

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**Možnosti diagnostiky lymfedému po operaci  
zhoubného nádoru prsu**

**Disertační práce**



**Praha 2006**

**MUDr. Michael J. Halaška**



Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu v biomedicíně na Fyziologickém ústavu 1. lékařské fakulty UK v Praze.

Autor: MUDr. Michael J. Halaška

Školitel: Doc. MUDr. Dana Marešová, CSc.  
as. MUDr. Pavel Strnad, CSc.

Adresa: Fyziologický ústav 1. LF UK  
Albertov 5, 128 00 Praha 2  
Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol,  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Obor: 05 – Fyziologie a patofyziologie člověka

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne .....

Obhajoba disertace se koná dne .....v .....hodin před komisí pro obhajoby doktorských disertací.

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 1. lékařské fakulty Univezity Karlovy,  
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

Předseda komise pro obhajobu: prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.  
Fyziologický ústav 1. LF UK  
Albertov 5  
128 00 Praha 2

## OBSAH

<b>1. POUŽITÉ ZKRATKY</b> .....	5
<b>2. ÚVOD</b> .....	6
2.1. Etiologie, patofyziologie lymfedému.....	6
2.2. Symptomatologie, incidence.....	7
2.3. Používané vyšetřovací metody.....	8
2.4. Terapie lymfedému.....	9
2.5. Význam charakteristik nádoru a operace.....	9
<b>3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE A PRACOVNÍ HYPOTÉZA</b> .....	10
<b>4. MATERIÁL A METODY</b> .....	10
4.1. Použité metody.....	10
4.1.1. Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza - MFBIA.....	10
4.1.2. Výpočet objemu končetiny na základě měření obvodů horní končetiny.....	12
4.1.3. Měření pomocí součtu obvodů končetiny.....	12
4.1.4. Výpočet objemu končetiny pomocí výtlačku vody.....	13
4.1.5. Detekce lymfedému na základě subjektivního hodnocení pacientkou.....	13
4.2. Vyšetřované skupiny.....	13
4.2.1. Skupina A.....	13
4.2.2. Skupina B.....	13
4.2.3. Skupina C.....	13
4.3. Vyhodnocení.....	14
<b>5. VÝSLEDKY</b> .....	14
<b>6. DISKUZE</b> .....	20
<b>7. ZÁVĚR</b> .....	22
<b>8. SOUHRN</b> .....	22
<b>9. SUMMARY</b> .....	23
<b>10. LITERATURA</b> .....	23
<b>12. PŘÍLOHY</b> .....	28
12.1. Příloha 1: Informovaný souhlas pro operantky.....	28
12.1. Příloha 2: Informace pro pacientky.....	28

## 1. POUŽITÉ ZKRATKY

ALND - axilární lymfadenektomie  
BC - prs zachovávající operace - segmentektomie  
BMI - body mass index  
C - kapacitance biologických membrán  
Ci - detekce lymfedému pomocí rozdílů obvodů končetin  
CTV - celková tělní voda  
CV - celkový objem končetiny  
d - dominantní končetina  
ECT - extracelulární tekutina  
ER - estrogenní receptory  
f - frekvence střídavého proudu  
ICT - intracelulární tekutina  
LU - lymfatické uzliny  
L - délka vodiče  
L<sub>s</sub> - délka segmentu  
M - mastektomie  
MFBIA - multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza  
MFBIAcont - detekce lymfedému pomocí MFBIA a kontrolní skupiny  
MFBIApre - detekce lymfedému pomocí MFBIA a předoperační hodnoty  
MRI – magnetická resonance  
nd - nedominantní končetina  
no - neoperovaná končetina  
NPH - negativní prediktivní hodnota  
o - operovaná končetina  
O - obvod kruhu  
PET - pozitronová emisní tomografie  
PPH - pozitivní prediktivní hodnota  
PR - progesteronové receptory  
Ps - detekce lymfedému pomocí symptomů pacientky  
r - poloměr  
R - odpor  
R<sub>e</sub> - odpor extracelulární vody  
R<sub>i</sub> - odpor intracelulární vody  
R01100 - extrapolace z 1, 5, 50, 100 kHz  
R05100 - extrapolace z 5, 50, 100 kHz  
R01200 - extrapolace z 1, 5, 50, 100, 200 kHz  
R05200 - extrapolace z 5, 50, 100, 200 kHz  
RMM - radikální modifikovaná mastektomie  
RT - radioterapie  
SLNB - detekce sentinelové uzliny  
S - povrch kruhu  
S.D. - standardní odchylna  
TNM - tumour node metastase klasifikace  
V - objem vypočítaný na základě obvodů  
Vi - detekce lymfedému pomocí objemů končetin vypočtených z obvodů  
V<sub>v</sub> - objem válce  
Z - impedance  
ρ - odpor vodiče

## 2. ÚVOD

Karcinom prsu je druhým nejčastějším maligním nádorem u žen [1]. Pod touto diagnózou se rozumí skupina maligních epiteliálních nádorů s invazivním růstem do okolní tkáně a tendencí k metastázování převážně lymfogenní cestou [2].

V roce 1999 podstoupilo 82 % všech postižených žen jako první volbu léčby chirurgický zákrok [3]. Z hlediska operační léčby jsou na výběr dvě možnosti: a) *radikální modifikovaná mastektomie (RMM)*, která představuje odstranění prsu, kůže, pektorální fascie a axilárních lymfatických uzlin a b) prs zachovávající operace - *segmentektomie (BC)*, kdy se odstraňuje část žlázy prsu s nádorem a axilární lymfatické uzliny. V případě BC musí následovat adekvátní radioterapie prsu, kdy onkologická bezpečnost tohoto postupu byla prokázána několika významnými studii [4;5]. V rámci adekvátní radikální operace je nezbytné provést odstranění regionálních lymfatických uzlin – *lymfadenektomie (ALND - axillary lymph node dissection)*. Regionálními uzlinami jsou axilární a vnitřní mamární uzliny [6]. Axilární uzliny rozdělujeme na tři úrovně (I, II, III) podle jejich umístění ve vztahu k musculus pectoralis minor [7]. Vliv odstranění lymfatických uzlin na celkové přežití pacientky nebyl prokázán [2;8;9], nicméně v případě postižení lymfatických uzlin metastázami (označujeme jako pozitivní uzliny) je pak následně indikována chemoterapie (při nálezů aspoň jedné pozitivní uzliny) nebo chemoterapie a radioterapie axily (při nálezů 4 a více pozitivních lymfatických uzlin) [10]. Odstranění vnitřních mamárních uzlin neovlivňuje celkové přežití pacientek, ani nemění strategii léčby, a proto k němu nepřistupujeme [11;12].

Moderní koncept v léčbě představuje detekce *sentinelové* uzliny (SLNB). Sentinelová uzlina je spádová uzlina, která je první postižena při šíření nádorových buněk z nádoru. K dispozici je určení sentinelové uzliny scintigraficky pomocí radiokoloidu  $^{99m}\text{Tc}$  (technecium) nebo pomocí lymfotropní látky „blue dye“ [13]. Během operace se odesílá sentinelová uzlina na peroperační histologické vyšetření. V případě postižení uzliny pokračuje operace odstraněním axilárních lymfatických uzlin úrovně I a II. V opačném případě není nutné odstraňovat zbylé uzliny. Shoda správného zařazení do TNM stádia pomocí této metody byla prokázána několika studii [14].

Nejzávažnější komplikací po operaci pro zhoubný nádor prsu u žen podstupujících radikální operaci doprovázenou odstraněním lymfatických uzlin je *lymfedém*. Lymfedém byl poprvé jako pooperační komplikace popsán slavným chirurgem, zakladatelem prsní chirurgie, W. Halstedem v roce 1921 [15].

### 2.1. Etiologie, patofyziologie lymfedému

Lymfedém představuje abnormální nahromadění tkáňového moku v intersticiu.

Hlavní součástí vnitřního prostředí je voda rozdělená do různých kompartmentů. Její množství závisí na věku, pohlaví, hmotnosti, příjmu a výdeji. Průměrné množství celkové tělní vody (CTV) činí u dospělého muže 60 % a u ženy 50 % tělesné hmotnosti. Voda uložená v buňkách – intracelulární tekutina (ICT) - představuje u muže 40 % tělesné hmotnosti a mimo buňky – extracelulární tekutina (ECT) – 20 % tělesné hmotnosti, což je 14 l z CTV. ECT se dělí na vodu obsaženou v cévách (5 % tělesné hmotnosti) a tkáňový mok (15 % tělesné hmotnosti). Tkáňový mok vzniká filtrací krevní plazmy přes kapilární stěny nebo jako metabolický produkt buněk [16]. Denně se tvoří přibližně 20 l tkáňového moku, z čehož je většina (18 l) zpětně resorbována do kapilár a asi jen 2 l jsou odváděny lymfatickými cévami. Tekutina, která není zpětně resorbována a je transportována lymfatickými cévami, se nazývá *lymfa* (řecký význam slova - čistá voda). Z mezibuněčného prostoru (intersticia) jsou zároveň odváděny i bílkoviny a další velké molekuly (organické a anorganické látky, nádorové buňky, bakterie...). Vytvořená lymfa je pak vedena lymfatickými cévami a cestou ductus thoracicus se dostává do krevního oběhu. Do průběhu lymfatických cév jsou vloženy lymfatické uzliny, které filtrují lymfu a navíc obsahují T a B lymfocyty, které jsou v případě setkání s cizorodou látkou aktivovány. Odstraněním lymfatických uzlin v průběhu operace se přeruší lymfatický oběh a tím se zvýší riziko vzniku lymfedému.

Na objemu vytvořené lymfy se podílí několik faktorů: hydrostatický tlak krve v kapilárách, onkotický tlak, celkový objem extracelulární tekutiny, dilatace arteriol, konstriktce venul, gravitační hydrostatický tlak, přítomnost extracelulárních, osmoticky aktivních metabolitů, permeabilita kapilár.

Proudění lymfy zajišťují kontrakce hladké svaloviny stěn velkých lymfatických cév, přítomnost chlopní, podtlak vznikající při dýchacích pohybech a činnosti srdce, střevní peristaltika a kontrakce okolních kosterních svalů. V souladu se zahraniční literaturou budeme používat místo termínu tkáňový mok termín extracelulární tekutina (ECT) a pro celkový objem končetiny (CV).

Podle příčiny vedoucí k nahromadění ECT rozdělujeme lymfedém na: a) *primární*, tedy takový, který je vrozený a je důsledkem poruchy vnitřního prostředí či regulačních mechanismů a b) *sekundární*, který vzniká působením zevních faktorů [17].

Etiologie sekundárního lymfedému je komplexní. Pro rozvoj lymfedému je zásadní nejen mechanické přerušení lymfatických cév odstraněním lymfatických uzlin při operaci, ale i porucha inervace artérií a vén, což vede ke zvýšení místního hydrostatického tlaku a tím k hromadění intersticiální tekutiny [18]. Mezi další faktory, které přispívají ke vzniku lymfedému patří radioterapie axilárních uzlin, která vede k obliteraci lymfatických cév, vznik pooperačního hematomu, poruchy hojení rány, prorůstání nádoru do axily a infekce horní končetiny. Ke zvýšenému výskytu přispívá přítomnost seromu (tekutina tvořící se z tukové tkáně) v pooperační ráně [19]. Velmi důležitým rizikovým faktorem je obezita, která zvyšuje riziko výskytu pooperačního lymfedému [20;21].

Městnáním lymfy se postupně snižuje transportní kapacita lymfatického systému, která způsobí dilataci cév a tím insuficienci chlopní v lymfatických cévách s následným poškozením endotelu. To vede ke zvýšené permeabilitě lymfatických kapilár. Následně dojde k ukládání fibrinu, hypertrofii kolagenních vláken a tím k nevratné sklerotizaci tkáně [18]. K vzniku lymfedému může dojít nejen na končetině (obr. 1), ale rovněž v prsu nebo i v podkožní tkáni hrudní stěny [22].

Projevy postupně vznikajícího lymfedému jsou rozděleny do několika kategorií [22]:

1. stádium: *latentní lymfedém* - zvýšená únavnost končetiny, neurčité bolesti
2. stádium: *reverzibilní lymfedém* - obdobné symptomy, diskrétní večerní prosáknutí končetiny
3. stádium: *ireverzibilní lymfedém* - masivní lymfedém s fibrotizací podkoží, omezení hybnosti
4. stádium: *elefantiáza* - monstrózní edém, úplné omezení hybnosti.

