramenním kloubu odstraní bezzbytku paracetamol v obvyklé dávce.

- Jedna nemocná pro bolesti v oblasti lokte podstoupila operaci pro ulnární epikondylitidu, po které se bolestivý syndrom horní končetiny výrazně zhoršil.

Tab. 18. Výskyt postmastektomického bolestivého syndromu

	V celém souboru (n = 119)	Bez výskytu LE HK (n = 62)	V souboru s výskytem LE HK (n = 57)			
			Akutní LE	Chronický LE		
				1. st.	2. st.	3. st.
Před terapií	21 (17,6 %)	4 (6,5 %)	3 (5,3 %)	7 (12,3 %)	4 (7,0 %)	3 (5,3 %)
Po terapii přetrvává	11 (9,2 %)	2 (3,2 %)	2 (3,5 %)	3 (5,3%)	3 (5,3 %)	1 (1,8 %)

LE – lymfedém, HK – horní končetina

7.8.5 Poruchy hybnosti v ramenním kloubu a horní končetině

Porucha hybnosti v ramenním kloubu a horní končetině se v hodnoceném souboru vyskytla v 18 případech. Z údajů v tabulce 19 vyplývá, že osm případů poruch hybnosti spadá na vrub pacientek s výskytem akutního lymfedému, tedy do časného pooperačního období. Dalších devět pacientek mělo poruchu hybnosti zároveň s výskytem chronického lymfedému. Pouze jedna pacientka měla poruchu hybnosti bez souvislosti s lymfedémem. Po léčbě lymfedému a/nebo rehabilitaci pohybového aparátu přetrvává porucha hybnosti u tří pacientek a u dvou z nich zároveň přetrvává významný postmastektomický bolestivý syndrom, který zhoršuje kvalitu jejich života.

Tab. 19. Výskyt poruch hybnosti v pletenci pažním

	V celém souboru (n = 119)	Bez výskytu LE HK (n = 63)	V souboru s výskytem LE HK (n = 57)			
			Akutní LE	Chronický LE		
				1. st.	2. st.	3. st.
Před terapií	18 (15,1 %)	1 (1,6 %)	8 (14,0 %)	4 (7,0 %)	2 (3,5 %)	3 (5,3 %)
Po terapii přetrvává	3 (2,5 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)

LE – lymfedém, HK – horní končetina

8. Závěry a diskuse

V hodnoceném souboru je zařazeno 119 pacientek, které byly operovány v období od ledna 1998 do ledna 2002 na Chirurgické klinice 2. LF UK ve FN v Motole pro karcinom prsu, které žijí a od kterých máme k 30. 3. 2009 kompletní dokumentaci.

Prokázali jsme, že **radioterapie axily** v našem souboru (viz tab. 14) výrazně zvyšuje riziko lymfedému horní končetiny a méně se podílí na rozvoji nekončetinového lymfedému, zatímco **izolovaná radioterapie prsu, resp. jizvy po mastektomii** zvyšují riziko především lymfedému prsu po parciální mastektomii, resp. lymfedému hrudní stěny po radikální modifikované mastektomii. **Kombinovaná radioterapie axily a prsu** zvyšuje riziko chronického lymfedému horní končetiny oproti izolované radioterapii axily.

Chemoterapie neměla v našem souboru na rozvoj akutního lymfedému významný vliv. Tuto skutečnost dokládá mimo jiné fakt, že i přes léčbu chemoterapií bez radioterapie (tři pacientky) akutní lymfedém při farmakoterapii ustoupil a v dalším průběhu sledování lymfedém nerecidivoval. U jedné pacientky, která prodělala radioterapii axily v kombinaci s chemoterapií, následoval přechod akutního lymfedému do 2. stadia chronického lymfedému. Ze čtyř pacientek, které později neprodělaly radioterapii axily ani chemoterapii, u dvou pacientek akutní lymfedém zcela ustoupil a u dvou nemocných přešel do chronického stadia. Na druhé straně ve skupině pacientek s chronickým lymfedém byla častěji indikována chemoterapie (25 %) oproti skupině bez lymfedému (14,3 %). Tato skutečnost naznačuje, že u pacientek našeho souboru se chemoterapie negativně podílela na rozvoji chronického lymfedému.

Základem úspěšnosti léčby nenádorových komplikací komplexní léčby karcinomu prsu je diferenciální diagnostika a určení příčin jednotlivých symptomů. Na základě našich zkušeností s diagnostikou i léčbou nemocných s těmito nenádorovými komplikacemi navrhujeme algoritmus stanovení diagnózy, terapie a monitorace lymfedému, které jsou uvedeny v tabulkách 4 a 20 (101).

Zásadním přínosem pro prevenci nenádorových komplikací chirurgické léčby karcinomu prsu, resp. axilární lymfadenektomie je zavedení disekce

sentinelové uzliny. Její využití může snížit výskyt sekundárního lymfedému paže až 10krát. Na naší klinice disekci sentinelové uzliny v současné době v indikovaných případech standardně používáme.

