

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Dizertační práce

Detekce a prognostický význam sentinelové uzliny
u karcinomu prsu

Praha 2007

MUDr. David Pavlišta

Postgraduální doktorské studium biomedicíny
při UK a AV ČR v Praze

1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Obor experimentální chirurgie

Předseda oborové rady:
Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Adresa pracoviště:
Gynekologicko-porodnická klinika 1, LF UK a VFN v Praze 2
Přednosta: Prof. MUDr. A. Martan, DrSc.

Školitel:
Doc. MUDr. M. Dušková, CSc.
Klinika plastické chirurgie 3. LF UK a FNKV v Praze

Obsah:

1. ÚVOD	4
1.1 HISTORIE ANATOMICKÝCH NÁLEZŮ LYMFATICKÉ DRENÁŽE PRSU.	7
1.2. LYMFOSCINTIGRAFIE	10
1.3. HISTOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ.....	11
2. CÍL PROJEKTU	16
3. PRACOVNÍ HYPOTÉZY	17
4. MATERIÁL A METODIKA	18
4.1. MATERIÁL A METODIKA MODELOVÉ ČÁSTI	18
4.2. MATERIÁL A METODIKA CHIRURGICKÉ ČÁSTI A HISTOPATOLOGICKÉHO ZPRACOVÁNÍ	21
5. VÝSLEDKY	23
5. 1. VÝSLEDKY MODELOVÉ ČÁSTI	23
5. 2. VÝSLEDKY CHIRURGICKÉ ČÁSTI	29
5.3. VÝSLEDKY HISTOPATOLOGICKÉHO ZPRACOVÁNÍ	33
6. DISKUZE	60
7. ZÁVĚR	66
8. SOUHRN	68
9. SUMMARY	70
10. LITERATURA	72
11. SEZNAM PRACÍ PUBLIKOVANÝCH K TEMATU DIZERTAČNÍ PRÁCE	80

1. Úvod

Biopsie sentinelové uzliny je revoluční metoda v chirurgii karcinomu prsu. Rychlost a razance, se kterou se rozšířila během necelého desetiletí po celém světě, je nejen v chirurgii, ale i v medicíně vůbec, ojedinělá. I když stále není zařazena mezi oficiální standardy léčby, téměř všechny prestižní světová centra ji běžně provádějí (dle vlastních indikací a podmínek výběru pacientů). Vzhledem k výsledkům metaanalýz velkých randomizovaných studií je jen otázkou času, kdy bude biopsie sentinelové uzliny plně začleněna do standardů chirurgické léčby karcinomu prsu.

Původní myšlenkou této práce, která vznikla v roce 2000, bylo ověření konceptu sentinelové uzliny u karcinomu prsu, zhodnocení jejího významu pro léčbu a přínos pro pacientky. Během následujících šesti let byly tyto domněnky potvrzeny i celosvětovými multicentrickými studiemi. Relativně malý soubor pacientek odráží nesnáze při zavádění této metody do klinické praxe, nejen pro její organizační náročnost na spolupráci s novým týmem nukleární medicíny, ale i pro její ekonomickou zátěž (radiokoloid, gamakamera k detekci nukleární aktivity, imunohistochemické reagensie k detekci mikrometastáz a výrazné časové zatížení patologa hodnocením sentinelových uzlin), která je v každém zdravotním systému limitující. Přes to všechno se podařilo na gynekologicko-porodnické klinice I.LF UK a VFN v Praze tuto metodu ověřit a převést do klinické praxe mezi prvními v České republice a významně snížit nežádoucí účinky radikálních operací u nemocných, operovaných na tomto pracovišti.

Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění u žen. V roce 2003 bylo hlášeno v ČR 5353 nových onemocnění. Jeho incidence v ČR stejně jako v ekonomicky vyspělých zemích každoročně stoupá s postupným růstem životní úrovně. Absolutní incidence ostatních gynekologických zhoubných nádorů je výrazně menší než incidence karcinomu prsu. V České republice onemocní rakovinou prsu během svého života každá desátá žena. Karcinom prsu je vysoce heterogenní onemocnění. I když v posledních letech bylo získáno mnoho nových poznatků o možných genetických aspektech karcinomu prsu (mutace supresorových genů BRCA 1 a BRCA 2) stále není známá patofyziologie tohoto onemocnění. V současnosti se etiopatogeneze karcinomu prsu považuje za multifaktoriální. Svou roli tu hrají jak vrozené, tak i zevní vlivy a jejich vzájemná interakce. Výsledkem je vznik nádoru, jehož biologické chování lze jen velmi obtížně predikovat.