Obr. 1: Lymfedém pravé horní končetiny (3. stádium)



## 2.2. Symptomatologie, incidence

Projevy lymfedému mohou být různorodé stejně tak jako jejich závažnost: pocit těžké ruky, dyskomfort v oblasti končetiny, bolestivost, otok, poruchy hybnosti, opakované lymfangitidy a celulitidy, zvýšené riziko vzniku lymfangiosarkomu [23]. Neméně důležitý je také kosmetický efekt. Faktory, které ovlivňují výskyt lymfedému, jako je typ operace (odstranění celého prsu, nebo jen části), typ lymfadenektomie (odstranění všech uzlin, odstranění jen spádové uzliny), doplnění radioterapie, byly již popsány výše [24]. Vzhledem k faktu, že lymfedém může vzniknout v průběhu několika let od operace, je důležitým faktorem posouzení incidence rovněž doba sledování pacientek. Několik významných prací se věnovalo výskytu lymfedému, který se podle dostupné literatury pohybuje mezi 8 - 24 % [25], většina lymfedémů nevzniká bezprostředně po operaci, ale s latencí měsíců až let po operaci [21;26;27;27-29].

Existuje několik možností jak zamezit vzniku, popřípadě rozvoji pooperačního lymfedému: určení nerizikových pacientek, u kterých můžeme lymfadenektomii vynechat, zmenšení rozsahu provedené lymfadenektomie například zavedením detekce sentinelové uzliny [30], použití jiné metody ke stanovení stádia zhoubného onemocnění, jako je například ultrazvukové vyšetření nebo vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (*PET*) [31], změna operační techniky například ponechání dostatečné tkáně kolem velkých cév tak, aby nebyly porušeny nervové pleteně [32], preventivní opatření zahrnující ochranu končetiny na operované straně před poraněním a přetěžováním, včasná detekce lymfedému.

### 2.3. Používané vyšetřovací metody

V současné době je několik metod, které se používají k detekci lymfedému [33].

Pravděpodobně nejpoužívanější metodou je *měření obvodu horní končetiny* na predefinovaných místech. Těmito místy jsou: a) 10 cm nad a 10 cm pod olecranonem, b) metakarpofalangeální klouby, caput ulnae, olecranon, c) 10 cm intervaly od caput ulnae [34]. [35] Přesnější je měření v 10 cm segmentech oproti měření na anatomicky definovaných bodech [36].

Jinou metodou je měření *objemu paže* pomocí výtlačku vody, kdy je paže ponořena do odměrného válce a tak odečten objem končetiny [37]. Tento způsob sice přesně změří celkový objem končetiny, ale metoda je nevhodná k rutinnímu provádění [38;39].

Třetí nejčastější metodou je *tkáňová tonometrie* [40]. Tlak, který je potřeba ke kompresi kůže, je korelovan s obvodem končetiny a tak se stupněm lymfedému.

Měření celkového objemu končetiny je možné pomocí *perometrie*. Tato metoda využívá k měření celkového objemu končetiny infračervený paprsek, který v 0,4 cm intervalech měří obvod končetiny na základě kterého následně vypočte celkový objem. Měření je rychlé a přesné, ale rutinní užití naráží na vysokou pořizovací cenu přístroje [41].

Všechny tyto metody ovšem měří celkový objem končetiny a jejich citlivost je tak omezena až na vyšší stupně lymfedému, kdy již dochází k objektivnímu zvětšování končetiny. Tomu již zpravidla předchází výše zmíněné symptomy popsané samotnou pacientkou a nejedná se tak o časně odhalení lymfedému.

Přesnější metodu představuje *magnetická rezonance (MRI)*, která je ovšem značně finančně náročná, kdy vyšetření trupu s končetinami stojí přibližně 4000 Kč. *Lymfoscintigrafie* užívající  $^{99m}\text{Tc}$  (technecium) je metodou, která pomáhá při popisu morfologie a funkčnosti lymfatického aparátu [42]. Zvláště důležitá je pro navedení lymfoterapeuta při léčbě a pro sledování účinnosti lymfomasáží a jiných léčebných procedur [43]. Nicméně se jedná o invazivní vyšetřovací metodu zatěžující pacientku radioaktivitou a není vhodná pro časnou detekci lymfedému [44]. Cena tohoto vyšetření je rovněž poměrně vysoká: 2600 Kč.

Měření extracelulární tekutiny je možné pomocí diluce  $^{14}\text{C}$  radioaktivně označeným inulinem, manitolem nebo sacharózou [45]. Opět se ale jedná o velmi náročnou metodu.

Metoda *multifrekvenční bioelektrické impedanční analýzy (MF BIA)* využívá ke stanovení ECT odpor, který klade končetina střídavému proudu o různých frekvencích. Vyšetření MF BIA je rychlé (1 minuta), nebolestivé, možné provést kdekoliv, s minimálními náklady a je snadno reprodukovatelné [46]. Pořizovací cena přístroje je 17 000 Kč s provozními náklady 8 Kč na jedno vyšetření (cena 8 samolepících elektrod).

Je několik nejasností u této metody:

1) Vyšetření může být provedeno použitím frekvencí 1, 5, 50, 100, 200 kHz nebo i vyšších. Víme, že výsledky měření na frekvencích nižších než 5 kHz vykazují vysokou variabilitu v důsledku velmi proměnlivé impedance při styku kůže s elektrodami [47]. Pro následnou extrapolaci, kdy se získává odpor při teoretické frekvenci 0, se může použít některá z kombinací výše zmíněných frekvencí. Jaká je ale nejvhodnější kombinace, není jasné.

2) Pro stanovení referenčního rozmezí, pomocí kterého se následně určuje patologický výsledek měření, se používá několik modelů:

a) průměrná hodnota kontrolní skupiny + 2 S.D. (standardní odchylka stanovená z kontrolní skupiny) [48],

b) předoperační hodnota konkrétního pacienta + 2 S.D. (standardní odchylka stanovená z kontrolní skupiny),

c) předoperační hodnota konkrétního pacienta + 2 S.D. (standardní odchylka stanovená z předoperačních hodnot vyšetřovaných žen) [49].

3) Pro referenční mez jsou zpravidla užívány  $\pm 2$  nebo 3 S.D., nicméně víme, že při rozvoji lymfedému pozorujeme vzestup ECT nebo CV jen jedním směrem, protože lymfedém vzniká jen na operované straně. To znamená, že pro určení mezní hodnoty by stačil jen jednostranný interval spolehlivosti, což povede k vyšší senzitivitě vyšetření.

Zároveň ovšem nepanuje shoda ohledně kritéria stanovení lymfedému [49]. Níže je uvedeno několik nejčastějších kritérií na základě různých metod:

- rozdíl v jednotlivých obvodech nad 2 cm [29], nad 2,5 cm [21], nad 3 cm [25;27], nad 4 cm [28]
- rozdíl v součtu obvodů obou paží nad 5 cm nebo nad 10 % [50]
- rozdíl v objemu operovaná paže - neoperovaná paže nad 200 ml [26]
- rozdíl v měření MF BIA operovaná vs neoperovaná paže nad 3 S.D. [51]
- rozdíl v měření MF BIA aktuální vs předoperační nad 2 nebo 3 S.D. [52]
- subjektivní hodnocení pacientkou [53].



## 2.4. Terapie lymfedému

Rozvinutý lymfedém bohužel nedokážeme vyléčit, můžeme ovšem zastavit jeho progresi. K dispozici jsou rehabilitační metody, které shrnujeme pod název komplexní dekongestivní léčba. Do této léčebné metody patří elevace končetiny, speciální lymfatické masáže, cvičení napomáhající venóznímu odtoku, plavání a externí komprese zahrnující bandážování a kompresní pumpy. K dispozici je rovněž medikamentózní léčba, chirurgické metody: liposukce, vytvoření lymfaticko-venózních anastomóz [54], nebo provedení transplantace femorálních lymfatických uzlin pomocí mikrochirurgických technik [55].

## 2.5. Význam charakteristik nádoru a operace

Vyšetřením některých z uvedených parametrů je možné předvídat riziko vzniku lymfedému v souvislosti s operací:

- CA 15-3, CEA: Sérové nádorové markery, které sice nemají dostatečnou senzitivitu a specifitu, aby mohly sloužit k časné detekci zhoubného nádoru prsu, ale vyšší hladiny jsou spojovány s negativní prognózou onemocnění [56].
- „grade“ nádoru: „Grade“ nádoru popisuje histologickou diferenciaci nádorových buněk. Čím vyšší je grade, tím menší je vyzrálost nádoru, a tedy zhoubnější vlastnosti nádorových buněk [57].
- velikost nádoru: S nárůstem velikosti nádoru roste zároveň riziko postižení lymfatických uzlin nádorovými buňkami [58].
- počet odstraněných lymfatických uzlin: Čím vyšší je počet odstraněných lymfatických uzlin, tím vyšší je pravděpodobnost vzniku pooperačního lymfedému [25].
- počet lymfatických uzlin postižených metastázou (označujeme jako pozitivní LU): V případě postižení lymfatických uzlin je zvýšené riziko vzniku lymfedému [27].
- přítomnost estrogenních a progesteronových receptorů (*ER*, *PR*) : Jeden z důležitých prognostických faktorů. Vyšetřovány jsou pomocí monoklonálních protilátek, kdy výsledkem je procento buněk vykazujících pozitivní reakci (přítomnost receptorů v 0 - 100 %). Čím vyšší je procento exprese ER a PR, tím vyšší pravděpodobnost, že nádor má příznivější vlastnosti a je citlivý k hormonální léčbě [59].
- exprese onkoproteinu c-erbB2 (*ERB*): Jedná se o produkt genu 17q21, což je receptor pro růstové faktory. Zvýšená exprese je důsledkem zvýšené amplifikace genu, který v normálním stavu není vůbec detekovatelný. K testování se používá imunohistochemické vyšetření. Čím je vyšší exprese onkoproteinu, tím je horší prognóza onemocnění. Buňky vykazující vyšší expresi onkoproteinu ERB mají zpravidla nižší expresi estrogenních receptorů [60].
- p53: Gen lokalizovaný na chromozomu 17q13 kóduje tvorbu bílkoviny, která řídí expresi genů regulujících buněčný cyklus a plánovanou buněčnou smrt. U karcinomu prsu představuje mutace genu p53, a tím jeho vyšší akumulace, zhoršení prognózy [61].

Většina prognostických faktorů, které vypovídají o zhoršení prognózy, je spojena s vyšším rizikem postižení lymfatických uzlin. To prakticky znamená provedení kompletní lymfadenektomie a eventuálně přidání i radioterapie. V těchto případech je zvýšené riziko vzniku lymfedému.

### 3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE A PRACOVNÍ HYPOTÉZA

- 1) ujasnit metodologii vyšetření pomocí multifrekvenční bioelektrické impedanční analýzy
- 2) najít nejvhodnější extrapolaci  $R_0$ , pomocí které stanovíme ECT
- 3) analýzou získaných výsledků při použití MFBIA u pacientek po operaci karcinomu prsu zjistit, zda tato metoda je vhodná pro diagnostiku lymfedému v porovnání s jinými metodami
- 4) vyhodnotit souvislosti mezi charakteristikami nádoru, typem operace, typem lymfadenektomie, počtem odebraných lymfatických uzlin a vznikem lymfedému

#### Pracovní hypotéza:

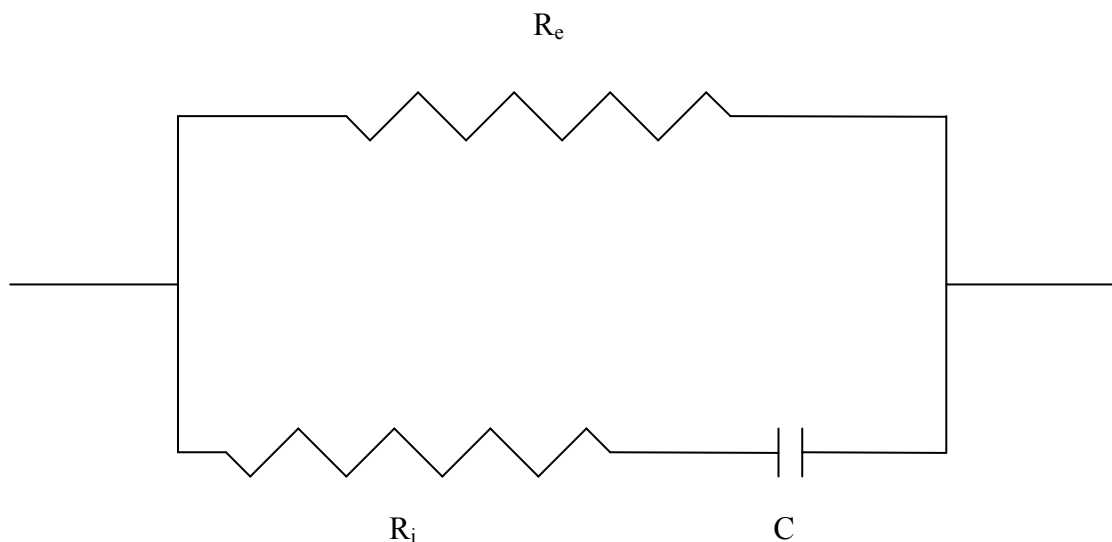
Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza je snadno použitelná metoda, která umožní přesnější detekci lymfedému u pacientek po operaci karcinomu prsu než jiné metody.