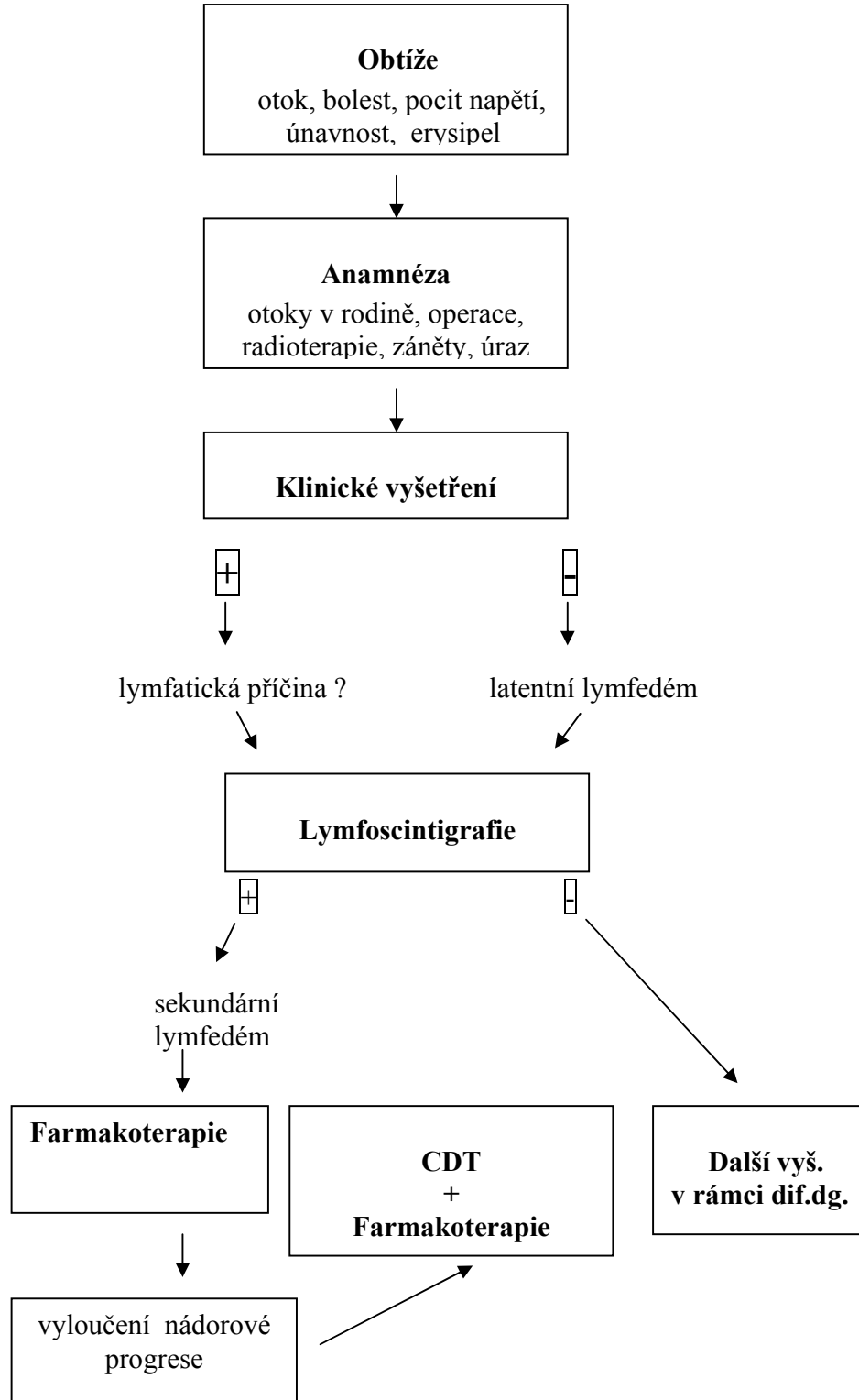
WEB syndrom, jak ukazují výsledky, je možno očekávat častěji při výskytu seromu v axile, jako prvního projevu selhávající lymfatické drenáže horní končetiny (nedostatečný průtok axilárními lymfatickými kmeny po exenteraci axily), a po radioterapii prsu, která v důsledku poradiační zánětlivé reakce měkkých tkání zvýší nároky na průtok exenterací axily poškozeným lymfatickým řečištěm (tzv. zvýšené lymfatické břemeno). Tuto skutečnost by podporovalo i zjištění, že ve skupině pacientek s WEB syndromem se v následné době výrazně častěji vyskytl lymfedém axily, prsu, resp. hrudníku oproti skupině bez WEB syndromu.

Zcela v souladu s etiopatogenezí WEB syndromu byl ve skupině s jeho výskytem zjištěn významně vyšší výskyt omezení hybnosti v ramenním kloubu oproti skupině bez WEB syndromu (40 % vs. 7,9 %).

Lymfoscintigrafie horní končetiny byla provedena u čtyř z celkového počtu pěti pacientek s WEB syndromem. U tří z nich se potvrdila porucha lymfatické drenáže horní končetiny a u jedné byla negativní. Je tedy zřejmé, že využití lymfoscintigrafie horní končetiny u WEB syndromu pomůže nejen k jeho diagnostice, resp. k potvrzení klinické symptomatologie, nýbrž také odhalí již probíhající poruchu lymfatické drenáže měkkých tkání horní končetiny.

Chronický lymfedém bez ohledu na stadium se objevil v různě dlouhé době od ukončené komplexní léčby karcinomu prsu u 48 léčených (40,0 %). Mezi nimi je zahrnuto i 14 pacientek s latentním lymfedémem horní končetiny (tedy bez objektivně přítomného otoku). Ve většině odborných publikací však procento výskytu latentního stadia lymfedému horní končetiny není zahrnuto, neboť se vychází pouze z klinického hodnocení, tedy objemové (resp. obvodové) asymetrie horních končetin. I když má latentní stadium poměrně dobře identifikovatelné subjektivní obtíže, jeho objektivizace je možná pouze lymfoscintigraficky.

Tab. 20. Algoritmus stanovení diagnózy sekundárního lymfedému po komplexní léčbě karcinomu prsu



Pokud srovnáváme takovým způsobem náš soubor nemocných s údaji ve světové literatuře, bylo by správné srovnávat pouze výskyt chronického končetinového lymfedému 2.–4. stadia. Tedy započítat pouze ty nemocné s výskytem akutního a latentního lymfedému, u kterých lymfedém přešel do 2.–4 stadia. V takovém případě se chronický lymfedém horní končetiny v našem souboru vyskytl u 41 nemocných (34,5 %). Čtvrté stadium nebylo v našem souboru zastiženo.

Pokud srovnáváme náš soubor nemocných s údaji ve světové literatuře, bylo by správné srovnávat pouze výskyt chronického končetinového lymfedému 2.–4. stadia. Tedy nezapočítávat výskyt latentního stadia a naopak přičíst nemocné, u kterých akutní lymfedém přešel do chronického. V takovém případě jsme chronický lymfedém horní končetiny diagnostikovali u 37 nemocných (31,1 %). 4. stadium nebylo v našem souboru zastiženo.

Lymfoscintigrafie horních končetin byla provedena v rámci diferenciální diagnostiky u 67 pacientek (59,3 %), z toho ve čtyřech případech byl klinický nález jednoznačný ve smyslu lymfedému a lymfoscintigrafie byla negativní. To znamená, že v **6 % byla lymfoscintigrafie falešně negativní**. Naopak ve skupině bez projevu jakéhokoli stadia lymfedému horní končetiny byla lymfoscintigrafie ve 12 případech pozitivní (tj. 17,9 % ze 67 vyšetřených pacientek). Je tedy zřejmé, že existuje jakési „**lymfoscintigrafické stadium lymfedému**“, které nemá žádné subjektivní ani objektivní příznaky. To znamená, že porucha lymfatické drenáže je již lymfoscintigraficky identifikovatelná, ale transportní kapacita lymfatického systému je ještě dostačující na to, aby se projevila jakoukoli symptologií.

Léčba lymfedému horní končetiny byla založena na využití všech terapeutických modalit. Pouze farmakoterapie byla použita ve 26 případech (46,4 %), a to především u akutního lymfedému a v 1. a 2. stadiu lymfedému chronického. Pouze CDT byla využita ve čtyřech případech (7,1 %) zatímco kombinace CDT a farmakoterapie byla použita ve 22 případech (39,3 %). Bez jakékoli terapie byly čtyři pacientky (7,1 %). Je zřejmé, že v prezentovaném souboru je z hlediska komplexnosti kladen důraz nejen na CDT, nýbrž i na farmakoterapii.