Nálezy typických metastáz v lymfatických uzlinách u nádorů prsu vedly v minulém století ke vzniku lokoregionální koncepce šíření nádoru, která na dlouho ovlivnila směr vývoje onkochirurgie a ve svém důsledku vedla, z dnešního pohledu, ke zbytečně rozsáhlým operačním výkonům. Během prvních 75 let minulého století platila představa, že karcinom prsu zůstává do určitého stadia lokalizován. Poté se začíná rozšiřovat do spádových lymfatických uzlin a dále i do vzdálených orgánů. Tato koncepce, reprezentovaná především Halstedem, vedla k extrémně agresivní lokální chirurgické léčbě. Tyto radikální operace měly značné negativní funkční důsledky, byly kosmeticky i funkčně značně mutilující a přitom ale nezaručovaly vyléčení. Novější práce svědčí pro to, že karcinom prsu může metastazovat časně, především však hematogenní cestou (33). Podle těchto studií agresivní lokální terapie nemá významný vliv na dlouhodobé přežití. Skutečnost, že některé druhy karcinomu prsu zůstávají dlouho stacionární a metastázy vytvářejí pouze lokálně, vysvětluje heterogenita karcinomu prsu. Tyto vlastnosti nádoru, stále účinnější adjuvantní terapie a nové ozařovací techniky umožnily v posledních dvaceti letech postupné snižování radikality operačních výkonů.

Standardní operační výkon pro karcinom prsu doporučený americkým National Cancer Institut z r. 2002 je odstranění nádoru a disekce axily v rozsahu I. a II. etáže (41). Hranice mezi II. a III. etáží je vymezena kaudální hranicí axilární žíly a laterálním okrajem malého prsního svalu.

U počátečních stádií nádorů prsu je standardním výkonem parciální mastektomie (lumpektomie, segmentektomie, kvadrantektomie). Její výhodou proti radikálním ablativním operacím je vedle snížení operační zátěže a chirurgických komplikací i menší mutilace nemocné (49). Úskalím je ale podstatně vyšší nárok na technické provedení, aby operace měla jak požadovaný kosmetický efekt, tak zaručovala onkologickou bezpečnost. Pod pojmem onkologická bezpečnost se rozumí dostatečné odstranění postižené žlázy a vytvoření terénu, který je možno následně dobře kontrolovat a to i v součinnosti s obligatorní radioterapií.

Zatímco resekční operace prsu již patří k rutinním standardizovaným výkonům, je biopsie sentinelové uzliny teprve postupně začleňována do léčebných standardů chirurgické léčby karcinomu prsu. Její nespornou výhodou proti radikální disekci axily je snížení operační zátěže, chirurgických komplikací a negativních socioekonomických důsledků lymfedemu (49). Úskalím je ale podstatně vyšší nárok na koordinaci a spolupráci několika týmů najednou (radiologie, nukleární medicína, chirurgie, patologie).

Lymfatické uzliny byly od počátku pro snadnou makroskopickou a palpační identifikaci v zorném poli chirurgů. Jejich snahou bylo odstranit co možná největší počet těchto potencionálních anebo skutečných metastatických nádorových ložisek. I přes možnou primární hematogenní diseminaci nádoru a nespornou účinnost adjuvantní chemo a radioterapie má lymfadenektomie svůj význam. Lymfatické uzliny jsou nejčastějším a mnohdy jediným nalezeným místem, kam nádor metastazuje. Nádorová pozitivita axilárních lymfatických uzlin je jedním ze základních údajů pro staging karcinomu prsu a nejspolehlivějším prognostickým faktorem. S detekcí stále časnějších stadií karcinomu prsu se lymfadenektomie staly z kurativních operací operacemi stagingovými. Vzhledem k možným závažným komplikacím disekce axily se stále častěji objevují snahy o její modifikaci na více či méně exaktní sampling uzlin. 70-80% nemocných po exenteraci axilly, zvláště v kombinaci s aktinoterapií udává alespoň jednu z možných komplikací (tvorba seromu v operační ráně, později lymfedem horní končetiny, parestezie, omezená mobilita horní končetiny). Současným trendem je proto zmenšit radikalitu výkonu v axile. Velmi slibné jsou výsledky studií biopsie takzvané sentinelové uzliny.

Koncept sentinelové uzliny již byl ověřen u jiných nádorů. V roce 1993 byla Kragem poprvé užita gamakamera k lokalizaci a chirurgickému odstranění sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem prsu (1). Sentinelová uzlina, „uzlina strážce“, je první spádová uzlina, která drénuje nádor. Předpokládá se, že tato uzlina je první místo, kam se nádor lymfatickou cestou rozšiřuje. V některých případech může být přítomno i více takových uzlin. U rakoviny prsu se sentinelová uzlina obvykle nachází v axile, ačkoliv v malém procentu případů se může vyskytnout kdekoli v lymfatickém systému prsu (13). K lokalizaci sentinelové uzliny lze použít patentovou modř nebo scintigrafii, nejvhodnější je kombinace těchto metod. Aplikace kontrastu může být peritumorální nebo subdermální. Současný výzkum karcinomu prsu prokazuje, že sentinelová uzlina může být indikátorem toho, zda se nádor rozšířil do lymfatického systému axily. Dosavadní studie potvrzují teorii, že jestliže nejsou nádorové buňky nalezeny v sentinelové uzlině, je nepravděpodobné, že budou nalezeny v ostatních axilárních uzlinách. Staging a prognóza karcinomu prsu jsou založeny na počtu nádorově postižených axilárních lymfatických uzlin. K přesnému stagingu je potřeba získat nejméně 10 uzlin. Jen 40 % všech operovaných pacientek má histologicky prokázané metastázy v axile, takže 60% pacientek je vystaveno riziku vzniku operačních a pooperačních komplikací zbytečně (65). Z pohledu minimálně invazivní chirurgie se tato skutečnost jeví jako overtreatment se značným rizikem závažných komplikací. Jestliže se prokáže, že