### 4. MATERIÁL A METODY

#### 4.1. Použité metody

##### 4.1.1. Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza - MFBIA

Princip metody spočívá v měření odporu, který klade tkáň průchodu střídavého elektrického proudu. Odpor je nepřímo úměrný objemu celkové tělní vody (CTV), kdy tekutina je vodič, zatímco membrána buněk izolantem a to v závislosti na procházející frekvenci proudu. Nejčastěji používaný elektrický model biologických tkání je znázorněn na obr. 2, kdy  $R_e$  je odpor extracelulární tekutiny,  $R_i$  odpor intracelulární tekutiny a  $C$  je kapacitance buněčných membrán [47].



Obr. 2: Schéma elektrického modelu biologických tkání

$R_e$  - odpor extracelulární vody

$R_i$  - odpor intracelulární vody

$C$  - kapacitance biologických membrán

V případě střídavého proudu máme správně používat termín impedance ( $Z$ ), což je vektor složený z odporu  $R$  a kapacity  $C$ . Vzhledem k minimálnímu fázovému úhlu, který je při frekvenci 50 kHz přibližně 5-7 %, však můžeme zjednodušit model na pouhý odpor.

Pokud uvažujeme o horní končetině jako o válci, pak odvozujeme vzorce pro výpočet odporu  $R$  ( $\Omega$ ):

$$R = \rho L/S \quad (1)$$

vynásobeno  $L/L$

$$R = \rho L^2/V_v$$

$$V_v = \rho L^2/R$$

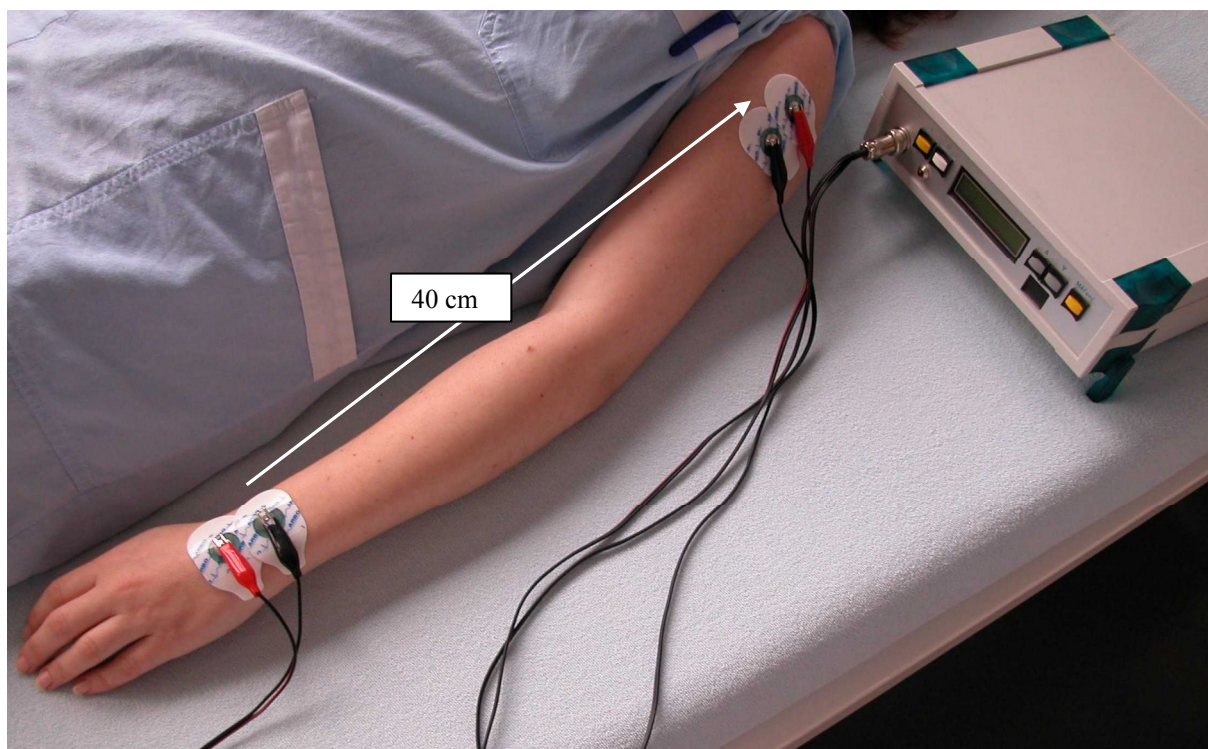
(2)

$L$  je délka vodiče (cm),  $S$  je povrch kruhu ( $\text{cm}^2$ ),  $V_v$  objem válce (ml),  $\rho$  je odpor vodiče ( $\Omega \cdot \text{cm}$ )

Při frekvenci střídavého proudu ( $f$ ) blízké nule se membrána buněk chová jako izolátor - proud buňkami neprochází - a změřený odpor pak odpovídá odporu ECT, což znamená, že  $R_0$  se rovná odporu extracelulární tekutiny  $R_e$  [62]. Při vyšších frekvencích ( $\geq 50$  kHz) prochází elektrický proud membránami. Z toho plyne, že  $R_\infty$  se rovná  $R_i$  což představuje odpor celkové tělní vody CTV, v našem případě celkového objemu končetiny (CV). Při teoretické, nekonečné frekvenci ( $R_\infty$ ) se kapacitor (buněčné membrány) chová jako ideální vodič a proud prochází paralelním obvodem podle vzorce:

$$R_\infty = R_i R_e / (R_i + R_e) \quad (3)$$

Tak tedy změřením  $R_0$  získáváme ECT a pomocí  $R_\infty$  celkový objem CV, kdy odečtením ECT od CV získáme ICT. Protože však nejsme schopni měřit odpor při frekvenci 0 a  $\infty$  Hz, musíme pomocí naměřených hodnot tyto hodnoty získat lineární extrapolací [52;52].



Obr.3: Umístění elektrod na horní končetině

Lineární extrapolaci získáváme na základě různých kombinací frekvencí několik  $R_0$  :

z frekvencí 1, 5, 50, 100 kHz ( $R_{01100d}$ ,  $R_{01100nd}$ ), z 5, 50, 100 kHz ( $R_{05100d}$ ,  $R_{05100nd}$ ), z 1, 5, 50, 100, 200 kHz ( $R_{01200d}$ ,  $R_{01200nd}$ ), z 5, 50, 100, 200 kHz ( $R_{05200d}$ ,  $R_{05200nd}$ ) vždy pro dominantní ( $d$ ) a nedominantní ( $nd$ ) končetinu v kontrolní skupině. Následně se stanoví poměr  $d/nd$  pro jednotlivé extrapolace. Na skupině operovaných žen se pak stanoví extrapolace pro dominantní ( $d$ ) a nedominantní ( $nd$ ) končetinu před operací a pro operovanou ( $o$ ) a neoperovanou ( $no$ ) končetinu po operaci při každém pooperačním vyšetření.

Vzhledem k nepřímé úměře mezi objemem  $V_v$  a odporem  $R$ , jak vyplývá ze vztahu (2), nahrazujeme při porovnávání poměrů objemů vypočtených z MF BIA a objemů vypočítaných z měření obvodů na dominantní a nedominantní končetině  $V_d/V_{nd}$  přímo poměrem odporů  $nd/d R_0$ . Obdobně při porovnávání operované a neoperované končetiny používáme  $V_o/V_{no}$  na základě obvodů končetin a  $no/o R_0$  z MF BIA měření.

Měření jsme prováděli pomocí přístroje MF BIA Impmetr Papouch<sup>®</sup>, Praha, Česká Republika (obr. 3).

Pro stanovení diagnózy lymfedému jsme použili 2 metody:

1) *MFBI**Acont*: Z hodnot měření pro kontroly byla sestrojena 95-ti procentní horní mez pro MFBI podíl  $nd/d$  R05100 ( $R_0$  extrapolována pomocí frekvencí 5, 50, 100 kHz) tzn. byla určena hodnota průměr  $nd/d + 1,645 * S.D.$  tohoto podílu =  $1,002 + 1,645 * 0,0827 = 1,138$  (tab.6). Při překročení této hodnoty podílem hodnot  $no/o$  R05100 pro pacientku usuzujeme na lymfedém.

2) *MFBI**Apre*: k předoperační hodnotě poměru  $no/o$  R05100 z frekvencí 5, 50, 100 kHz pro konkrétní pacientku přidáme hodnotu  $1,645 * S.D.$  MFBI podílu pro  $nd/om$  (zjištěná z kontrolní skupiny) =  $1,645 * 0,0827 = 0,136$ . Standardní postup volby kvantilu 1,96 (resp.2) dává hodnotu 0,162 (resp. 0,165). Při překročení takto určené meze podílem hodnot  $no/o$  R05100 pro danou pacientku usuzujeme na lymfedém.

#### 4.1.2. Výpočet objemu končetiny na základě měření obvodů horní končetiny

Metoda je standardizovaná a prověřená z hlediska reprodukovatelnosti vyšetření [35]. Na horní končetině jsme od *caput ulnae* (obr. 4 označeno černou šipkou) nakreslili 5 značek v 10 cm odstupech v celkové délce 40 cm (obr. 4 označeno bílými šipkami), na kterých jsme změřili obvod pomocí krejčovského metru. Pro výpočet objemu je horní končetina zjednodušena na několik válců. Průměr vždy dvou sousedních obvodů je dosazen do odvozeného vzorce pro výpočet objemů válce (5) a následně pomocí vzorce (6) jsme vypočítali objem končetiny.

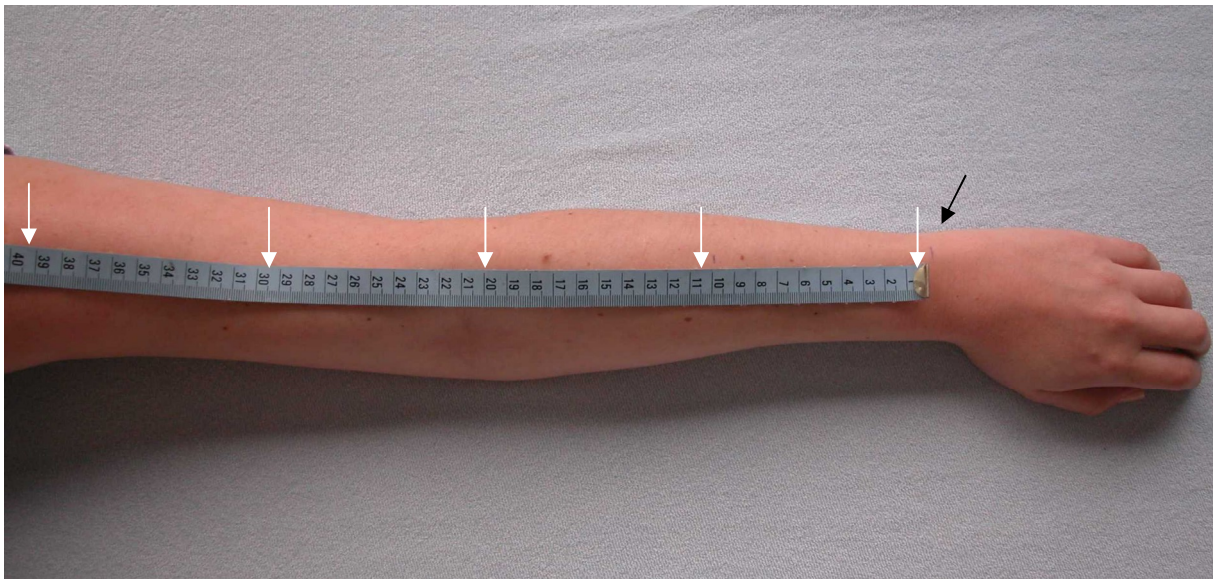
$$O = 2 * \pi * r \quad (4)$$

$$V_v = \pi * r^2 * L_s = O^2 / (4 * \pi) * 10 = O^2 * 0.796 \quad (5)$$

$$V_{\text{celkový}} = V_{v1} + V_{v2} + V_{v3} + V_{v4} \quad (6)$$

$r$  poloměr (cm),  $O$  obvod kruhu (cm),  $V_v$  objem válce (ml),  $L_s$  délka segmentu - 10 cm,  $\pi$  je 3.14

Rozdíl v objemu operované - neoperované končetiny ( $V_i$ ) nad 200 ml jsme hodnotili jako přítomnost lymfedému.