Tento postup, který je do značné míry odlišný od údajů ve světové literatuře (důraz je kladen především na CDT), je vysvětlitelný z několika důvodů:

- Pacientky operované na naší klinice opakovaně kontrolujeme nejen po operaci, ale i po skončené adjuvantní onkologické léčbě, proto jsme schopni diagnostikovat již časná stadia lymfedému (1. a 2. stadium) a zahájit včasnou farmakoterapii.
- Za léčbu první volby považujeme farmakoterapii:
 - u pacientek s výskytem lymfedému bezprostředně po operaci, kdy neznáme definitivní histologické vyšetření lymfatických uzlin,
 - v případě metastatického postižení lymfatických uzlin,
 - jestliže při lymfedému pacientka prodělává adjuvantní onkologickou léčbu,
 - v latentním stadiu lymfedému,
 - při nedostupnosti CDT,
 - při odmítnutí CDT pacientkou,
 - při obecných kontraindikacích CDT.
- Analýza souboru potvrdila naše dlouholeté empirické zkušenosti s dobrou efektivitou farmakoterapie u 1. a 2. stadia lymfedému. Jako monoterapie byla použita ve 26 případech a po různě dlouhé terapii je 17 pacientek bez projevů lymfedému, včetně latentního stadia.
- Při léčbě vyšších stadií lymfedému zahajujeme komplexní léčbu lymfedému farmakoterapií, abychom překryli období, než se pacientka dostane k CDT (to může trvat i několik měsíců).

Úspěšnost léčby lymfedému horní končetiny byla vysoká. Normalizace stavu, to znamená bez subjektivních potíží a bez objektivně prokazatelného otoku, bylo dosaženo u 30 nemocných (53,6 %). Zlepšeno (posun z vyššího do nižšího stadia) bylo osm nemocných (14,3 %). Bez zlepšení, ale i bez progresu bylo 16 nemocných (28,6 %) a zhoršeny byly dvě nemocné (3,6 %). Z původních 56 nemocných s lymfedémem pouze 24 nemocných má k 30. 3. 2009 klinické známky lymfedému. **I toto číslo (20,2 % ze 119) však představuje každou pátou nemocnou léčenou pro karcinom prsu!**

Dalším důležitým ukazatelem úspěšnosti léčby lymfedému je stabilizace stadia lymfedému, resp. zabránění přechodu lymfedému z nižšího stadia do vyššího. V našem souboru došlo ke zhoršení stadia lymfedému u dvou pacientek. U jedné byl důvodem

recidivující erysipel lymfedémem postižené horní končetiny a suspektní trombóza brachiální žíly. U druhé se lymfedém horní končetiny a axily (2. stadium), potvrzený lymfoscintigraficky, objevil dva roky po radikální modifikované mastektomii s exenterací axily s následnou chemoterapií bez radioterapie. Lymfedém se objevil ale až po korekční operaci měkkých tkání axily, bez dalšího zákroku na lymfatických uzlinách. I přes terapii (trvale CDT a krátce farmakoterapie) přetrvává 3. stadium lymfedému horní končetiny ve smyslu mírné lipohypertrofie s pittingem.

Z hlediska léčby lymfedému je třeba zdůraznit výskyt retence lymfy v měkkých tkáních, tzv. **pitting lymfedém, často doprovázený lipohypertrofií**. Kromě objemové asymetrie v důsledku lipohypertrofie je pitting lymfedém provázen výraznou váhovou asymetrií, bolestí nebo pocitem napětí, často i s atakami zánětů kůže. V našem souboru i přes komplexní léčbu jsou čtyři takové pacientky.

U nich musí pokračovat intenzivní komplexní léčba lymfedému trvale. Jako alternativa přichází v úvahu indikace k některému z mikrochirurgických výkonů (lymfatiko- nebo lymfonodo-venózní anastomóza, lymfolymfatická anastomóza nebo lymfo-veno-lymfatické bypassy.) Protože se však tento způsob léčby provádí jen na několika pracovištích ve světě a dlouhodobé výsledky nejsou jednoznačné, zůstává indikace k takovému výkonu pouze v úrovni teoretické.

Naproti tomu je v našem souboru šest pacientek s non-pitting lymfedémem, tedy čistou lipohypertrofií. U nich je základem léčby dokonalá komprese (obvykle návlek) doplněná domácím použitím přístroje k lymfodrenáži. Alternativou je u těchto pacientek liposukce, kterou již čtyři roky na naší klinice provádíme. Žádná z pacientek tuto možnost nevyužila, neboť u většiny z nich je objemová asymetrie malá a pacientkám nesnižuje kvalitu života ani není zdrojem sekundárních poruch v oblasti pohybového aparátu.

Předpokladem **léčby nekončetinového lymfedému** je jeho správná diagnostika. Indikace k léčbě vyžaduje několik poznámek:

- Pečlivým klinickým vyšetřením, v případě diferenciatně diagnostické nejistoty doplněným lymfoscintigrafií, lze prokázat spolehlivě nekončetinový lymfedém.
- Zcela zásadní je pečlivé vysvětlení podstaty otoku pacientce, neboť ta nejčastěji upozorňuje na asymetrii ve strachu z progresu nádorového onemocnění.

- Podstatná část pacientek po objasnění příčiny otoku a se zdůrazněním benignity celého problému léčbu nevyžaduje.
- Stejně jako u latentního stadia končetinového lymfedému stojí v popředí subjektivních obtíží pacientek s nekončetinovým lymfedémem dyskomfort až bolest, tíha a napětí v postižené oblasti. Tato symptomatologie může imitovat i jiné choroby, jejichž příznakem je bolest na hrudi nebo v nadbřišku či v podžebří.
- Lymfedém prsu je zdrojem nejen výrazných subjektivních obtíží, ale i recidivujícího erysipelu a rizika fibrotické přestavby.
- V léčbě nekončetinového lymfedému je možno uplatnit všechny terapeutické modalitby léčby lymfedému.
- Léčba lymfedému prsu je nezbytná a měla by jí předcházet lymfoscintigrafie k identifikaci zachované funkční drenáže (parasternálními lymfatickými uzlinami nebo do kontralaterální axily).
- Uvažovat o léčbě lymfedému hrudní stěny by se mělo ve chvíli, kdy je váhová a objemová asymetrie zdrojem výrazného dyskomfortu zejména na končetinově dominantní straně. Důsledkem narušení pohybových stereotypů pak může být porucha statiky a dynamiky páteře s následným rozvojem vertebrogenních obtíží.
- Léčba lymfedému nadbřišku mívá především estetické důvody.
- U velké části pacientek je plně dostačující pohovor s vysvětlením benigní povahy procesu.