histologický stav sentinelové uzliny odpovídá stavu ostatních axilárních uzlin a že neovlivní prognozu onemocnění, pak lze ustoupit od paušální exenterace axily a staging karcinomu prsu založit na stavu sentinelové uzliny. Snahou je také zvýšit přesnost histologického hodnocení preparátů detekcí mikrometastaz použitím imunohistochemických metod, které jsou schopné detekovat i ojedinělé nádorové buňky. Kontroverzní stále zůstává otázka lymfatické drenáže vnitřních kvadrantů prsu, obzvláště pak dolního vnitřního kvadrantu.

Jisté je, že prakticky všechny recentní práce se shodují ve svých závěrech, že teorie sentinelové uzliny u karcinomu prsu je platná a s postupnými zkušenostmi se pohybuje neúspěšnost detekce kolem 1 – 2%. Postupně se tak biopsie sentinelové uzliny stává metodou volby chirurgické léčby iniciálních stadií karcinomu prsu pro svou nízkou pooperační morbiditu a vysokou výpovědní hodnotu o stavu axilárních uzlin a tím i stagingu u pacientek s karcinomem prsu (33).

Současný anatomický obraz lymfatické drenáže prsu je výsledkem řady prací, které byly publikovány během dvou století. Po tuto dobu byly postupně doplňovány anatomické poznatky o topografii lymfatických cév prsu a jeho regionálních uzlin na podkladě nástříků lymfatických cév klasickými metodami jako je znázornění cév rtutí, tuší a Gerotovou masou. Posledních 30 let byly lymfatické cévy v klinice znázorňovány kontrastní olejovou lymfografií, lymfoscintigrafií a intravitálními barvivými (Patentová modř).

1.1 Historie anatomických nálezů lymfatické drenáže prsu.

Cruikshank a Mascagni (1789) popsali lymfatické cévy bradavky prsu a superficiální části mammy, které přecházely laterálně do pektorálních uzlin a poté do uzlin axily. Z dorzální části žlázy vycházely lymfatické cévy, které se napojovaly na lymfatické cévy a uzliny podél arteria thoracica interna přes povrch musculus pectoralis major. Současně popsali lymfatické cévy prsu, které se napojovaly na interkostální a epigastrické uzliny a lymfatika (14).

Sappey (1876) v učebnici anatomie lymfatických cév znázornil a popsal bohatý povrchový subareolární plexus tenkých lymfatických cév, který je propojen s lymfatickými hlubokými částmi žlázy. V hluboké části žlázy se jemné lymfatické cévy sbíhají do silnějších lymfatických cév, které podél mlékovodů přecházejí do lymfatických cév subareolárního plexu. Plexus je napojen na lymfatické cévy nad ním ležící kůže (56). V roce 1953 znázornil Grant tento centripetální lymfatický průtok na obrázcích (23).

Hypotézu, že kůže prsu spolu s mléčnou žlázou tvoří jednotku, která má společnou lymfatickou drenáž, vysvětluje Borgstein společným ektodermálním základem obou tkání (3). Někteří autoři uvádějí, že znázornění lymfatických cest po periareolární aplikaci kontrastní látky je shodné jako po peritumorální aplikaci a to nezávisle na lokalizaci tumoru v prsu (4,37,38, 43). Díky lymfatické propojenosti na okolní lymfatické cesty je považována subareolární injekce radiokoloidu za vhodné označení lymfatických cest a sentinelové uzliny (33,34). Ne všemi autory je tento názor přijímán. Při intradermální a periareolární injekci se nezobrazí cesty do mamárních uzlin (19). Ale při aplikaci kontrastní látky intraparenchymálně se v 10-19 % současně zobrazí i extraaxilární lymfatické cesty (4, 19,51).

Heidenheim (1889), Rotter (1899) a Rouvier (1932) ukázali možnost šíření karcinomu z hlubší části prsu lymfatickými cévami které prorážejí retroglandulární tukové těleso, musculus pectoralis major (hlavně jeho sternální část) a někdy i musculus pectoralis minor a napojují se na interpektorální a subpektorální uzliny (26,54,55). Tato transmuskulární lymfatická spojení se anatomickými injekčními technikami těžko dokazují. Rouvier na základě Sappeyových nálezů popsal, že ze subareolárního plexu odstupují dva hlavní sběrné lymfatické kolektory, které jsou napojeny na různé skupiny axilárních uzlin (55). Opačný názor zastává Turner – Warwick, který pokládá lymfatické cévy hlubší části prsu za hlavní a subareolární lymfatickým cévám přisuzuje vedlejší význam (64). Haagensen na podkladě vlastních studií o lymfatickém šíření metastáz podporuje názor Turner- Warwick (25). Mamární (parasternální) lymfatické uzliny které přijímají lymfatické spojky z prsu přes interkostální prostory se pokládají vedle axilárních uzlin za druhou důležitou lokalitu pro metastázy karcinomu prsu (21,28,48,57).