Obr. 4: Stanovení 10 cm segmentů od *caput ulnae*

#### 4.1.3. Měření pomocí součtu obvodů končetiny

Na horní končetině jsme od *caput ulnae* nakreslili 5 značek v 10 cm odstupech v celkové délce 40 cm (obr. 4), na kterých jsme změřili obvod pomocí krejčovského metru. Obvody jsme sečetli - vzorec (7).

$$O_{\text{celk}} = O_1 + O_2 + O_3 + O_4 + O_5 \quad (7)$$

Rozdíl v  $O_{\text{celk}}$  operované - neoperované končetiny ( $C_i$ ) nad 5 cm je hodnocen jako přítomnost lymfedému.



#### 4.1.4. Výpočet objemu končetiny pomocí výtlačku vody

Končetina je ponořena do válce s vodou po rysku na nadloktí, která je ve vzdálenosti 40 cm od caput ulnae. Změřili jsme objem vytlačené tekutiny. Následně je odečten objem ponořené ruky tak, že výsledkem je objem 40 cm segmentu horní končetiny. Metoda nebyla použita pro detekci lymfedému, ale pro ověření výpočtu objemu na základě obvodů podle postupu v kapitole 4.1.2.

#### 4.1.5. Detekce lymfedému na základě subjektivního hodnocení pacientkou

Při každé návštěvě byla žena dotázána na opakovanou přítomnost pocitu otoku končetiny. Při odpovědi "ano" byla odpověď hodnocena jako přítomnost rozvoje lymfedému (*Ps*).

### **4.2. Vyšetřované skupiny**

#### 4.2.1. Skupina A

Skupina A, sestávající se z 60 zdravých žen, je kontrolní skupinou pro vyhodnocení vyšetření pomocí obvodů končetiny a MFBIa a pro stanovení S.D.. Podskupina A1 představuje 7 žen, které podstoupily navíc měření objemu končetiny pomocí výtlačku vody. Druhá podskupina A2 je složena z 20 žen, které byly změřeny navíc pomocí MFBIa při 200 kHz.

Tyto ženy byly z řad příbuzných a známých navštěvujících pacientky hospitalizované na gynekologicko-porodnické klinice FN Motol.

Stanovením průměru, maxima, minima, S.D., jsme porovnali jednotlivé extrapolační varianty s výsledky objemů získaných na základě měření obvodů. Z výsledků jsme určili jednostranný interval spolehlivosti.

Pomocí Pearsonova korelačního koeficientu byl vyhodnocen vztah změřených hodnot a charakteristik žen (hmotnost, výška, BMI).

#### 4.2.2. Skupina B

Skupina B se skládá z 5 žen s rozvinutým rozsáhlým lymfedémem. Tyto ženy byly vyhledány v databázi Rehabilitační kliniky 2. LF UK a FN Motol. Provedeno bylo jednorázové měření pomocí MFBIa 1 - 100 kHz a měření obvodů končetiny.

#### 4.2.3. Skupina C

Skupina C je složena z 37 pacientek s diagnózou karcinomu prsu stanovenou pomocí mamografie, ultrazvuku a biopsie, nebo definitivní histologie, které podstoupily operaci na Gynekologicko-porodnické klinice 2. LF UK a FN Motol. Vyšetřeny byly mezi srpnem 2004 a únorem 2006. Měření jsme prováděli den před operací a v 3 měsíčních intervalech po dobu 9 měsíců.

Po podepsání informovaného souhlasu (Příloha 1) jsme zaznamenali údaje o jejich věku, hmotnosti, výšce, dominanci končetin a následně po operaci tyto parametry:

- nádorové markery CA 15-3, CEA (0-∞): biochemický odběr
- „grade“ nádoru (1-3): histopatologické hodnocení
- velikost nádoru (mm): histopatologické hodnocení
- počet odstraněných lymfatických uzlin (0-∞): histopatologické hodnocení
- počet lymfatických uzlin (LU) postižených metastázou - pozitivní LU (0-∞): histopatologické hodnocení
- přítomnost estrogenních receptorů - ER (0-100 %): vyšetřeno pomocí Monoclonal antibodies kit ER/PR (Immunotech Company, USA)
- přítomnost progesteronových receptorů - PR (0-100 %): vyšetřeno pomocí Monoclonal antibodies kit ER/PR (Immunotech Company, USA)
- exprese onkoproteinu c-erbB2 - ERB (1-3): vyšetřeno pomocí HercepTest (DAKO Company, United Kingdom)
- p53: imunohistochemické vyšetření za použití Mouse anti-human antibodies (DAKO Company, United Kingdom).

Detekci lymfedému ve skupině C jsme stanovili pomocí jedné z výše popsaných metod *Ci*, *Vi*, *MFBIacont*, *MFBIapre*, *Ps*. V případě zvýšené hodnoty při vyšetření jsme provedli kontrolní vyšetření po týdnu. Lymfedém byl stanoven na základě subjektivního hodnocení pacientkou, potvrzen aspoň dvěma dalšími vyšetřeními. Taková pacientka byla následně odeslána k léčbě lymfomasážími.

### 4.3. Vyhodnocení

Data jsou zadávána a prezentována na [www.lymphoedema.eu](http://www.lymphoedema.eu).

Získané výsledky měření byly statisticky zpracovány pomocí programu SAS 9.1 Software®

- průměr, maximum, minimum, standardní odchylka
- párový t-test (závislé hodnoty)
- Pearsonův korelační koeficient

## 5. VÝSLEDKY

Charakteristiky jednotlivých skupin žen podle věku, hmotnosti a body mass indexu (BMI) jsou prezentovány v tab. 1.

Tab. 1: Charakteristiky skupin

<b>proměnná</b>	<b>maximum</b>	<b>průměr</b>	<b>minimum</b>	<b>počet</b>	<b>S.D.</b>
Skupina A	kontrolní				
věk	75,00	40,20	22,00	60	14,34
váha	100,00	65,92	44,00	60	10,99
výška	180,00	167,77	154,00	60	6,26
BMI	34,60	23,48	16,79	60	4,09
Skupina B	ženy s lymfedémem				
věk	78,00	63,30	55,00	5	7,25
váha	80,00	68,80	60,00	5	8,07
výška	170,00	161,80	146,00	5	9,28
BMI	28,15	26,26	23,62	5	1,82
Skupina C	ženy podstupující operaci				
věk	76,00	60,00	37,00	37	9,87
váha	115,00	73,81	51,00	37	14,27
výška	175,00	164,39	148,00	37	6,17
BMI	37,98	27,29	18,07	37	4,88

BMI – body mass index

S.D. - standardní odchylka

Korelace mezi výtlakem vody a objemem vypočteným z obvodů ve skupině A1 byla nalezena jako statisticky signifikantní: pro pravou končetinu byla korelace 0,9436, pro levou paži 0,9396.

Výsledky extrapolovaných  $R_0$  z 1 - 100 kHz a  $R_0$  5 - 100 kHz na základě kontrolní skupiny. Zobrazeno v tab. 2.

Tab. 2: Extrapolované  $R_0$

<b>proměnná</b>	<b>maximum</b>	<b>průměr</b>	<b>minimum</b>	<b>počet</b>	<b>S.D.</b>
R05100d	438	306	149	60	44,6
R01100d	436	302	156	60	44,8
R05100nd	486	307	154	60	54,3
R01100nd	474	306	171	60	55,0

S.D. - směrodatná odchylka

d - dominantní končetina

nd - nedominantní končetina

R01100 - extrapolováno z 1, 5, 50, 100 kHz

R05100 - extrapolováno z 5, 50, 100 kHz

R01200 - extrapolováno z 1, 5, 50, 100, 200 kHz

R05200 - extrapolováno z 5, 50, 100, 200 kHz

Popis poměrů extrapolovaných  $R_0$  z MFBIa měření a poměrů objemů zjištěných z měření obvodů na kontrolní skupině A a skupině pacientek C je v tab. 3. Nejlepší výsledek - s nejnižší standardní odchylkou - byl nalezen u extrapolace pomocí 5, 50, 100 kHz: 0,0827, nejhorší výsledek byl odvozen z 5, 50, 100, 200 kHz: 0,1041.

Tab. 3: Výsledky podílů extrapolovaných  $R_0$  a poměr  $V$  z měření obvodů

proměnná	maximum	průměr	minimum	počet	S.D.
<b>Skupina A</b>	kontrolní				
Vd/Vnd	1,2548	1,0372	0,9324	60	0,0644
nd/d R01100	1,2199	1,0096	0,7873	60	0,0925
nd/d R05100	1,2454	1,0002	0,8024	60	0,0827
nd/d R01200	1,1938	0,9938	0,8670	20	0,0831
nd/d R05200	1,2855	0,9963	0,8389	20	0,1041
<b>Skupina C</b>	ženy podstupující operaci				
Vd/Vnd	1,1478	1,0357	0,9314	37	0,0558
nd/d R01100	1,1979	1,0159	0,7761	37	0,0846
nd/d R05100	1,1823	1,0218	0,8130	37	0,0666
Vo/Vno	1,1363	0,9951	0,8713	37	0,0628
no/o R01100	1,2885	1,0195	0,8360	37	0,0877
no/o R05100	1,2300	0,9989	0,8458	37	0,0704

S.D. – standardní odchylka

nd - nedominantní končetina

no - neoperovaná končetina

R01100 - extrapolováno z 1, 5, 50, 100 kHz

R01200 - extrapolováno z 1, 5, 50, 100, 200 kHz

d - dominantní končetina

o - operovaná končetina

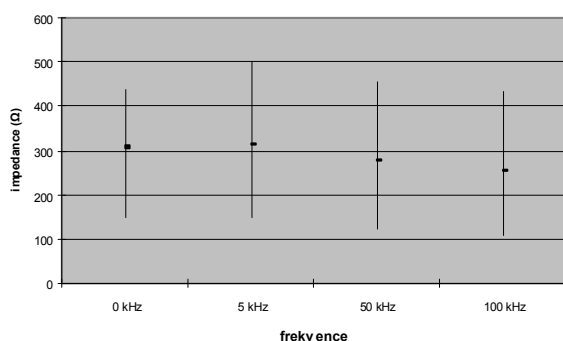
V - objem vypočítaný na základě obvodů

R05100 - extrapolováno z 5, 50, 100 kHz

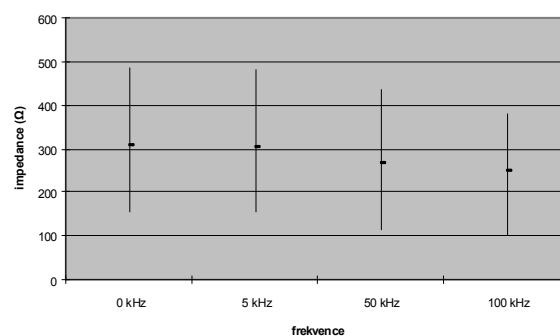
R05200 - extrapolováno z 5, 50, 100, 200 kHz

Průměrné hodnoty měření pro jednotlivé frekvence a výsledek extrapolace  $R_0$  na základě 5, 50, 100 kHz pro dominantní a nedominantní končetiny z kontrolní skupiny A viz obr. 5, 6.

Obr 5: Dominantní končetina



Obr 6: Nedominantní končetina



Výsledky skupiny B - žen s rozvinutým edémem jsou souhrnně porovnány v tab. 4.

Tab. 4: Výsledky na skupině B - pacientek s rozvinutým lymfedémem.

proměnná	maximum	průměr	minimum	počet	S.D.
Vo/Vno	1,7334	1,3830	1,2206	5	0,2254
no/o R05100	3,0235	1,7334	1,2484	5	0,7292
no/o R01100	2,8677	1,7405	1,2551	5	0,6436

S.D. - standardní odchylka

o - operovaná končetina

no - neoperovaná končetina

V - objem vypočtený z měření obvodů končetiny

R05100 - extrapolováno z frekvencí 5, 50, 100 kHz

R01100 - extrapolováno z frekvencí 1, 5, 50,

100 kHz

Korelace mezi objemy vypočtenými z MFBIA, z měření obvodů končetin a biometrickými charakteristikami žen skupiny A a C jsou v tab. 5. Významnou korelaci jsme našli mezi objemem z obvodů a hmotností a BMI. Méně významnou korelaci jsme našli mezi objemem získaným pomocí MFBIA a hmotností a BMI. Z MFBIA extrapolací byly nejlepší výsledky nalezeny pro extrapolaci z 5, 50, 100 kHz.