Vzhledem k výskytu lymfedému axily ve spojitosti s akutním lymfedémem horní končetiny v 37,5 % případů je zřejmé, že v jeho etiologii hraje významnou roli samotná exenterace axily. Tuto skutečnost podporuje i fakt, že ve skupině pacientek s chronickým lymfedémem horní končetiny se objevil v devíti případech bez souvislosti s radioterapií, sedmkrát byla provedena radioterapie axily a čtyřikrát radioterapie samotného prsu, která by axilární lymfatika neměla poškodit.

Postmastektomický bolestivý syndrom a poruchy hybnosti v ramenním kloubu a horní končetině jsou v prezentovaném souboru ve vysokém procentu případů vázány na časná stadia chronického lymfedému horní končetiny (1. a 2. stadium) a/nebo na nepoznaný nekončetinový lymfedém. Svou roli může sehrát i nerozpoznaný WEB syndrom. Bolesti mohou vycházet i z následných řetězcích se poruch v oblasti

pohybového aparátu, jejichž příčina je v samotné operaci a pooperačním antalgickém postavení horní končetiny, resp. pletence pažního s následnou svalovou dysbalancí, v chronických poradiačních změnách měkkých tkání včetně aktivní jizvy. To vše vede v konečném důsledku ke změně stereotypu dýchání, poruchám dynamiky i statiky páteře zejména v oblasti C/Th přechodu a k blokadě žeber v oblasti sternokostálního skloubení. Časnou diagnostikou a následnou komplexní léčbou těchto poruch lze prakticky PBS i poruchy hybnosti zcela eliminovat a/nebo alespoň minimalizovat do té míry, že nesnižují kvalitu života nemocných.

Toto tvrzení je v rozporu s prací Junga a kol. (46), který na základě zhodnocení 21 studií stanovil prevalenci neuropatických bolestí souvisejících s chirurgickou léčbou karcinomu prsu:

- interkostobrachiální neuralgie v 16–39 % bez ohledu na typ chirurgického výkonu,
- interkostobrachiální neuralgie po prs zachovávajících operacích ve 14–61 %,
- neuromová bolest ve 23–49 %,
- fantomové bolesti ve 3–44 %.

Na základě našich vlastních zkušeností po vyšetření mnoha set žen, které navštívily naši mamologickou ambulanci pro nejrůznější obtíže související s komplexní léčbou karcinomu prsu a které byly léčeny pro karcinom prsu na jiných pracovištích, nemůžeme tato čísla potvrdit. Podle našeho názoru je ve většině případů zdrojem bolesti či „neurologických senzací“ konkrétní příčina vycházející z nepoznaného (latentního) lymfedému horní končetiny, axily nebo hrudní stěny, nedagnostikovaný WEB syndrom, cervikobrachiální syndrom, vertebrogenní obtíže, bolest vycházející z oblasti sternokostálního skloubení nebo aktivní jizva.

Nízký výskyt chronické bolesti v oblasti operovaného prsu, resp. jizvy na hrudníku po radikální modifikované mastektomii v našem souboru je možno vysvětlit pouze časnou léčbou všech stadií lymfedému horní končetiny a nekončetinového lymfedému, WEB syndromu a správně vedenou rehabilitací při výskytu vertebrogenních obtíží a blokad žeber v oblasti sternokostálního skloubení a aktivní jizvy.

V našem souboru byl tzv. postmastektomický bolestivý syndrom diagnostikován u 21 nemocných a u 11 z nich byl adekvátní léčbou zcela eliminován. U devíti

nemocných přetrvává v mírné podobě, která nevyžaduje žádnou specifickou analgetickou terapii. Pouze u dvou nemocných, zejména ale v kombinaci s omezením hybnosti v ramenním kloubu, snižuje kvalitu života. Význam váhové asymetrie v oblasti horních končetin a hrudníku je možno potvrdit i naším zjištěním, že u pacientek (z jiných pracovišť), kterým jsme pro non-pitting lipohypertrofii horní končetiny při chronickém lymfedému provedli liposukci, a tím prakticky ve všech případech dosáhli stranové symetrie horních končetin, během tří měsíců po liposukci ustoupily bolesti v ramenním kloubu a bolesti vertebrogenního původu.

Je tedy namístě otázka, zda postmastektomický bolestivý syndrom skutečně existuje, nebo je jen výsledkem nedostatečné dlouhodobé péče o pacientky s nenádorovými komplikacemi komplexní léčby karcinomu prsu, které – nejsou-li léčeny – přecházejí do chronického stadia s následnými řetězcími se poruchami včetně chronické bolesti. Pokud se nepodaří zajistit adekvátní léčbu včas, je návrat k plné a bezbolestné funkci pohybového aparátu obtížný a často spíše nemožný (viz obr. 41, 42).

Dispenzarizace pacientek onkologem je samozřejmým požadavkem. V rámci sledování stavu základní nádorové choroby obvykle však nezbyvá dost času na posouzení nenádorových komplikací komplexní léčby. Dlouhodobá dispenzarizace chirurgem je spíše výjimečná. Časná stadia lymfedému tak ve většině případů uniknou pozornosti a na potřebu léčby lymfedému vyššího stadia obvykle upozorní až sama pacientka.

Česká republika se svou sítí lymfologických pracovišť, možností lymfoscintigrafického vyšetření končetinového i nekončetinového lymfedému i systémem edukace odborné, ale i laické veřejnosti se bezesporu řadí mezi nejlépe propacované národní systémy v komplexní péči o pacienty s lymfedémem (30, 97), přesto je na tomto poli třeba odvést ještě velký kus práce. A to zejména proto, že výskyt karcinomu prsu trvale stoupá.



Obr. 41. Porucha hybnosti v levém ramenním kloubu a její vliv na dynamiku páteře



Obr. 42. Porucha dynamiky páteře v důsledku významné váhové asymetrie horních končetin i obou polovin hrudníku v důsledku lymfedému

Seznam použitých zkratk

CDT	komplexní dekongestivní terapie (complex decongestive therapy)
DCIS	duktální karcinom <i>in situ</i>
DUS	duplexní ultrasonografie
G	nádorový grade
GALT	střevní lymfatická tkáň (gut associated lymphoid tissue)
HER2/neu	receptor pro lidský epidermální růstový faktor
IL-8	interleukin 8
LYVE-1	receptor lymfatických endotelií (lymphatic vessel endothelial receptor 1)
MALT	slizniční lymfatická tkáň (mucosa associated lymphoid tissue)
PBS	postmastektomický bolestivý syndrom
Prox-1	transkripční faktor
SLN	sentinelová lymfatická uzlina (sentinel lymphnode)
SND	disekce sentinelové uzliny (sentinel node dissection)
T	velikost nádoru (dle klasifikace TNM)
^{99m} Tc	radionuklid (diagnostické radiofarmakum)
TGF-β	transformující růstový faktor (transforming growth factor-β)
VAS	vertebrogení algický syndrom
VEGF	angiogenetický růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	receptor pro angiogenetický růstový faktor VEGF
WEB syndrom	z angl. pruh, popruh, lamela