Většina zde citovaných autorů, ale i řada jiných, popisují i další akcesorní lymfatické cévy, které spojují lymfatické cévy prsu s interkostálními, supraklavikulárními a epigastickými uzlinami (2,22,32,52).

Na základě těchto morfologických výzkumů byla zjištěna řada anatomických cest, kterými může být lymfa z prsu odváděna a kudy se mohou šířit nádorové buňky. Převážná většina autorů udává šíření nádorových buněk z mediálních a laterálních kvadrantů prsu lymfatickými cévami do ipsilaterálních axilárních uzlin včetně uzliny sentinelové (8, 9, 61,62). Jiná skupina autorů udává šíření nádorových buněk nejen do axilárních uzlin, ale i do parasternálních (mamárních) uzlin. Nález metastaticky postižených parasternálních uzlin u jednotlivých autorů velmikulísá: 1-6% (29), 12% (31), 17% (5) nebo až v 56% (66). Metastázy do parasternálních uzlin byly nalezeny ze všech kvadrantů prsů, ale procentuálně

se lišily kvadrant od kvadrantu. Zároveň byly prokázány metastázy i ve 13% v supraklavikulárních uzlinách a ve 12% v interpektorálních uzlinách (66).

Rozdílné výsledky jsou způsobeny pravděpodobně také rozdílnou metodikou klinického lymfatického mapování a biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu, která není stále plně standardizována. V klinické lokalizaci SU se nejčastěji používá kombinovaná aplikace radiokoloidu a patentové modři (Blue dye). Způsob (časový interval před operací) a místo aplikace (peritumorální, subareolární, parenchymatozní, podkožní) těchto látek se na různých pracovištích liší a některé otázky zůstávají stále nevyřešeny. Recentně publikované práce jsou založeny na perioperačním lymfatickým mapování u pacientek s karcinomem prsu. Kontrast je aplikován většinou do okolí tumoru a poté je disekována spádová SU, aniž by byly vizualizovány lymfatické cévy.

I když do dnešních dnů není zcela objasněno do jaké míry kožní lymfatika komunikují s hlubokými parenchymálními lymfatickými (19), recentně publikovaný přehled multicentrických studií zabývajících se klinickým lymfatickým mapováním u karcinomu prsu podporuje názor, že lymfatika parenchymu mléčné žlázy i kožního krytu prsu spolu velmi intenzivně komunikují a že primární spádovou oblastí lymfy z prsu je axila (33).

Nové možnosti lymfatického mapování přinesla před 10 lety scintigrafie, zprvu předoperační, později díky přenosným scintigrafickým detektorům i peroperační. Za současný standard se považuje použití kombinace aplikace radiokoloidu a blue dye peroperačně, které dosahuje přesnosti až 98 % s falešnou negativitou 0 % (13). Tuttle a Mc Master prokázali na velkých souborech z různých pracovišť, že obě metody mají stejnou úspěšnost (65). Další technické možnosti, které byly intenzivně sledovány je místo a čas aplikace kontrastu (39). Původně byl důraz kladen na přísně intraparenchymovou aplikaci do lůžka tumoru (3), protože se předpokládalo, že prs je rozdělen do funkčně odlišných segmentů. V současné době převažuje názor, že po dermální aplikaci radiokoloidu je úspěšnost biopsie SU větší, než při peritumorální aplikaci (13,35). Někteří autoři využívají bohaté lymfatické drenáže Sappeyova plexu a aplikují kontrast subareolárně (33,38). Klimberg aplikoval intraparenchymálně blue dye a subareolárně radiokoloid a všechny radioaktivní (hot) uzliny byly i modré (38). Ke stejným závěrům dospěl i Tuttle (65). Zajímavé jsou výsledky biopsie SU u multicentrického karcinomu prsu. Do lůžka jednoho tumoru byla aplikována Blue dye a do lůžka druhého tumoru, který byl uložen v jiném kvadrantu byl aplikován radiokoloid. Ve všech pěti případech byla nalezena jedna sentinelová uzlina, která byla „blue and hot“ (30). Na základě těchto prací lze předpokládat, že většina prsního parenchymu je preferenčně drenována do

sentinelové uzliny, většinou lokalizované v axile, kterou můžeme identifikovat pomocí aplikace patentové modři a radiokoloidu (5,13,35,65).