Tab. 5: Korelace mezi vypočtenými parametry a biometrickými charakteristikami

	n	váha (kg)	BMI
<b>Skupina A</b>	kontrolní		
Vd	60	0.8070 (<.0001)	0.84702 (<.0001)
Vnd	60	0.7629 (<.0001)	0.8397 (<.0001)
R05100d	60	0.3165 (0.0137)	0.2636 (0.0418)
R01100d	60	0.3364 (0.0086)	0.2797 (0.0304)
R01100nd	60	0.2211 (0.0896)	0.1906 (0.145)
R05100nd	60	0.2197 (0.0915)	0.1651 (0.2073)
R01200d	20	0.0027 (0.9910)	0.0438 (0.8585)
R01200nd	20	-0.0140 (0.9546)	0.0332 (0.8926)
R05200d	20	-0.0281 (0.9091)	0.0004 (0.9984)
R05200nd	20	-0.0261 (0.9153)	0.0173 (0.9437)
<b>Skupina C</b>	pacientky podstupující operaci		
Vd	37	0.8201 (<.0001)	0.8092 (<.0001)
Vnd	37	0.7764 (<.0001)	0.7945 (<.0001)
R05100d	37	0.4864 (0.0026)	0.4387 (0.0074)
R01100d	37	0.4374 (0.0076)	0.3772 (0.0233)
R01100nd	37	0.3641 (0.0290)	0.3194 (0.0575)
R05100nd	37	0.5280 (0.0009)	0.4916 (0.0023)

V - objem vypočtený na základě měření obvodů

d - dominantní končetina

nd - nedominantní končetina

R01100 - extrapolováno z 1, 5, 50, 100 kHz

R05100 - extrapolováno z 5, 50, 100 kHz

R01200 - extrapolováno z 1, 5, 50,

100, 200 kHz

R05200 - extrapolováno z 5, 50, 100, 200 kHz



Podrobné parametry pacientek a nádorů skupiny C jsou shrnuty v tab. 6.

Tab. 6: Parametry nádorů a biometrické charakteristiky pacientek

<b>proměnná</b>	<b>maximum</b>	<b>průměr</b>	<b>minimum</b>	<b>počet</b>	<b>S. D.</b>
věk	76,00	59,65	37,0	37	9,96
hmotnost (kg)	115,00	73,43	51,0	37	14,25
výška (cm)	175,00	164,32	148,0	37	6,9
CA 15-3	257,00	31,45	0,0	37	41,67
CEA	12,69	1,83	0,0	37	2,27
Grade	3,00	2,11	1,0	37	0,67
Velikost	40,00	14,27	0,0	37	9,31
Počet LU	28,00	8,11	0,0	37	7,27
Počet pozit. LU	16,00	1,51	0,0	37	3,47
ER	100,00	54,44	0,0	37	36,85
PR	100,00	24,47	0,0	37	33,05
ERB	3,00	1,17	0,0	37	0,91
p53	90,00	11,46	0,0	37	21,21
BMI	37,98	27,17	18,7	37	4,87

S.D. - standardní odchylka

PR - progesteronové receptory

BMI - body mass index

ER - estrogenní receptory

ERB – onkoprotein ERB

LU - lymfatické uzliny

Závislost mezi typem operace (radikální modifikovaná mastektomie, segmentektomie) a parametry nádoru je vyhodnocena pomocí párového t-testu (tab. 7). Statisticky signifikantní byl rozdíl u věku a velikosti. Vyšší věk a větší velikost nádoru je nalezena ve skupině s radikální modifikovanou mastektomií. Hraniční je souvislost mezi typem operace a počtem odstraněných lymfatických uzlin.

Tab. 7: párové T-testy

<b>proměnná</b>	<b>rozptyly</b>	<b>t hodnota</b>	<b>Pr &gt;  t </b>
věk	shodné	227	*0,0263
CA 15-3	rozdílné	137	0,1796
CEA	rozdílné	0,93	0,3571
grade	shodné	0,88	0,3844
velikost	shodné	3,1	*0,0036
počet LU	rozdílné	1,34	0,0706
počet pozit. LU	shodné	1,71	0,0916
ER	shodné	-0,84	0,4036
PR	shodné	-0,60	0,5497
ERB	shodné	-0,41	0,6854

(hvězdičkou vyznačena hodnota na 0,05 statisticky signifikantní hladině významnosti)

S.D. - standardní odchylka

PR - progesteronové receptory

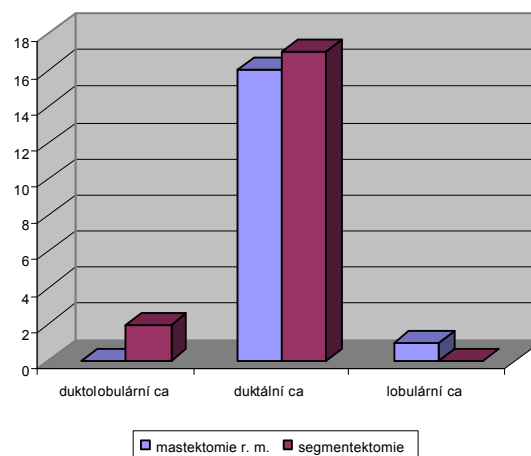
LU - lymfatické uzliny

ER - estrogenní receptory

BMI - body mass index

Souvislost mezi velikostí nádoru a charakteristikami nádorů byla nalezena jako statisticky signifikantní s počtem pozitivních lymfatických uzlin. Čím větší je velikost nádoru, tím je pravděpodobnější, že budou postižené lymfatické uzliny.

Souvislost mezi typem operace a histopatologickým typem (duktální, lobulární, duktolobulární) je zobrazena na obr. 7. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl.



Obr. 7: Četnosti typu operace v závislosti na histologickém typu nádoru

Závislost mezi typem operace a počtem pozitivních lymfatických uzlin je prezentována v tab. 8. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl.

Tab. 8: Četnosti závislosti typu operace a pozitivních lymfatických uzlin

Operace	Počet pozitivních LU							celkem
	0	1	2	3	5	14	16	
mastektomie rad. modif.	7	5	0	3	1	1	0	17
segmentektomie	12	5	1	0	0	0	1	19
celkem	19	10	1	3	1	1	1	36

LU - lymfatické uzliny

Četnosti podle operované strany a dominance končetiny jsou v tab. 9. Vyplývá z ní, že 64 % operací bylo provedeno na straně nedominantní končetiny. Tab. 10 zobrazuje rozložení stranové dominance v kontrolní skupině. Zastoupení operantek podle strany operace a podle dominance končetin. Stranová dominance v kontrolní skupině A a skupině pacientek C je téměř totožné.

Tab. 9: Zastoupení operované strany a dominance ve skupině C

dominance	operovaná strana		%
	pravá	levá	
pravák	12	23	94
levák	1	1	6
%	35	65	100

Tab. 10: Rozložení dominance v kontrolní skupině A

dominance	počet	%
pravák	56	93
levák	4	7

Z 37 pacientek byl lymfedém diagnostikován alespoň 1 metodou ve 14 (38 %) případech, alespoň 2 metodami v 8 (22 %) případech, alespoň 3 stejně tak 4 metodami ve 4 (11 %), všemi 5 metodami ve 2 (5 %) případech. Přehled je v tab. 11. U jedné pacientky byl na základě subjektivního hodnocení lymfedém prsu, který se rozvinul po punkci hmatné léze, provedené 5 měsíců po primární operaci. Tento lymfedém však nespadá do kategorie námi sledovaných lymfedémů. Pomocí asociačních koeficientů jsme našli vztah mezi detekcí pomocí symptomů pacientek: 0,04 pro metodu Ci, 0,00 pro metodu Vi, 0,26 pro metodu MFBIAPre a 0,41 pro MFBIACont. Nejvyšší asociaci vykazuje detekce pomocí MFBIACont.

Tab. 11: Detekce lymfedému pomocí jednotlivých metod

pacientka	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
lymfadenektomie	S	A	S	S	S	A	S	A	A	S	A	A	A	A	
počet LN	5	13	3	3	5	11	1	21	25	3	16	16	10	7	
počet pozit. LN	1	0	0	0	1	0	0	5	3	3	1	1	3	1	
method	Ci	1	1		1	1				1	1		1	1	1
	Vi	1	1	1	1						1	1		1	
	MFBIACont	1			1						1			1	
	MFBIAPre				1	1	1	1	1		1			1	
	Ps	1						1	1		1			1	1

S - lymfadenektomie SLNB

A - lymfadenektomie ALND

Ci - detekce lymfedému pomocí obvodů

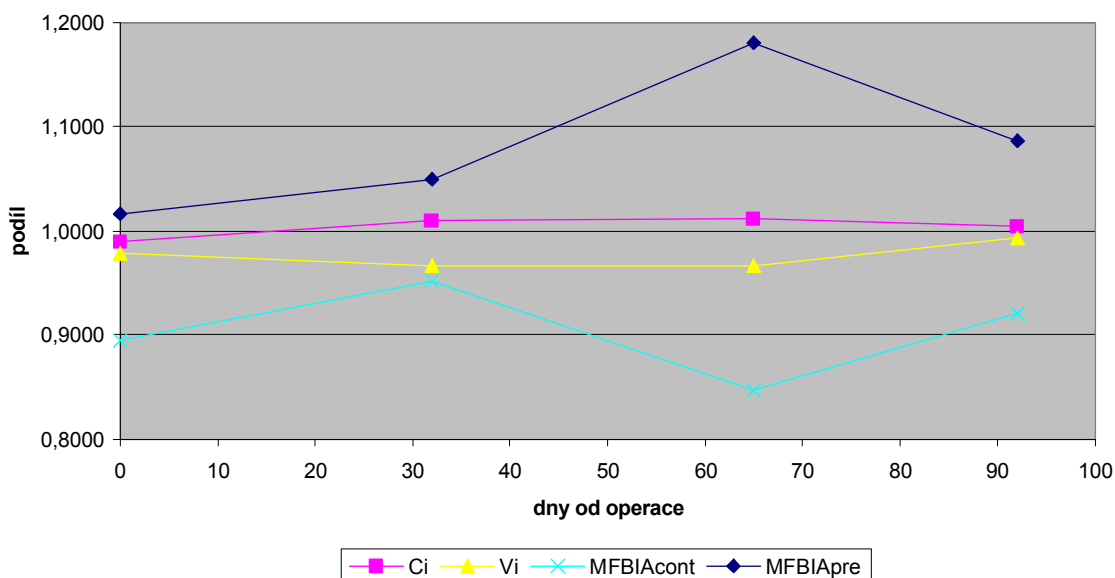
Vi - detekce lymfedému pomocí objemu

MFBIACont - detekce lymfedému pomocí MFBIA podle kontrolní skupiny

MFBIAPre - detekce lymfedému pomocí MFBIA podle předoperační hodnoty

Ps - detekce lymfedému pomocí symptomů uvedených pacientkou

Příklad průběhu výsledků měření u jedné z pacientek, u které byl diagnostikován lymfedém, pacientka byla následně doporučena po 2. měření k lymfomasážím, její stav byl subjektivně i objektivně zlepšen (obr. 8).



Obr. 8: Pacientka s lymfedémem

Ve dvou případech odhalilo vyšetření MFBIApré nárůst ECT před nástupem subjektivních symptomů (pacientky č. 7,8). V jednom případě odhalilo vzestup MFBICont (pacientka č. 13).

Vyhodnocením typu lymfadenektomie a výskytu lymfedému jsme našli 43 % výskyt lymfedému ve skupině SLNB a 67 % ve skupině ALND. Mimo to jsme našli statisticky významný rozdíl v počtu odstraněných uzlin. Ve skupině ALND byl významně vyšší počet (tab. 12).

Tab. 12: Počty lymfatických uzlin v závislosti na typu lymfadenektomie

	lymfadenektomie	počet	minimum	průměr	maximum	S.D.
počet LU	ALND	8	7	15	25	5,9
	SLNB	6	1	3	5	1,5
počet poz. LU	ALND	8	0	1,7	5	1,7
	SLNB	6	0	0,8	3	1,1

ALND – axilární lymfadenektomie  
LU – lymfatické uzliny

SLNB – detekce sentinelové uzliny  
S. D. - standardní odchylka

Na základě získaných znalostí byl vypracován souhrn informací pro pacientky týkající se preventivních opatření a rehabilitačních doporučení za účelem prevence vzniku lymfedému (Příloha 2).