Seznam tabulek

- Tab. 1.** Hlavní klinické známky lymfedému
- Tab. 2.** Diferenciální diagnostika otoků z příčin lokálních
- Tab. 3.** Diferenciální diagnostika otoků z příčin systémových
- Tab. 4.** Algoritmus terapie a monitorace lymfedému
- Tab. 5.** Sledovaná data
- Tab. 6.** Velikost nádoru
- Tab. 7.** Histopatologický typ karcinomu
- Tab. 8.** Nádorový grade
- Tab. 9.** Pooperační komplikace
- Tab. 10.** Chemoterapie
- Tab. 11.** Radioterapie
- Tab. 12.** Srovnání některých parametrů ve skupině nemocných s WEB syndromem se skupinou nemocných bez WEB syndromu
- Tab. 13.** Výskyt akutního lymfedému horní končetiny
- Tab. 14.** Výskyt chronického lymfedému horní končetiny v souvislosti s onkochirurgickou léčbou karcinomu prsu
- Tab. 15.** Výskyt chronického lymfedému – 1. stadium
- Tab. 16.** Výskyt chronického lymfedému – 2. stadium
- Tab. 17.** Výskyt chronického lymfedému – 3. stadium
- Tab. 18.** Výskyt postmastektomického bolestivého syndromu
- Tab. 19.** Výskyt poruch hybnosti v pletenci pažním
- Tab. 20.** Algoritmus stanovení diagnózy sekundárního lymfedému po komplexní léčbě karcinomu prsu

Seznam obrázků

- Obr. 1.** Lymfa v axile unikající při lymfadenektomii
- Obr. 2.** Řez iniciální lymfatickou cévou (schéma)
- Obr. 3.** Lymfatická uzlina s aferentní lymfatickou cévou – peroperační lymfografie patentní modří
- Obr. 4.** Řez lymfatickou uzlinou (upraveno podle M. Földi, 2003)
- Obr. 5.** Řetězení lymfatických uzlin (upraveno podle M. Földi, 2003)
- Obr. 6.** Lymfatická drenáž prsu
- Obr. 7.** Schéma lymfatické drenáže horní končetiny, hrudní a břišní stěny (prof. MUDr. O. Eliška, DrSc.)
- Obr. 8.** Drenáž mezibuněčného prostoru (upraveno podle M. Földi, 2003)
- Obr. 9.** Vřetenovitý řez při radikální modifikované mastektomii – gama-sondou je identifikována sentinelová uzlina bez preperace v axile
- Obr. 10.** Radikální modifikovaná mastektomie s exenterací axily vlevo
- Obr. 11.** Parciální mastektomie horního zevního kvadrantu vlevo s exenterací axily z jednoho řezu
- Obr. 12.** Exenterace axily vlevo
- Obr. 13.** Sentinelová uzlina obarvená patentní modří
- Obr. 14.** Mapování sentinelové uzliny (SLN) pomocí radiofarmaka – předoperační lymfoscintigrafie: lymfatická céva je znázorněna mezi místem aplikace radiofarmaka a SLN
- Obr. 15.** Mapování sentinelové uzliny (SLN) pomocí radiofarmaka – peroperační identifikace SLN pomocí ruční gama-sondy
- Obr. 16.** Sentinelová uzlina zcela prostoupena metastatickým procesem s chabým zbarvením patentní modří
- Obr. 17.** Etiopatogeneze sekundárního lymfedému
- Obr. 18.** Akutní pooperační lymfedém prsu po konzervativním chirurgickém výkonu před zahájením radioterapie
- Obr. 19.** Akutní lymfedém prsu po konzervativním chirurgickém výkonu po ukončené radioterapii

- Obr. 20.** Chronický lymfedém pravé horní končetiny vzniklý po komplexní terapii karcinomu prsu (stav po plastické operaci pravého prsu)
- Obr. 21.** Maligní lymfedém
- Obr. 22.** Reverzibilní lymfedém levé horní končetiny (2. stadium) s otokem měkkých tkání dorza ruky a prstů
- Obr. 23.** Ireverzibilní lymfedém celé levé horní končetiny (3. stadium)
- Obr. 24.** Elefantiáza pravé horní končetiny (4. stadium)
- Obr. 25.** Stewartův-Trevesův syndrom (lymfangiosarkom)
- Obr. 26.** Akutní pooperační lymfedém oblasti rány po mastektomii komplikovaný erysipelem
- Obr. 27.** Verrucosis lymphostatica u chronického lymfedému levé dolní končetiny
- Obr. 28a.** WEB syndrom v axile – pruh v podkoží probíhající axilou směrem na paži
- Obr. 28b.** WEB syndrom stěny hrudní a hypochondria – pruh probíhající z hrudníku do hypochondria
- Obr. 29.** Mondorova choroba – pruh probíhající z hrudníku do hypochondria
- Obr. 30.** Výsledek lymfoscintigrafie u pacientky s WEB syndromem dokládající „dermal backflow“ axily s rozšířenou lymfatickou cévou v proximální polovině paže (z archivu MUDr. Hany Křížové, Klinika nukleární medicíny 2. LF UK)
- Obr. 31.** Těžká fibróza měkkých tkání horní končetiny, která se prudce rozvinula po zahájení podávání chemoterapie v terénu pouze mírného lymfedému
- Obr. 32.** Pacientka po parciální mastektomii a radioterapií levého prsu, který je postižen lymfedémem, vtaženou jizvou a ztrátou dynamiky měkkých tkání
- Obr. 33.** Aktivní jizva v oblasti jizvy po levostranné mastektomii se ztrátou posunlivosti měkkých tkání hrudní stěny a axily
- Obr. 34.** Lymfedém pravého prsu po komplexní léčbě karcinomu prsu
- Obr. 35.** Lymfedém pravé horní končetiny a pravé poloviny stěhy hrudní včetně axily zasahující až do hypochondria
- Obr. 36.** Lymfedém levé axily
- Obr. 37.** Lymfedém v oblasti pravé lopatky a pravé poloviny hrudníku
- Obr. 38.** Lymfedém epigastria

Obr. 39. Lymfoscintigrafie horních končetin a axil (z archivu MUDr. Hany Křížové, Klinika nukleární medicíny 2. LF UK)

Obr. 40. Lymfoscintigrafie pravého prsu po parciální mastektomii. Radiofarmakum městná v oblasti prsu a je drénováno především do druhostranné axily (z archivu MUDr. Hany Křížové, Klinika nukleární medicíny 2. LF UK)