Přesným umístěním SU v axile se nezabývalo mnoho autorů pravděpodobně v důsledku ne příliš přehledných anatomických orientačních bodů v axilární oblasti. Polohu SU v axile zkoumal Cox, který při popisu jejího uložení v axile použil zevně viditelné na kůži lokalizované orientační body : laterální okraj velkého prsního svalu, dolní hranici axilárního ochlupení a ventrální hranici musculus latissimus dorsi. 94% SN našel na kruhové ploše o průměru 5 cm, jejíž střed je lokalizován na průsečíku centralní axilární čáry a dolní hranice axilárního ochlupení (13).

Metodika biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu není stále plně standardizována a na různých pracovištích se značně liší. K lokalizaci sentinelové uzliny se v klinice používá intravitálního barviva (Blue Dye, Patent Blue) a radiokoloidů, nejvhodnější je kombinace těchto metod (13,33). Přestože bylo publikováno množství prací zabývajících se biopsií SU, zůstávají některé otázky stále kontroverzní (timing aplikace kontrastní látky, uložení sentinelové uzliny mimo axilu). Většina publikovaných prací je založena na perioperačním lymfatickém mapování u pacientek s klinicky diagnostikovaným karcinomem prsu. Kontrast je aplikován většinou do okolí tumoru a poté je disekována spádová SU, aniž by byly vizualizovány lymfatické cévy. Je nutno zdůraznit, že úspěšnost metody biopsie SU závisí na spolehlivosti jejího nalezení.

1.2. Lymfoscintigrafie

Význam lymfatického mapování prokázal již v roce 1977 Cabanas (6) u pacientů s carcinoma penisu. Ale až v 90. letech minulého století Morton a spol. použil isosulfanovou modř k průkazu lymfatické drenáže u maligního melanomu (47). Radionavigační chirurgie se v detekci SN používá posledních 10 let – jako první ji zavedli v roce 1993 Alex a Krag (1).

Požívaná radiofarmaka by měla splňovat tyto požadavky – po intersticiální aplikaci by měla zobrazit lymfatickou cestu (nebo i více cest) a měla by být přednostně vychytávána a zadržena v první tzv. sentinelové uzlině či skupině sentinelových uzlin. Tato intranodální retence je u většiny radiofarmak (koloidních částic) založena na fagocytóze makrofágy přítomných v sinusoidálních prostorách uzliny. Pro fagocytózu je nezbytnou podmínkou negativní povrchový náboj částic a předchozí opsonizace některými složkami komplementu, ale také alfa i beta globuliny (44,45). Tato kritéria splňují koloidní částice jednak anorganické povahy (198Au-koloid, 99mTc- Sn-sulfid, 99mTc-sulfur koloid, 99mTc- fluorid cínatý,

^{99m}Tc-Re-sulfide), ale také látky organické (nano- nebo mikrokoloid lidského sérového albuminu).

Po intersticiální injekci jsou koloidní částice z místa aplikace odváděny lymfatickými cestami. Rychlost šíření lymfou je nepřímo úměrná velikosti koloidních částic. Částice menší než 5nm však rychle prostupují do krevních kapilár a jsou proto k detekci sentinelových uzlin nevhodné. Naproti tomu částice větší než 1 um prakticky zůstávají v místě aplikace a pro detekci sentinelových uzlin se také nepoužívají. Giuliano uvádí, že optimální velikost částic je v rozmezí 100-200nm (24).

Podle velikosti částic lze rozdělit indikátory na:

- a) radioaktivní koloidy o malé velikosti částic (menší než 100nm)- snadno prostupují lymfatickými cévami a dobře se vychytávají v lymfatických uzlinách. Patří sem např.: ^{99m}Tc-S-koloid (filtrovaný), ^{99m}Tc- koloid lidského sérumalbuminu (Nano-albumon, Nanocoll), ^{99m}Tc-Sn-trisulfid (Lymfoscint).
- b) radioaktivní koloidy o větší velikosti částic (100-600nm)- lymfatickými cestami prochází pomaleji, ale jsou přednostně zachycovány v sentinelových uzlinách. Sem patří ^{99m}Tc-S-koloid (nefiltrovaný) a ^{99m}Tc-koloid lidského albuminu Senti-Scint.

V USA je nejčastěji požívaným radiofarmakem ^{99m}Tc-S-koloid (filtrovaný i nefiltrovaný), v Evropě jsou to ^{99m}Tc- koloidy lidského seralbuminu a v Austrálii a v Kanadě se nejčastěji používá ^{99m}Tc-Sn-trisulfid. Radiofarmakem zatím bez širšího klinického použití je ^{99m}Tc-MAG3-mannosyl-dextran (68). Tento radioindikátor se váže na některé receptory v retikuloendoteliální tkáni.

1.3. Histologické vyšetření.

Histopatologické vyšetření axilárních lymfatických uzlin pro zjištění metastáz při operaci pro karcinom prsu je základní součástí TNM systému. Metastatické postižení axilárních lymfatických uzlin má negativní prognostický význam (33,72).