## 6. DISKUZE

Pro zlepšení kvality života a zmírnění pooperačních komplikací je zapotřebí nalézt nenáročnou metodu, která by spolehlivě a snadno měřila objem extracelulární tekutiny, protože celkový objem končetiny může být ovlivněn i jinými okolnostmi jako je pravostranná či levostranná dominance, přírůstek váhy, svalová atrofie. Předkládaná práce má přispět k zdokonalení detekčních metod pooperačního lymfedému.

Kontrolní skupina představuje z hlediska věku, hmotnosti a výšky ženy mladší, s nižším BMI. Vzhledem k tomu, že ve všech vyhodnoceních je používán poměr jedné končetiny vůči opačné, je tento rozdíl eliminován.

Korelace výpočtu objemu končetiny z měření obvodů s měřením pomocí výtlačku vody je velice přesná. I když bylo provedeno jen na 7 pacientkách, je statisticky významná.

Výsledky našich měření: z 1 - 100 kHz  $R_0$  pro dominantní končetinu 3023  $\Omega$ ,  $R_0$  pro nedominantní končetinu 305  $\Omega$ ,  $d/nd = 1,0096$ , S.D. = 0,0925 jsou srovnatelné s výsledky získanými Cornishem a spol.:  $R_0$  pro dominantní končetinu = 289  $\Omega$ ,  $R_0$  pro nedominantní končetinu = 299  $\Omega$ ,  $d/nd = 1,0373$ , S.D. = 0,034 [51].

Někteří autoři se zabývali porovnáním jednotlivých rovnic používaných při MFBIa za účelem zpřesnění diagnostiky [63]. V našem souboru měla nejlepší výsledky extrapolace z 5, 50, 100 kHz ve smyslu nejnižší směrodatné odchylky S.D. což odpovídá faktu, že při 1 kHz je vysoká kapacitance kožního přechodu [47]. Stanovená S.D. 0,0827 z kontrolní skupiny může být následně použita pro časnou detekci lymfedému na základě podílu obou končetin tak, jak je popsáno v kapitole 4.1.1.. Díky tomu, že jsme k určení horního limitu pro detekci lymfedému použili jen jednostranný interval, který jsme získali z kontrolní skupiny: 1,138 (kapitola 4.1.1.), dosáhneme vyšší senzitivity vyšetření. Pokud bychom totiž použili jako ostatní autoři hranici určenou pomocí dvoustranného intervalu 2 S.D. byl by horní limit 1,1645.

Ve skupině B s jasným lymfedémem vykazovalo MFBIa vyšetření z extrapolace z 5, 50, 100 kHz vyšší rozdíly oproti objemům vypočteným z obvodů. To znamená, že MFBIa dokáže citlivěji zachytit patologické změny v ECT.

Pomocí Pearsonova korelačního koeficientu byl odhalena vyšší korelace mezi objemem vypočteným z obvodů a hmotností a BMI oproti objemům z MFBIA. MFBIA je tedy méně závislá na hmotnosti a BMI žen.

Na základě korelace mezi typem operace a charakteristikami nádoru a biometrickými charakteristikami pacientek byla nalezena statisticky významná souvislost mezi radikální modifikovanou mastektomií, věkem pacientky a velikostí nádorů. Lze to vysvětlit indikací k provedení mastektomie, kdy hlavní podmínkou neprovedení segmentektomie je nepoměr mezi tumorem a prsní žlázou. To znamená, že větší nádory jsou indikovány častěji k radikální modifikované mastektomii. Zároveň je častěji indikována mastektomie u starších žen, které v případě, že by podstoupily jen prs zachovávající operaci - segmentektomii, musí u nich z onkologického hlediska proběhnout šest týdnů trvající léčba ozařováním prsu. Starší pacientky často dávají přednost vyhnutí se pooperačnímu ozařování za cenu většího operačního zákroku.

Statisticky významná souvislost byla nalezena mezi velikostí nádoru a nálezem pozitivních lymfatických uzlin.

Nebyla nalezena souvislost mezi typem operace a histopatologickým typem nádoru. V 92 % byl nalezen duktální karcinom, což je více než odpovídá běžnému zastoupení podle literárních zdrojů (70 - 85 %) [2]. Ve větším souboru bychom pravděpodobně zaznamenali častější provedení radikální modifikované mastektomie u lobulárního typu karcinomu, protože lobulární karcinom je častěji multifokální, což představuje kontraindikaci provedení segmentektomie.

Souvislost mezi typem operace a počtem postižených lymfatických uzlin nebyla statisticky významná, ale můžeme sledovat trend k častějšímu výskytu postižených lymfatických uzlin u pacientek, které podstoupily radikální modifikovanou mastektomii ve srovnání se segmentektomií.

Zajímavým nálezem je přítomnost značné převahy operací provedených na nedominantní končetině - 64 %. Tento výsledek bude nutno vyhodnotit na rozsáhlejší souboru.

Několik prací se zabývalo faktory, které mají vliv na měření impedance: cvičení [64], výživa, teplota těla, fáze menstruačního cyklu, těhotenství [65]. V našem souboru je většina pacientek v postmenopauze nebo má chemoterapií navozenou amenorheu. Těhotenství, hydratace, fáze cyklu ovlivňuje hlavně složení trupu a jejich vliv na horní končetinu je tak minimální. Vliv ostatních faktorů lze zmírnit standardizací měření: měřit v klidu, vleže, s horními končetinami v mírné addukci s dlaněmi položenými na podložce.

V našem souboru byla incidence lymfedému významně závislá na použité metodě. Nejpřesnější se zdá metoda MFBIAcont, která vykazovala nejvyšší asociaci s lymfedémovými symptomy určenými pacientkou.

Zajímavým výsledkem je detekce lymfedému u 43 % pacientek, které podstoupily odstranění pouze sentinelové uzliny a měly tudíž signifikantně méně odstraněných lymfatických uzlin. Několik autorů porovnávalo morbiditu po detekci spádové uzliny (SLNB) a kompletní lymfadenektomii (ALND). Rozsáhlá studie srovnávala morbiditu na souboru 1253 pacientek. Výskyt lymfedému, bolestivosti, tvorby seromu a infekce byly 34%, 38%, 24%, 9% ve skupině s ALND, zatímco ve skupině SLNB 6 %, 14 %, 7 %, 3 % [66]. Podobné výsledky potvrdily i jiné studie [6;67-69]. Všechny tyto studie ovšem užívaly pro detekci lymfedému, tedy extracelulárního hromadění tekutiny, méně přesných metod - měření obvodu končetiny nebo hodnocení pacientkou.

Překvapivým nálezem je provedení 65 % operací na straně nedominantní končetiny. Tento výsledek je však nutno korelovat s epidemiologickými studiemi.

Podle australské skupiny Cornishe a spol. má metoda MFBIA pro detekci pooperačního lymfedému 100 % senzitivitu a 98 % specifitu [51]. Tito autoři použili detekci lymfedému při MFBIA poměru nd/d R01100 nad 3 S.D. získaného na základě kontrolní skupiny. V našem souboru byly 3 případy, kdy MFBIA vyšetření předcházelo rozvoji lymfedému, nicméně se jedná o malé číslo, abychom se mohli k tomuto výsledku jakkoliv vyjádřit.

## 7. ZÁVĚR

Na základě předložených výsledků můžeme uzavřít, že multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza je snadno použitelná a levná metoda, která umožňuje přesnou detekci lymfedému u pacientek po operaci karcinomu prsu. Tyto výsledky lze aplikovat na výzkum pooperačních komplikací u dalších malignit, u kterých je indikováno odstranění spádových lymfatických uzlin.

1) Upřesnili jsme metodologii vyšetření, pro stanovení horního limitu pro detekci lymfedému je vhodné použít jednostranný interval spolehlivosti získaný z kontrolní skupiny. Tím je zajištěna dostatečná senzitivita a specificita vyšetření.

2) Nejvhodnější extrapolace  $R_0$  pomocí které následně vypočítáváme objem ECT je pomocí frekvencí 5, 50, 100 kHz.

3) MFBIA je vhodná pro přesnou diagnostiku: výsledky ukázaly vyšší citlivost k změnám v ECT a nejvyšší korelaci se symptomy pacientky. Je rovněž méně závislá na hmotnosti a výšce pacientky.

4) Velikost nádoru, typ operace mají souvislost se vznikem lymfedému. Nebyla nalezena souvislost mezi ostatními sledovanými parametry a rizikem vzniku pooperačního lymfedému. Lymfedém vzniká často i ve skupině žen u kterých byla odstraněna pouze sentinelová uzlina.

## 8. SOUHRN

Lymfedém je závažnou pooperační komplikací u mnoha malignit. Jedná se o patologické nahromadění extracelulární tekutiny. Zvláště důležitá je u tohoto onemocnění časná diagnostika. V současné době existuje několik metod, které ale většinou měří jen celkový objem končetiny a ne objem ECT. Multifrekvenční bioelektrická impedanční analýza je metoda, která dokáže přesně detekovat změny v ECT. Cílem práce bylo ustanovit metodologii vyšetření u pacientek s rizikem lymfedému.

Změřili jsme kontrolní skupinu 60 žen, 5 žen s rozvinutým lymfedémem a skupinu 37 pacientek podstupující operaci pro karcinom prsu pomocí MFBIA a pomocí měření obvodů končetiny před operací a v tříměsíčních intervalech po dobu 9 měsíců. Zaznamenali jsme charakteristiky týkající se pacientek, operace a nádoru. Pro MFBIA jsme stanovili několik extrapolací z 1, 5, 50, 100, 200 kHz abychom získali odpor při 0 frekvenci, následně jsme vyhodnotili poměr  $R_0$  nedominantní/dominantní končetina a  $R_0$  neoperovaná/operovaná končetina, pomocí Personova korelačního koeficientu jsme porovnali výsledky z MFBIA a měření obvodů končetiny.

Extrapolace s nejnižší S.D. byla z 5, 50, 100 kHz. Ve skupině s lymfedémem měla vyšší senzitivitu metoda MFBIA ve srovnání s měření obvodů končetin. Signifikantně významnější korelaci jsme našli pro měření obvodů končetiny s váhou a BMI ve srovnání s MFBIA. Nalezli jsme statisticky signifikantní vztah mezi typem operace, věkem a velikostí nádoru. Rovněž významný je vztah mezi velikostí a počtem pozitivních uzlin. Lymfedém byl detekován u 14 žen alespoň jednou z používaných metod. Nejlepší asociaci se symptomy uváděnými pacientkou vykazovala MFBIA. Ve 3 případech detekovala MFBIA nárůst ECT před subjektivními symptomy. V 43 % byl lymfedém detekován ve skupině s odstraněním sentinelové uzliny.

## 9. SUMMARY

Lymphoedema is a severe postoperative complication after treatment of many malignancies. It is a pathological accumulation of extracellular water (ECW). Early diagnostic tool is needed. Multifrequency bioimpedance analysis (MFBI) is a method for detection of changes in ECW. We would like to establish the methodology for detection of lymphoedema of limb in patients undergoing breast cancer surgery.

We measured a control group of 60 women, 5 women with pronounced lymphoedema and a group of 37 patients undergoing a breast cancer surgery during 9 month after the surgery by MFBI and circumference. Characteristics of the patients were recorded. Different linear extrapolations from 1, 5, 50, 100, 200 kHz were determined to find resistance at 0 Hz for each women; ratio of  $R_0$  non-dominant/dominant and non-operated/operated limb was evaluated; Pearson correlation coefficient was used to compare correlation of the results and characteristics of the patient.

Extrapolation with the lowest standard deviation was found to be 5, 50, 100 kHz. On the group of women with pronounced lymphoedema higher sensitivity was found by MFBI compared to circumference measurements. Stronger correlation between the volumes calculated from circumferences with weight and BMI compared to MFBI was found. We found statistically significant relationship between the type of operation, age and the size of the tumour. There was a significant relationship between size and positive lymph nodes.

Lymphoedema was found in 14 women in the tested group. The best association between patient's subjective symptoms was with the MFBI measurement. In three cases MFBI revealed an elevation of ECT before the patients' symptoms. In 43 % lymphoedema was diagnosed by at least of detection methods in group with SLNB.