Obr. 41. Porucha hybnosti v levém ramenním kloubu a její vliv na dynamiku páteře

Obr. 42. Porucha dynamiky páteře v důsledku významné váhové asymetrie horních končetin i obou polovin hrudníku v důsledku lymfedému

Literatura

1. ADÁMEK, J. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Rozhl Chir, 2005, 84 (7), s. 327–330.
2. ADAMS, RH., ALITALO, K. *Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8 (6), p. 464–478. Review.
3. AITKEN, RJ., GAZE, MN., RODGER, A., et al. *Arm morbidity within a trial of mastectomy and either nodal sample with selective radiotherapy or axillary clearance*. Br J Surg, 1989, 76, p. 568–571.
4. ALITALO, K., TAMMELA, T., PETROVA, TV. *Lymphangiogenesis in development and human disease*. Nature, 2005, 438, 15 (7070), p. 946–953.
5. ARMER, J., FU, MR., WAINSTOCK, JM., et al. *Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy*. Lymphology. 2004. 37 (2), p. 73–91.
6. AZURDIA, RM., GUERIN, DM., VERBOV, JL. *Chronic lymphoedema and angiosarcoma*. Acta Derm Venereol, 1999, 79 (3), p. 251–252.
7. BARINKA, L. In: CLODIUS, L (Ed.), *Lymphedema*. Stuttgart: George Thieme, 1977, p. 139.
8. BATES, DO., LEVICK, JR., MORTIMER, PS. *Subcutaneous interstitial fluid pressure and arm volume in lymphoedema*. Int J Microcirc Clin Exp, 1992, 11 (4), p. 359–373.
9. BATES, DO., LEVICK, JR., MORTIMER, PS. *Change in macromolecular composition of interstitial fluid from swollen arms after breast cancer treatment, and its implications*. Clin Sci (Colch), 1993, 85 (6), p. 737–746.
10. BATES, DO., LEVICK, JR., MORTIMER, PS. *Starling pressures in the human arm and their alteration in postmastectomy oedema*. J Physiol (Lond), 1994, 477, p. 355–363.
11. BECKER, HD., et al. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2005, s. 147–149.
12. BENDA, K., BAŘINKA, L. *Lymfedém končetin*. Praha: Avicenum, 1981.
13. BENDOVÁ, M., BENDA, K. *Dotazník k vyhodnocení psychosociální kondice nemocných s lymfedémem*. Prakt Flebol, 1999, 6 (2), s. 57–65.

14. BENDA, K., et al. *Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče*. Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně, 2007.
15. BOURGEOIS, P. *Effects of age and lateralization on lymphoscintigraphic interpretation*. Nucl Med Commun, 2002, 23 (3), p. 257–260.
16. BORUP, CS., LUNDGREN, E. *Sequelae of axillary dissection vs. axillary sampling with or without irradiation for breast cancer*. A randomized trial. Acta Chir Scand, 1989, 55, p. 515–519.
17. BRORSON, H., SVENSSON, H. *Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer*. Scand J Plast Reconstr Hand Surg, 1997, 31, p. 137–143.
18. BROWSE, NL., BURNAND, KG., MORTIMER, PS. *Diseases of the Lymphatics*. Arnold, 2003.
19. CAMPISI, C., BOCCARDO, F. *Role of microsurgery in the management of lymphoedema*. Int Angiol, 1999, 18 (1), p. 47–51.
20. CASLEY-SMITH, JR., GAFFNEY, RM. *Excess plasma proteins as a cause of chronic inflammation and lymphoedema: Quantitative electron microscopy*. J Path Vol, 1981, 133, p. 243–272.
21. CASLEY-SMITH, JR. The structure and functioning of the blood vessels, interstitial tissue and lymphatics. In: *Lymphangiology*. Stuttgart: Schattauer FK, 1983.
22. CASLEY-SMITH, JR. *Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzopyrone*. N Engl J Med, 1993, 329, p. 1158–1163.
23. CASLEY-SMITH, JR. *Alterations of untreated lymphedema and its grades over time*. Lymphology, 1995, 28, p. 174–185.
24. CLAVIN, NW., AVRAHAM, T., FERNANDEZ, J., et al. *TGF- β_1 is a negative regulator of lymphatic regeneration during wound repair*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295, p. H2113-H2127.
25. COEN, JJ., TAGHIAN, AG., KACHNIC, LA., et al. *Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55 (5), p. 1209–1215.

26. COUFAL, O. *Biopsie sentinelové uzliny u multifokálních a multicentrických karcinomů prsu*. Klin Onkol, 2007, 20 (4), p. 283–286.
27. Del BIANCO, P., et al. *Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial*. Eur J Surg Oncol, 2008, 34 (5), p. 508–513.
28. DRINKER, CK., YOFFEY, JM. Lymph flow and lymph pressure. In: *Lymphatics, lymph and lymphoid tissue*. Cambridge: Harvard University Press, 1941, p. 112–145.
29. ELIŠKA, O., ELIŠKOVÁ, M. *Systematická, topografická a klinická anatomie*. XI. Kůže a chirurgické přístupy. Praha: Karolinum, 1996, 153 s.
30. ELISKA, O., BENDA, K., HOUDOVÁ, H., et al. *Brief guidelines of The Czech Lymphology Society*. The European Journal of Lymphology, 2006, XVI (47), p. 1–6.
31. ERICKSON, VS., PEARSON, ML., GANZ, PA., et al. *Arm edema in breast cancer patients*. Review. J Natl Cancer Inst, 2001, 93, p. 96–111.
32. FOY, WL., ALLEN, JM., McKILLOP, JM., et al. *Substance P and gastrin releasing peptide in bovine mesenteric lymphatic vessels: chemical characterization and action*. Peptides, 1989, 10, p. 533–537.
33. FÖLDI, M., FÖLDI, E., KUBIK, S. *Textbook of Lymphology*. München: Elsevier, 2003.
34. GLOVICZKI, P. *Principles of surgical treatment of chronic lymphoedema*. Int Angiol, 1999, 18 (1), p. 42–46.
35. GOFFMAN, TE., LARONGA, C., WILSON, L., et al. *Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: Risks in an era of dramatically changing axillary surgery*. Breast J, 2004, 10 (5), p. 405–411.
36. GOLSHAN, M., MARTIN, WJ., DOWLATSHAHI, K. *Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection*. Am Surg, 2003, 69, p. 209–211.