Metastázy karcinomu mléčné žlázy v lymfatických uzlinách se podle velikosti dělí na makrometastázy, jejichž průměr je větší než 2 mm a mikrometastázy o průměru 0,2 – 2 mm. Okultní metastázy jsou ty, které nebyly zastiženy při standardním barvení hematoxylinem – eosinem (HE), ale zachytilo je až následné imunohistopatologické vyšetření. Při tomto vyšetření se používají různé druhy monoklonálních protilátek proti cytokeratinům. Okultní metastázy mohou být různě velké a jejich nález zhoršuje prognózu onemocnění (10,15,16, 18,71) a je pravděpodobně příčinou recidiv (63). Je zřejmé, že žádný dosud publikovaný

protokol histopatologického vyšetření SLU není schopen detekovat všechny přítomné metastatické buňky (17), teoreticky by bylo zapotřebí stovek řezů.

Snaha po záchytu co největšího počtu metastáz v SU při běžném barvení hematoxylinem-eosinem (HE) vedla ke zvyšování počtu histologických preparátů, které byly odebírány z různých lokalit uzliny. V zásadě jsou uzliny vyšetřovány dvěma způsoby prokrajování. Při použití metody seriových řezů jsou uzliny prokrajovány ve stejných vzdálenostech z jedné strany na druhou. Při použití metody step-řezů, jsou naopak prokrajovány v různých úrovních, jejichž vzdálenost závisí od použité metodiky (63). Ještě větší úspěšnosti detekce metastáz bylo dosaženo pomocí identifikace nádorových buněk za použití imunohistochemického průkazu cytokeratinů (12,15,18,27,40,58,67). Při imunohistochemickém vyšetření jsou v sinusech uzlin prokazatelné i malé skupiny nádorových buněk nebo i dokonce jednotlivé cytokeratinpozitivní buňky, které při barvení HE patrně nejsou. Klinický význam těchto jednotlivých buněk zatím není jasný (20). Je také otázka, zda se v takovýchto případech skutečně jedná o metastatické nádorové buňky. Některé práce z poslední doby vyjadřují názor, že se může jednat o arteficiální mechanický přenos nádorových nebo normálních epitelových buněk do sinusů lymfatické uzliny související s předchozím operačním zákrokem na prsu (7,46). U některých pacientek se však tyto buňky vyskytovaly v uzlinách před manipulací s prsem a zřejmě se tedy nejednalo o artefakt (46).

Podrobné imunohistochemické vyšetření je ve srovnání s běžným vyšetřením řezu v barvení HE velmi náročné na čas, na množství a cenu materiálu a chemikálií. Rutinní imunohistochemické vyšetření všech axilárních uzlin se z těchto důvodů standardně neprovádí a používá se jen při vyšetření SU (obvykle se jedná o jednu nebo dvě uzliny). Řada autorů se snaží toto vyšetření optimalizovat a pokouší se doporučit určitou standardní metodu (15,16,40,58,67,71,72).

Vzhledem k rozdílům ve způsobu vyšetření SU a různým i kontroverzním výsledkům, provedla European Working Group for Breast Screening Pathology srovnání literárních dat (20). Do studie byly zahrnuty pouze práce, které sledovaly více než 100 pacientek, celkem byly zhodnoceny nálezy od 4550 pacientů. Pro nalezení sentinelové uzliny bylo použito vitální barvivo a radiokoloid nebo obojí. Metodika histologického zpracování se na jednotlivých pracovištích značně lišila. Na 60 % pracovišť byly sentinelové uzliny vyšetřovány peroperačně (zmrazené řezy nebo otisková cytologie). Na ostatních pracovištích byly uzliny vyšetřovány standardně po obarvení HE. 70 % pracovišť provádělo rutinně imunohistochemické vyšetření na přítomnost cytokeratinů (20).

Analýza těchto prací ukázala, že histologický a imunohistochemický nález v SU měl předpovědní hodnotu o stavu ostatních axilárních uzlin u 96,8 % pacientek. To znamená, že neadekvátní staging, ve většině případů falešně negativní nález, mělo méně než 4 % pacientek. Podrobné vyšetření SU s použitím sériového nebo postupného prokrájení a průkazu cytokeratinů umožnilo identifikaci metastáz, které nezachytila konvenční histologie (tzv. okultních metastáz). Jednalo se většinou o mikrometastázy nebo o jednotlivé nádorové buňky, resp. jejich shluky, které jsou některými autory označovány jako submikrometastázy. Podle TNM klasifikace se jedná o jednotlivé nádorové buňky nebo jejich shluky, jejichž průměr je menší než 0,2 mm, a které jsou lokalizované v sinusech uzliny bez známek nezávislého růstu (invaze, reakce tkáně). S výskytem okultních metastáz jsou spojeny dvě otázky. První se týká jejich významu pro prognózu onemocnění a vlivu na staging a z něj vyplývající indikace systémové léčby. Druhá se zabývá významem okultních metastáz v predikci postižení ostatních axilárních uzlin.