## 10. LITERATURA

- [1] Zdravotnická ročenka ÚZIS - 2004. 2005. Praha, ÚZIS.
- [2] Zuntová A. Histopatologie tumorů a proliferativních lézí prsu. *Mod Gyn Por* 2004; 13(3):366-397.
- [3] Chod J. Epidemiologie a rizikové faktory vzniku karcinomu prsu. *Mod Gyn Por* 2004; 13(3):397-403.
- [4] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16):1233-1241.
- [5] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16):1227-1232.
- [6] Lednický L. Operace prsů. *Mod Gyn Por* 1999; 8(4):293-306.
- [7] Sobin KH, Wittekind C. TNM klasifikace zhoubných nádorů. 6 ed. New York: John Wiley & Sons, 2004.
- [8] Moore MP, Kinne DW. Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. *J Adv Oncol* 1996;245-250.
- [9] Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol* 1997; 66(1):2-6.
- [10] Goldhirsch A. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(18):3817-3827.
- [11] Cranenbroek S, van der Sangen MJ, Kuijt GP, Voogd AC. Diagnosis, treatment and prognosis of internal mammary lymph node recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(3):271-275.
- [12] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes doesn't improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1999; 35(9):1320-1325.
- [13] Harlow SP, Krag DN. Sentinel lymph node--why study it: implications of the B-32 study. *Semin Surg Oncol* 2001; 20(3):224-229.

- [14] Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- [15] Halstead WS. The swelling of the arm after operations for cancer of the breast - elephantiasis chirurgica - its cause and prevention. Bull John Hopkins Hosp 1921; 32:309-313.
- [16] Villavicencio JL, Hargens AR, Pikoulitz E. Latest advances in edema. Phlebolympchol 1996; 12:9-15.
- [17] Campisi C, Boccardo F, Zilli A, et al. Lymphedema secondary to breast cancer treatment: possibility of diagnostic and therapeutic prevention. Ann Ital Chir 2002; 73(5):493-498.
- [18] Mortimer PS. The pathophysiology of lymphoedema. Cancer 1998; 83(12):2798-2802.
- [19] Tadych K, Donegan WL. Postmastectomy seromas and wound drainage. Surg Gynecol Obstet 1987; 165:483-487.
- [20] Larson D, Weinstein M, Goldberg I, et al. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Physic 1986; 12:1575-1582.
- [21] Werner RS, McCormick B, Petrek JA, et al. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. Radiology 1991; 180:177-184.
- [22] Wald M. Sekundární lymfedém po onkochirurgické terapii. Int Med Prax 2002; 5:210-214.
- [23] Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm Edema in Breast Cancer Patients. J Natl Cancer Inst 2001; 93(2):96-111.
- [24] Armer J, Fu MR, Wainstock JM, Zagar E, Jacobs LK. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. Lymphol 2004; 37(2):73-91.
- [25] Ferrandez JC, Serin D, Bouges S, et al. Frequency of lymphedema of the upper limb after treatment of breast cancer. Risk factors. Apropos of 683 cases. Bull Cancer 1996; 83 :989-995.
- [26] Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. Br J Cancer 1992; 66:136-138.
- [27] Lin PP, Allison DC, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. J Clin Oncol 1993; 11(8):1536-1544.
- [28] Paci E, Cariddi A, Barchelli A, Bianichi S, Cardona G, et al . Long-term sequelae of breast cancer surgery. Tumori 1996; 82:321-324.
- [29] Schunemann H, Willich N. Lymphodeme nach Mammakarzinom. Eine Studie uber 5868 Falle. Deutsch Med Wschr 1997; 122:536-541.
- [30] Morrow M. Axillary dissection: when and how radical. Semin Surg Oncol 1996; 12:321-327.
- [31] Greco M, Crippa F, Agresti R, et al. Axillary Lymph Node Staging in Breast Cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET: Clinical Evaluation and Alternative Management. J Natl Cancer Inst 2001; 93(8):630-635.
- [32] Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. J Surg Oncol 2005; 92(1):23-31.
- [33] Gerber LH. A review of measures of lymphedema. Cancer 1998; 83:2803-2804.
- [34] Bunce IH, Mirolo BR, Hennessy JM, et al. Post mastectomy lymphoedema treatment and measurement. Med J Aust 1994; 161:125-128.
- [35] Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE. The intra- and inter-tester reliability of three measurement methods for early detection of lymphoedema after axillary dissection. Eur J Lymph 1999; 27:74-79.
- [36] Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. Physical Ther 2006; 86(2):205-214.
- [37] Kaulesar Sukal DM, den Hoed PT, Johannes EJ, et al. Direct and indirect methods for the quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the dish model method and the frustrum sign model, using correlation coefficient and the limits agreement. J Biomed Eng 1993; 15:477-480.
- [38] Megens AM, Harris SR, Kim-Sing C, McKenzie DC. Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82:1639-1644.
- [39] Sander AP, Hajer NM, Hemenway K, Miller AC. Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. Phys Ther 2002; 82:1201-1212.
- [40] Clodius L, Deak L, Piller NB. A new instrument for the evaluation of tissue tonicity in lymphoedema. Lymphology 1976; 9:1-5.
- [41] Stanton AW, Northfield JW, Holroyd B, et al. Validation of an optoelectronic limb volume (Perometer). Lymphology 1997; 30:77-97.



- [42] Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy: a reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clin Nucl Med* 1993; 18:646-654.
- [43] Weiss M, Baumeister RGH, Tatsch K, Hahn K. Lymphoscintigraphy and semiquantitative evaluation of lymph drainage for long-term in patients with autogenous lymph vessel transportation. *Eur J Lymphol Rel Probl* 1997; 6:34-37.
- [44] Bourgeois P, Leduc O, Leduc A. Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. *Cancer* 1998; 83(12):2805-2812.
- [45] Ganong WF. *Přehled lékařské fyziologie*. Praha: H a H, 1995.
- [46] Ward LC, Byrne K, Rutter K. Reliability of multiple frequency bioelectrical impedance analysis: An inter-machine comparison. *Am J Human Biol* 1997; 9:63-72.
- [47] Cornish BH, Thomas BJ, Ward LC. Improved prediction of extracellular and total body water using impedance loci generated by multiple frequency bioelectrical impedance analysis. *Phys Med Biol* 1993; 38:337-346.
- [48] Cornish BH, Bunce IH, Ward LC, Jones LC, Thomas BJ. Bioelectrical impedance for monitoring the efficacy of lymphoedema treatment programmes. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38:169-176.
- [49] Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomized controlled study to minimize lymphoedema. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(1):51-64.
- [50] Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:221-226.
- [51] Cornish BH, Chapman C, Hirst C, Mirolo B, Bunce IH, Ward LC et al. Early diagnosis of lymphoedema using multiple frequency bioimpedance. *Lymphology* 2001; 34:2-11.
- [52] Cornish BH, Ward LC. Data analysis in multiple-frequency bioelectrical impedance analysis. *Physiol Meas* 1998; 19(2):275-283.
- [53] Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(5):292-307.
- [54] Petrek J, Lerner R. Lymphedema. In: Jay R.Harris, editor. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 1033-1040.
- [55] Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg* 2006; 243(3):313-315.
- [56] Duffy MJ. Serum Tumor Markers in Breast Cancer: Are They of Clinical Value? *Clin Chem* 2006; 52(3):345-351.
- [57] Page DL, Dupont WD. Anatomic indicators (histologic and cytologic) of increased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28(2):157-166.
- [58] Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Labor Med* 2000; 124(7):966-978.
- [59] Strnad P, Daneš J. *Nemoci prsu pro gynekology*. Praha: Grada Publishing, spol. s.r.o., 2001.
- [60] Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF et al. Targeted Therapy in Breast Cancer: The HER-2/neu Gene and Protein. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3(4):379-398.
- [61] Oliviera AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. *Am J Clin Pathol* 2005; 124:16-28.
- [62] Cole KS, Cole RH. Dispersion and absorption in dielectrics. I. Alternating current characteristics. *J Chem Phys* 1941; 9:341-351.
- [63] Dittmar M, Reber H. New equations for estimating body cell mass from bioimpedance parallel models in healthy older Germans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5):1005-1014.
- [64] McKenzie DC, Kalda AL. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphoedema in breast cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):463-466.
- [65] Mikes DM, Cha BA, Dym CL, Baumgaertner J, Hartzog AG, Tacey AD et al. Bioelectrical impedance analysis revisited. *Lymphology* 1999; 32:157-165.
- [66] Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138(5):482-487.
- [67] Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4312-4321.
- [68] Golshan M, Martin WJ, Dowlatsahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphoedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am Surg* 2003; 69(3):209-211.

[69] Schijven MP, Vingerhoets AJJM, Rutten HJT, Nieuwenhuijzen GAP, Roumen RMH, van Bussel ME et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29( 4):341-350.

## 11. VLASTNÍ PUBLIKAČNÍ ČINNOST

### 11.1. Monografie

- *Halaska, M.*, Rob, L. Komplikace v urogynekologii. in *Urogynekologie*, 157-161, Galén 2004, ISBN 80-7262272-2

### 11.2. Publikace s IF

- *Halaska, MG*, Vlk, R., Feldmar, P., Hrehorcak, M., Krcmar, M., Mlcochova, H., Mala, I., Rob, L. Predicting term birth weight using ultrasound and maternal characteristics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 3, 2006, in press (IF 0,955)
- Strnad, P., Rob, L., *Halaska, M.G.*, Chod, J., Zuntova, A., Moravcova, Z. Radioguided occult lesion localisation in combination with detection of the sentinel lymph node in non-palpable breast cancer tumours. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2006, in press (IF 0,509)
- Mlcochova, H., Horejsi, J., Martinek, J., Vetesnikova-Koubova, R., *Halaska, M.* Treatment of autoimmune ovarian damage in adolescent girls. *Neuroendocrinology Letters*, No 2 (Vol 26), 131 - 135, 2005 (IF 1,048)
- Robova, H., Rob, L., Pluta, M., Kacirek, J., *Halaska, M.*, Strnad, P., Schlegrova, D. Squamous intraepithelial lesion, microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynecol Oncol*, 6, 2005, 611-614, ISSN 0392-2936 (IF 0,509)
- Rob, L., Charvat, M., Robova, H., Strnad, P., Pluta, M., *Halaska, M.*, Hrehorcak, M. Sentinel lymph node identification (SLNI) in the management of conservative surgery in early cervical cancer: is it acceptable? *Gynecol Oncol*, 99(1), 2005, 147-148 (IF 2,083)
- Otcenasek, M., Halaska, M., Krcmar, M., Maresova, D., *Halaska, MG*. New approach to the urogynecological ultrasound examination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 103 (1), 72-74, 2002, ISSN: 0301-2115 (IF 0,955)

### 11.3. Publikace bez IF

- *Halaska, M.G.*, Komarek, V., Bunc, V., Mala, I., Chod, G., Strnad, P., Novotny, J., Stankusova, H., Kolarik, D., Maresova, D. A method for detection of postoperative lymphoedema after operation for breast cancer: Multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis. *J Applied Biomedicine*, in press
- *Halaška, M.J.*, Strnad, P., Chod, J., Rob, L. Karcinom prsu a těhotenství. *Moderní Gyn Por*, 13 (3), 2004, 413-419
- Kolařík, D., Netíková, L., Marinov, I., Julis, I., *Halaška, M.jr.*, Rauš, K., Driák, D., Záhumenský, J., Benková, K., Halaška, M. Populace buněk karcinomu prsu a její změny v závislosti na protinádorové léčbě. *Čes Gynek*, 71(1), 2006, 43-60
- Zbuzková, O., Binder, Z., *Halaška, M.*, Horáček, M., Pavel, P., Popelová, J., Hadačová, I. Reimplantace umělé srdeční chlopně ve 25. týdnu těhotenství. *Čes Gynek*, 70 (5), 2005, 367-369
- Strnad, P., Rob, L., Křížová, H., Zuntová, A., Chod, J., *Halaška, M.* Biopsie sentinelové lymfatické uzliny u karcinomu prsu v praxi. *Čes Gynek*, 70 (4), 2005, 291-295
- Krčmář, M., Otčenášek, M., Halaška, M., Kolařík, D., Záhumenský, J., *Halaška, MJ.* Hiatus urogenitalis a jeho dorzální součást-význam pro kontinenci moči a stolice u žen. *Čes Gynek*, 69(2), 2004, 140-8
- Strnad, P., Rob, L., Zuntová, A., Moravcová, Z., Chod, J., *Halaška, M.* Hormonální substituční léčba, proliferace prsu a riziko karcinomu. *Čes Gynek*, 6, 2002, 337-343
- Chod J., *Halaška M.*, Strnad P. 2. celostátní senologická konference ČGPS - souhrn. *Čes. Gynek*, 6, 2001