37. HACK, TF., COHEN, L., KATZ, J., et al. *Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer*. J Clin Oncol, 1999, 17 (1), p. 143–149.
38. HAY, JB., YOUNG, AJ. Lymphocyte circulation. In: REED, RK., et al. (Eds), *Interstitium, connective tissue and lymphatics*. London: Portland Press. 1995, p. 245–254.
39. HAY, JB., ANRADE, WN. *Lymphocyte recirculation, exercise and immune responses*. Canad J Physiol Pharmacol, 1998, 76, p. 490–496.
40. HAYES, CS., et al. *Lymphedema after breast cancer: Incidence, risk factors, and effect on upper body function*. J Clin Oncol, 2008, 26, p. 3536–3542.
41. HOE, AL., IVEN, D., ROYLE, GT., TAYLOR, I. *Incidence of arm swelling following axillary clearance for breast cancer*. Br J Surg, 1992 79 (3), p. 261–262.
42. HOLLYWOOD, MA., McHALE, NG. *Mediation of excitatory neurotransmission by the release of ATP and noradrenaline in sheep mesenteric lymphatic vessels*. J Physiol, 1994, 481 (2), p. 415–423.
43. HOON, DB., et al. *Molecular mechanism of metastasis*. Cancer Metastasis Rev, 2006, 25, p. 203–220.
44. HORÁČEK, O., MAZANEC, R., KOZÁK, J., KOLÁŘ, P. *Problematika bolesti u neuralgické amyotrofie brachiálního plexu*. Bolest, 2008, 4, s. 216–220.
45. HOSHIDA, T., et al. *Metastasis by increasing delivery of cancer cells to lymph nodes: therapeutic implications*. Cancer Res, 2006, 66 (16), p. 8065–8075.
46. JUNG, B., et al. *Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update*. Pain, 2003, 104, p. 1–13.
47. KALIMA, TV., NICKELS, J., KIVILAAKSO, E., COLLAN, Y. Cholecystitis induced by lymphatic obstruction in Lymphology. In: MALEK, P., BARTOS, V., WIESSLEDER, H., WITTE, MH. (Eds), *Proceedings of the 6th International Congress Prague 1977*. Stuttgart: Thieme, p. 154–158.
48. KARPANEN, T., ALITALO, K. *VEGF-D: a modifier of embryonic lymphangiogenesis*. Blood, 2008, 112 (5), p. 1547–1548.

49. KESHTGAR, MRS., WADDINGTON, WA., LAHKANI, SR., ELL, PJ. *The Sentinel Node in Surgical Oncology*. Heidelberg: Springer, 1999.
50. KESHTGAR, MRS., BAUM, M. *Axillary dissection over the years: Where to from here?* World J Surg, 2001, 25 (6).
51. KIEL, KD., RADEMACKER, AW. *Early-stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation*. Radiology, 1996, 198, p. 279–283.
52. KISSIN, MW., QUERCI della ROVERE, G., EASTON, D., et al. *Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer*. Br J Surg, 1986, 73, p. 580–584.
53. KŘÍŽOVÁ, H., BECHYNĚ, M. *Přínos lymfoscintigrafie pro diagnostiku lymfedému končetin*. Čes-slov Ped, 2001, 56 (3), p. 116–119.
54. KŘÍŽOVÁ, H., WALD, M., BARKMANOVÁ, J. *Lymfoscintigrafie u pacientek s nekončetinovým lymfedémem po disekci axily a radioterapii*. Klin Onkol, 2006, 5, s. 252–255.
55. KRIZOVA, H., WALD, M., BARKMANOVA, J. *Lymphoscintigraphy in patients with truncal lymphoedema after therapy for the breast carcinoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33 (Suppl. 2).
56. LEBLOCH, D., BENDA, K. *Metodický návrh k provádění radionuklidové lymfografie (lymfoscintigrafie) končetin*. Prakt Flebol, 1996, 5 (2), s. 66–68.
57. LEIDENIUS, M., LEPPANEN, E., KROGERUS, L, von SMITTEN, K. *Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer*. Am J Surg, 2003, 185 (2), p. 127–130.
58. LEWIT, K., OLŠANSKÁ, Š. *Klinický význam aktivních jizev*. Rehab fyz Lék, 2003, 10 (4), s.129–132.
59. LIU, FN. *Trafficking of hyaluronan in the interstitium and its possible implications*. Lymphology, 37, 2004, p. 6–14.
60. LIU, NF., ZHANG, LR *Changes of tissue fluid hyaluronan (hyaluronic acid) in peripheral lymphedema*. Lymphology, 1998, 31 (4), p. 173–179.
61. LOHELA, M., BRY, M., TAMMELA, T., ALITALO, K. *VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis*. Curr Opin Cell Biol, 2009, [Epub ahead of print]

62. LOPRINZI, CL., KUGLER, JW., SLOAN, JA., et al. *Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer*. N Engl J Med, 1999, 340 (5), p. 383–385.
63. MÁLEK, J., KURZOVÁ, A., VEDRAL, T., et al. *Pokroky v chirurgické léčbě mohou zlepšovat kvalitu života pacientek po operaci prsu pro zhoubný nádor*. Rozhl Chir, 2003, 82 (2), s. 83–87.
64. MALLON, E., POWELL, S., MORTIMER, P., RYAN, TJ. *Evidence for altered cell-mediated immunity in postmastectomy lymphoedema*. Br J Dermatol, 1997, 137 (6), p. 928–933.
65. MARIANI, G., MORESCO, L., VIALE, G., et al. *Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery*. J Nucl Med, 2001, 42 (8), p. 1198–1215.
66. MAWHINNEY, HJD., RODDIE, IC. *Spontaneous activity in isolated bovine mesenteric lymphatics*. J Physiol, 1973, 229, p. 339–348.
67. MAY, C., et al. *Randomized open controlled clinical study on the efficacy and tolerance of and oral enzyme preparation in lymphadenectomy patients*. Int J Immunother, 2001, XVII (2/3/4), p. 149–152.
68. McCONNELL, EM., HASLAM, P. *Angiosarcoma in post-mastectomy lymphoedema*. Br J Surg, 1959, 46, p.322–332.
69. McMASTERS, KM., GIULIANO, AE., ROSS, MI., et al. *Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer: not yet the standard of care*. N Engl J Med, 1998, 339, p. 990–995.
70. McHALE, NG. *Innervation of the lymphatic circulation*. In: JOHNSTON, MG. (Ed.), *Experimental biology of the lymphatic circulation*. Amsterdam: Elsevier Science, 1985, p. 121–140.
71. McHALE, NG., THORNBURY, KD. *A method for studying lymphatic pumping activity in conscious and anaesthetised sheep*. J Phys, 1986, 378, p. 109–118.
72. MORTIMER, PS., BATES, DO., BRASSINGTON, HD., et al. *The prevalence of arm oedema following treatment for breast cancer*. Q J Med, 1996, 89, p. 377–380.
73. MORTIMER, PS. *The pathophysiology of lymphedema*. Cancer, 1998, 83 (12 Suppl. American), p. 2798–2802.