Prognostický význam okultních metastáz závisí pravděpodobně na jejich velikosti. Identifikace okultních metastáz je velmi náročná, a proto se zjišťováním jejich významu zabývalo jen několik prací (20). Větší a déle trvající studie považují nález okultních metastáz za nepříznivý prognostický faktor. Jiné publikace však tato zjištění nepotvrdily a ukazují, že tato otázka není vyřešena. Jestliže mají pacientky s okultními metastázami horší prognózu, nejspíše to platí pro větší metastázy. Při nálezu mikrometastáz je SU považována za pozitivní a je zároveň indikací k rozšíření chirurgického výkonu nebo k ozáření axily. Význam nálezu jednotlivých nádorových buněk nebo jejich shluků není dosud objasněn. Nová TMN klasifikace je nepovažuje za metastázy v pravém slova smyslu a zavedla pro ně označení pN0 (i+) (17).

Chua et al. pozoroval, že jestliže je metastáza v sentinelové uzlině menší než 2mm a je zachycena pouze imunohistochemicky, nebyly další axilární uzliny metastaticky postiženy (9). Podobné závěry publikoval i Czerniecki: negativní axilární uzliny při velikosti metastázy v SU pod 2 mm a primárního tumoru v prsu pod 2 cm (18).

Význam nálezu okultních metastáz v SU pro predikci stavu ostatních axilárních uzlin zatím není dosud vyřešen. Přínos biopsie SU spočívá především v její negativitě, tedy nejsou-li v ní přítomny metastázy. V případě nálezu mikrometastáz nebo submikrometastáz se odhaduje postižení ostatních axilárních uzlin na 18 % případů. Tyto data jsou však jen z malých souborů, navíc mohou být zatíženy chybou vlastní identifikace SU (jsou-li

přítomny okultní metastázy v SU a zároveň makrometastázy v nesentinelové uzlině, pak původní uzlina nebyla pravděpodobně sentinelová uzlina).

Peroperační vyšetření SLU

SU byly v analýze European Working Group for Breast Screening Pathology v 60 % vyšetřovány peroperačně, protože v případě nálezu metastáz může být provedena disekce axile v jedné době a odpadá reoperace. Používají se zmrazené řezy a / nebo cytologie otisků rozkrojené sentinelové uzliny. Výhody a nevýhody těchto metod jsou dobře známy. Obě metody mají přibližně stejné výsledky týkající se pozitivních i falešně negativních nálezů. Falešná negativita je však silně ovlivněna způsobem definitivního vyšetření uzliny. Největší shoda peroperačního a definitivního vyšetření je udávána v těch případech, kdy se definitivně vyšetřuje pouze plocha uzliny, která byla vyšetřena peroperačně. V případě že jsou zhotoveny další řezy, narůstá počet detekovaných metastáz. Největší nevýhodou zmrazeného řezu je větší zhmoždění a poškození uzliny, které snižuje výtěžnost definitivního histopatologického zpracování (53).

Molekulární analýza SLU

Pro vyšetření SLU se používá i molekulární analýza. Obvykle se jedná o reverzní transkripční polymerázovou řetězovou reakci (RT-PCR). Je ještě citlivější než imunohistochemické vyšetření, ale chybí specifické markery k identifikaci cytokeratinů. Vznikají problémy interpretace částečně pozitivního výsledku vyšetření při použití mnohočetných markerů přítomnosti nádorových buněk, nedostatku morfologické kontroly a výskytu falešně pozitivních testů. Dilema, jak posuzovat imunohistochemicky negativní a současně PCR pozitivní nálezy je ještě více sporná než nález okultních metastáz. Molekulární analýza by měla být aplikována pouze experimentálně, protože výsledky jsou velmi rozdílné a jejich význam není dosud jasný (20).

Z výsledků analýzy European Working Group for Breast Screening Pathology (20) vychází publikace o konkrétních rozdílech ve vyšetření a hodnocení SLU na různých pracovištích v Evropě (17). Bylo dotazováno 382 pracovišť. 240 z nich vyšetřuje SLU, 60 % z nich peroperačně, a to převážně ze zmrazených řezů. Zcela ojediněle je při peroperační biopsii prováděno imunohistochemické vyšetření. Při definitivním vyšetření zpracovává většina laboratoří (96 %) celé uzliny, buď rozkrájené v několika úrovních nebo rozdělené na polovinu. 12 % pracovišť vyšetří pouze jeden řez barvený HE z každého bloku. Zbýlých 84 %

pracovišť prokrajuje bloky sériově v různých vzdálenostech (10 – 500um), některá (25 %) bloky zpracují celé. 71 % pracovišť používá rutinně imunohistochemické vyšetření ve všech případech negativního nálezu při barvení HE. Používané protilátky proti cytokeratinům se však na jednotlivých pracovištích velmi liší. Někdy jsou prokazovány pouze pancytokeratiny. Z tohoto výčtu vyplývají značné rozdíly v použitých metodách. V řadě případů imunohistochemické vyšetření nepokryje spektrum všech cytokeratinů, které by mohly nádorové buňky exprimovat.