- Halaška,M., Pohanka,M., Daneš.L., Petri,E., *Halaška,MJ.* Sexuologické a urodynamické vyšetření po vaginálních operacích pro descenzus a inkontinenci  
Čes.Gynek., 2001,66 (6), 419-422

#### 11.4. Abstrakta

- *Halaska,M.J.*, Komarek,V., Strnad,P., Bunc,V., Chod,J., Kolarik,D., Novotny,J., Stankusova,H. Early detection of lymphoedema  
Eur J Cancer, Vol 2, (3) 2004, 146
- *Halaška, M.* Lymfedém - pooperační komplikace operace pro karcinom prsu a MFBIA jako nová diagnostická metoda.  
Prak Gynekol, 2, 2003, 10
- *Halaška,MJ.*, Vlk,R., Šíroká,K., Kulovaný,E., Otčenášek,M., Krčmář,M. Ultrasound and targeted history based birth weight prediction in post-term pregnancy.  
Čes Gynekol,67, 2002, 64
- *Halaška,MJ.*, Kulovaný,E., Rob, L., Halaška,M., Otčenášek,M., Krčmář,M. Je metoda císařského řezu Misgav Ladach přínosem?  
Prak Gynekol, 5, 2002, 37
- Celebic,A., *Halaska,M.*, Kosovac,O., Stojilkovic,D., Milanovic,Z., Miletic,N., Celebic,O., Dzodic,R. Comparison of pre-operative management, decision making and surgical in six European Cancer Units - the differences reported by European visiting fellows.  
Eur J Cancer, 4 (2), 76, 2006
- Chod J.Jr., Zavadova,E., Halaska,M. Jr., Strnad, P., Rob,L., Fucikova,T.: Increased TGF-beta 1 plasma level correlates with positive sentinel lymph node in patients with operable breast cancer  
Clinical Cancer Research, December, 2005
- Rob,L., Charvat,M., Strnad,P., Robova,H., Pluta,M., Kacirek,J., *Halaska,M.*, Schlegrova,D., Belsan,T. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy and simple trachelectomy for early cervical cancer: pilot study  
Int J Gynecol Cancer, 13, Supp 1, 2003
- Rob,L., Strnad,P., Pluta,M., Robova,H., *Halaska,M.*, Schlegrova,D. Sentinel lymph node identification of cervical cancer stage I  
Int J Gynecol Cancer, 13, Supp 1, 2003
- Pluta,M., Rob,L., Robova,H., *Halaska,M.*, Kacirek,J. Needle cone biopsy - new technique in the treatment of SIL  
Int J Gynecol Cancer, 13, Supp 1, 2003
- *Halaška,MJ.*, Vlk,R., Šíroká,K., Kulovaný,E., Otčenášek,M., Krčmář,M. Jsou současné metody predikce porodní hmotnosti plodu dostačující?  
Prak Gynekol, 5, 2002, 39
- Strnad,P., Rob,L., *Halaška,M.*, Chod,J., Zuntová,A. Sentinel lymph node mapping in breast cancer  
Čes Gynekol, 67, 2002, 64
- Vlk,R., Kulovaný,E., Špálová,I., *Halaška,MJ.* Termination of the pregnancy in the second trimester  
Čes Gynekol,67, 2002, 64
- Strnad,P., Zuntová,A., Rob,L., Chod,J., *Halaška,M.* Parametry karcinomů prsu u žen léčených steroidními hormony.  
Prak Gynekol, 5, 2002, 46

## 12. PŘÍLOHY

### 12.1. Příloha 1: Informovaný souhlas pro operantky

#### Informace

Byla Vám nabídnuta možnost účastnit se ve výzkumném projektu, který se zabývá lymfedémem horní končetiny po operaci pro zhoubný nádor prsu. Lymfedém je otok, který se podle dostupné literatury objevuje až u 30% pacientek po operaci prsu. Způsobuje ženám, které podstoupily operaci značné fyzické i psychické obtíže. Zapříčiněn je porušením lymfatického odtoku z horní končetiny a poruchou nervové kontroly cév. Léčebné možnosti spočívají v obvazové kompresi horní končetiny, cvičení, speciálně vyvinutých masážích, medikamentózní léčbě či chirurgickém zákroku. Důležité je včasné zjištění lymfedému, které může zabránit rozvoji jeho pozdních stádií.

Máme k dispozici přístroj, který je pomocí měření odporu schopen přesně určit zastoupení tekutin v určité části těla. Během měření je 4 elektrodami snímán odpor, který klade tkáň při průchodu elektrického proudu o různých frekvencích, které generuje přístroj. Vyšetření je nebolestivé, trvá 3 min, nezanechává žádné následky.

Pro porovnání bude provedeno rovněž jednoduché měření obvodu končetiny pomocí metru. Měření bude provedeno na obou končetinách den před operací a po operaci v tříměsíčních intervalech. Výsledky měření budou statisticky zpracovány a budou použity výhradně pro vědecký výzkum při zachování Vaší anonymity.

#### Práva pacienta

Účast je dobrovolná a pacient má kdykoliv právo bez udání důvodů ze studie vystoupit aniž mu z toho budou hrozit jakékoliv nevýhody. Účast ve studii může vést ke zlepšení Vašeho zdravotního stavu po operaci a výsledky budou použity u budoucích pacientů. Budete průběžně informována o nových poznatcích, abyste měla možnost zvážit kdykoliv svou účast při pokračování ve studii.

#### Souhlas

Má účast ve výzkumu je dobrovolná. Vím, že mohu kdykoliv ze studie vystoupit bez udání důvodů. Přečetla jsem informovaný souhlas pacienta, kterému jsem dokonale rozuměla. Všechny mé otázky byly zodpovězeny, budu-li mít další, mohu se kdykoliv obrátit na: MUDr.

Dávám tímto souhlas k zařazení do studie. Kopie tohoto souhlasu mi byla vydána.

Jméno pacienta:

Podpis:

Jméno odpovědného lékaře:

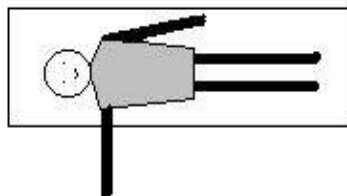
Podpis:

Místo:

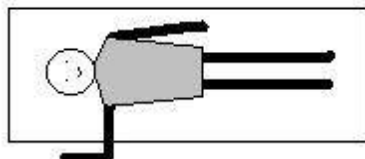
Datum:

### 12.1. Příloha 2: Informace pro pacientky

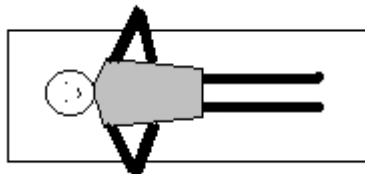
8) leh na zádech, upažte paži a spusťte ji přes okraj postele, poté paži zvedněte od 2-3 cm a udrzte ji přibližně 20 sekund spolu s nádechem (tento cvik neprovádějte, dokud není rána úplně zhojena, nepřemáhejte bolest)



9) leh na zádech, upažte a pokrčte paži tak, aby ruka byla vzhůru, poté zvedněte předloktí o 2-3 cm vzhůru a udrzte jej přibližně 20 sekund spolu s nádechem



10) v lehu nebo v sedě položte dlaně ze stran na hrudník, poté zhluboka dýchejte - nádech nosem a výdech ústy



#### Důležité kontakty:

Liga proti rakovině Na Slupi 6, 128 00, Praha 2, tel. 224 920 935, ww.lpr.cz  
 Jantar Na poříčí, 110 00, Praha 1, tel. 224872220  
 Klub ŽAP Kladrubská 305, 199 00, Praha 9, tel. 283 920 891,  
 www.sweb.cz/klub.zap

Gynekologicko-porodnická klinika  
 FN Motol a 2. LFUK  
 Senologická ambulance  
 V Úvalu 84, 150 06, Praha 5  
 tel. 22443 4295, 5. patro, uzal A



Praktické rady pro ženy po operaci prsu

#### Obecné poučení:

- chraňte ruku před poraněním ( každé poranění pečlivě ošetřete, zánět, lymfangoitida zvyšuje riziko vzniku lymfedému )
- při práci noste ochranné rukavice ( při mytí nádobí se vyhněte změkčení kůže )
- při odběrech krve, měření tlaku použijte zdravou ( neoperovanou ) ruku
- nenamáhejte operovanou ruku, nenoste v ní těžká břemena ( nákupní tašky ), omezte domácí práce ve vzpažení ( věšení prádla, mytí oken.. )
- ruční práce ( pletení, šití, háčkování .. ) provádějte maximálně 15 – 20 minut, střídějte je s relaxací
- vyvarujte se sportů zatěžujících horní končetiny (tenis, volejbal, běžky, kuželky)
- hodinky, prstýnky, náramky noste spíše na neoperované ruce
- omezte teplé koupele, saunu
- vyhněte se opalování minimálně po dobu jednoho roku ( teplo roztahuje cévy a usnadňuje tak vznik lymfedému, UV záření zvyšuje pigmentaci jizvy a kůže po eventuálním ozařování )
- nepoužívejte nadměrné množství kosmetických přípravků na ruce
- klasická masáž není vhodná
- při spaní nespěte na boku na operované ruce, ani ruku nepodkládejte pod hlavu
- není vhodné pít minerálních vod bohatých na Na, K ionty
- vhodné je plavání, cvičení ve vodě, chození
- vhodné je trénování ruky mačkáním měkkého míčku
- vhodné je pohodlné oblečení ( podprsenky s širokými ramínky.. )
- vhodné je při práci použít bandáž končetiny
- operovanou ruku podkládejte do zvýšené polohy ( polštářem .. )
- při chůzi vložte ruku do kapsy ( není vhodné, aby ruka volně visela podlé těla, zvětšuje to riziko vzniku otoku končetiny )
- pokračujte ve cvičení tak, jak jste byla instruována naší rehabilitační sestrou každý cvik opakujte 10x minimálně 3x denně po dobu aspoň 6 měsíců, nikdy necvičte přes bolest
- dbejte na správné držení těla a symetrické dýchání

- v případě, že budete mít pocit těžké ruky, pocit, že ruka otéká, protrahované bolesti, objednejte se v naší ambulanci
- bude-li u vás diagnostikován lymfedém, odešleme Vás do speciální lymfedémové ambulance, kde bude probíhat další léčba

### Jak pečovat o jizvu po mastektomii:

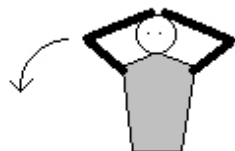
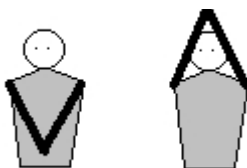
- jizvu zpočátku pouze sprchujte
- po 10 - 14 dnech od operace, je-li jizva zhojena, můžete jizvu a okolí 1-2x denně promašťovat (nesolené škvářené sádlo, contratubex ..)
- snažte se o co největší přístup vzduchu k jizvě (nenoste přilehavé oblečení)
- na jizvu můžete aplikovat jednoduchou tlakovou masáž
  - jemným tlakem bříška jednoho nebo dvou prstů stlačit okolní tkáň, po chvílce pustit a pokračovat dál podél celé jizvy
  - k předchozímu přidejte drobné krouživé pohyby
  - protahujte obdobně jizvu také v podélné ose
- po měsíci od operace se pokuste o zvětšení posunlivosti kůže v okolí rány - položte prsty na jizvu a jemně posunujte kůži do všech směrů

### Cviky:

1) lež na zádech, natažené paže zvedejte vzhůru, během pohybu zatínat v pěst a povolovat za pravidelného dýchání



2) lež na zádech, zvedejte natažené, spojené paže vzhůru s nádechem a zpět dolů s výdechem



3) v sedu položte ruce na temeno hlavy (propleťte prsty) a uklánějte trup do strany s nádechem a zpět do vzpřímené polohy s výdechem (střídejte strany)

4) v sedu položte ruce na temeno hlavy (propleťte prsty), lokty tlačte dozadu a při nádechu tlačte ramena dolů, při výdechu povolít



5) v sedu položte ruce na ramena a střídavě vždy jednou paží provádějte krouživé pohyby vpřed a vzad



6) v sedu položte ruce v týl, podívejte se očima nahorů při nádechu, a dolů při výdechu



7) v sedu položte hřbety dlaní volně na stehna, spustíte ramena dolů a snažte se o hluboký nádech nosem a výdech ústy přes hlásku "S"