74. MOSKOVITZ, AH., ANDERSON, BO., YEUNG, RS., et al. *Axillary web syndrome after axillary dissection*. *Am J Surg*, 2001, 181, p. 434–439.
75. MUSIL, D. Diferenciální diagnostika otoků dolních končetin. In: HERMAN, J., et al. (Eds), *Chirurgie varixů dolních končetin*. Praha: Grada, 2003, s. 158–163.
76. NAVRÁTILOVÁ, Z. *Možnosti farmakologické terapie lymfedému*. *Remedia*, 2003, 13 (4).
77. NIEWEG, OE., JANSEN, L., VALDÉS OLMOS, RA., et al. *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26 (Suppl.), p. 11–16.
78. OLSZEWSKI, WL., ENGESET, A. *Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg*. *Amer J Physiol*, 1980, 239, p. 775–783.
79. PAIN, SJ., PURUSHOTHAM, AD. *Lymphoedema following surgery for breast cancer*. *Brit J Surg*, 2000, 87, p. 1128–1141.
80. PECKING, AP. *Possibilities and restriction of isotopic lymphography for the assessment of therapeutic effects in lymphedema*. *Wien Med Wochenschr*, 1999, 149 (2–4), p. 105–106.
81. PEPPER, MS., TILLE, JC., NISATO, R., SKOBE, M. *Lymphangiogenesis and tumor metastasis*. *Cell Tissue Res*, 2003, 314 (1), p. 167–177.
82. PETREK, JA., HEELAN, MC. *Incidence of breast carcinoma-related lymphedema*. *Cancer*, 1998, 83 (12 Suppl. American), p. 2776–2781.
83. PETREK, JA., PRESSMAN, PI., SMITH, RA. *Lymphedema: Current issues in research and management*. *CA Cancer J Clin*, 2000, 50, p. 292–307.
84. POWELL, SN., TAGHIAN, AG., KACHNIC, LA., et al. *Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55 (5), p. 1209–1215.
85. RANDOLPH, GJ., ANGELII, V., SWARTZ, MA. *Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels*. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5, p. 617–628.
86. REED, R., RUBIN, K., WIIG, H., RODT, SA. *Blockage of beta-integrins in skin causes edema through lowering of interstitial fluid pressure*. *Circ Res*, 1992, 71, p. 978–983.

87. SCHNEIDER, M., CONWAY, EM., CARMELIET, P. *Lymph makes you fat.* Nature Genetics, 2005, 37, p. 1023–1024.
88. SCHRENK, P., RIEGER, R., SHAMIYEH, A., et al. *Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma.* Cancer, 2000, 88, p. 608–614.
89. SCHUNEMANN, H., WILLICH, N. *Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases.* Dtsch Med Wochenschr, 1997, 122 (17), p. 536–541.
90. SIM, D., DUPREZ, A., ANDERSON, M. *Alterations of the lymphatic circulation during acute experimental pancreatitis.* Surgery, 1966, 60, p. 1175–1182.
91. STARLING, EH. *On the absorption of fluids from connective tissue space.* J Physiol (Lond), 1896, 19, p. 312–326.
92. STEWART, FW., TREVES, N. *Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema.* Cancer, 1948, 1, p. 64–81.
93. SVOBODA, T. *Adjuvantní léčba karcinomu prsu.* Postgrad Med, 2008, 10 (3), s. 285–295.
94. SZUBA, A., ROCKSON, G. *Lymphedema: classification, diagnosis and therapy.* Vasc Med, 1998, 3, p. 145–156.
95. TASMUTH, T., von SMITTEN, K., KALSO, E. *Pain and other symptoms during the first year after radical and conceravtive surgery for breas cancer.* Br J Cancer, 1996, 74, p. 2024–2031.
96. *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema.* Consensus document of the International Society of Lymphology Executive Committee. Lymphology, 1995, 28 (3), p. 113–117.
97. THIADENS, SR *Current status of education and treatment resources for lymphedema.* Cancer, 1998, 83 (12 Suppl. American), p. 2864–2868.
98. VELANOVICH, V., SZYMANSKI, W. *Quality of life of breast cancer patients with lymphedema.* Am J Surg, 1999, 177 (3), p. 184–187, discussion 188.
99. VERONESI, U., PAGANELLI, G., VIALE, G., et al. *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer.* N Engl J Med, 2003, 349 (6), p. 546–553.

100. VOOGD, AC., VERVERS, JM., VINGERHOETS, AJ., et al. *Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer*. Br J Surg, 2003, 90 (1), p. 76–81.
101. WALD, M. Klasifikace, principy diagnostiky a léčby poruch lymfatické drenáže. In: ŠTVRTINOVÁ, V., et al. (Eds), *Choroby ciev*. 2008, p. 830–837.
102. WALD, M., et al. *Proteázy v medikamentózní léčbě lymfedému*. Prakt Flebol, 2000 (Suppl.), p. 11–14.
103. WALD, M., ELISKA, O., HOCH, J., et al. *Thoracic- and abdominal wall lymphedema following surgery of the breast and axilla*. Progress in Lymphology. Lymphology XVIII, 2002/3, 35 (Suppl. 2), p. 408–414.
104. WALD, M., ELISKA, O., KRIZOVA, H. *Non-extremity lymphedema following axilla dissection and radiotherapy and its relationship to the postmastectomy syndrome*. Progress in Lymphology XIX. Lymphology, 2004, 37 (Suppl.), p. 613–615.
105. WALD, M., HOUDOVÁ, H., KŘÍŽOVÁ, H., et al. *An early (latent) stage of secondary arm lymphedema and its successful treatment with exogenous proteinases*. The European Journal of Lymphology, 2004, 12, p. 41.
106. WALD, M., JAROLÍM, L., ADÁMEK, J., et al. *The surgical management of chronic penoscrotal lymphedema*. The European Journal of Lymphology, 2009, v tisku.
107. WALD, M., HYKLOVÁ, L., TOMÁŠEK, D., et al. *Liposukce u chronického lymfedému horní končetiny: tříleté zkušenosti*. Prakt Flebol, 2008, 17 (2), s. 56.
108. WALD, M. *Chirurgická léčba chronického lymfedému*. Angiologie, 2008, Trendy soudobé angiologie, 3, s. 115–117.
109. WITTE, CL., WITTE, MH., DUMONT, AE. Pathophysiology of chronic edema, lymphedema, and fibrosis. In: STAUB, NC., TAYLOR, AE. (Eds), *Edema*. New York: Raven Press, 1984, p. 521–542.
110. WITTE, MH., et al. *Structure function relationship in the lymphatic system and implication for cancer biology*. Cancer Metastasis Rev, 2006, 25, p. 159–184.
111. YADAV, R. *Rehabilitation of Surgical Cancer patients at University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center*. J Surg Oncol, 2007, 95, p. 361–369.