2. Cíl projektu

Cílem modelové části studie bylo topograficky zmapovat povrchovou lymfatickou drenáž prsu, včetně akcesorních cest, která není ovlivněna přítomností zhoubného nádoru a která předurčuje možná místa vzniku metastáz a ověřit, zda-li uložení tumoru a jeho sentinelové uzliny vytváří reprodukovatelný korelát a určit polohu této predilekční uzliny pro vznik metastáz a mikrometastáz karcinomu prsu v závislosti na umístění nádoru v jednotlivých kvadrantech prsu. Analýzou získaných údajů vytvořit model lymfatické mapy prsu a umístění sentinelové uzliny v axile.

Cílem klinické části bylo na základě výsledků lokalizace sentinelové uzliny vytvořit model umístění SU a vypracovat detailní metodiku lokalizace a cílené disekce sentinelové uzliny. Dále posoudit, zda-li stav SU dostatečně jasně a vždy vypovídá o patologicko-anatomickém nálezu na lymfatických uzlinách I. a II. axilární etáže. Také byly analyzovány histomorfologické vlastnosti nádorů a jejich vztah k postižení SU s cílem určit ty rizikové vlastnosti, které by definovaly pacientky s již metastaticky postiženými axilárními uzlinami.

3. Pracovní hypotézy

Sentinelová uzlina u karcinomu prsu je predilekčním místem vzniku metastáz. Lokalizace sentinelové uzliny je podmíněna uložením nádoru v prsu a anatomickou variabilitou jedince. Lze předpokládat, že její umístění je na základě více vyšetření dobře odhadnutelné a že se může nacházet mimo běžné operační pole. Její radioizotopová a peroperační detekce, sampling a histopatologické vyšetření může nahradit nezbytnou radikální disekci I. a II. etáže axily..

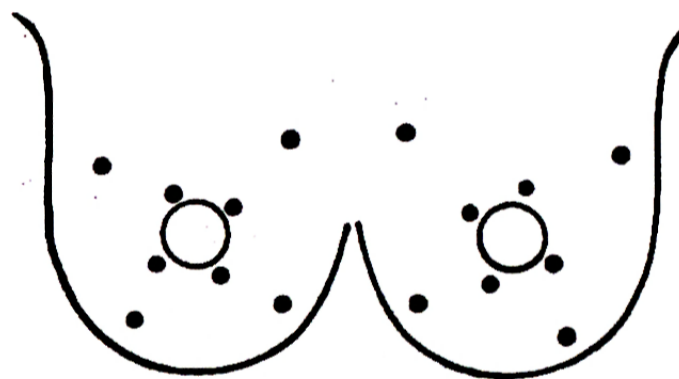
Po ověření spolehlivosti radioisotopové detekce sentinelové uzliny v kombinaci s minimálně invazivní chirurgickou metodikou cílené disekce SU může být tato metodika zavedena do komplexní léčby karcinomu prsu. Ze socioekonomických aspektů je očekáváno zkrácení doby operace, snížení celkové zátěže nemocné a zmenšení počtu pooperačních komplikací časných i pozdních, vzniklých v důsledku radikální chirurgické intervence, zvýšení kvality života a zlepšení společensko-sociálního uplatnění nemocných s karcinomem prsu. Na základě těchto úvah byly stanoveny čtyři předpoklady:

1. Je-li sentinelová uzlina bez metastáz, pak jsou ostatní axilární uzliny bez metastáz.
2. Biopsie SU je spolehlivá metoda k provedení stagingu karcinomu prsu (posouzení stavu axilárních uzlin)?
3. Existuje parametr, nebo kombinace více parametrů primárního nádoru v prsu (velikost a typ nádoru, grading, lymfangioinvaze, DCIS, EIC, KI 67, steroidní receptory, c-erb 2) pro které platí, že jsou-li splněny, pak již není metastaticky postižena ani SU a ani nejsou postiženy ostatní axilární uzliny.
4. Existuje parametr, nebo kombinace více parametrů metastázy v SU a primárního nádoru (velikost a typ nádoru v prsu a metastázy v SU, pozitivní estrogenové receptory, ...), pro které platí, že jsou-li splněny, pak může být vyloučeno metastatické postižení ostatních axilárních uzlin.

4. Materiál a metodika

4.1. Materiál a metodika modelové části

Modelová část byla provedena na 23 kadaverech ženského pohlaví průměrného stáří 65 let do 12 hodin po úmrtí na interní onemocnění s negativní anamnézou zhoubného onemocnění. Prs byl rozdělen do 4 kvadrantů (horní vnitřní – HV, horní zevní – HZ, dolní vnitřní – DV, dolní zevní – DZ) a na oblast areoly. Po pozvolném prohřátí přední hrudní stěny vodou na teplotu 37 stupňů Celsia byla postupně pomalu subdermálně aplikována patentová modř periareolárně, na rozhraní a do center jednotlivých kvadrantů prsu (obr.1). Po zobrazení a šetrné preparaci lymfatických cév a uzlin byly nálezy fotograficky zdokumentovány a schematicky zaznamenán jejich průběh a uložení do mapy prsu na transparentní folii (obr.15) a poté byla provedena sumace všech schémat (obr. 16). Na základě sumace byl vytvořen model povrchových lymfatik prsu (obr. 17).

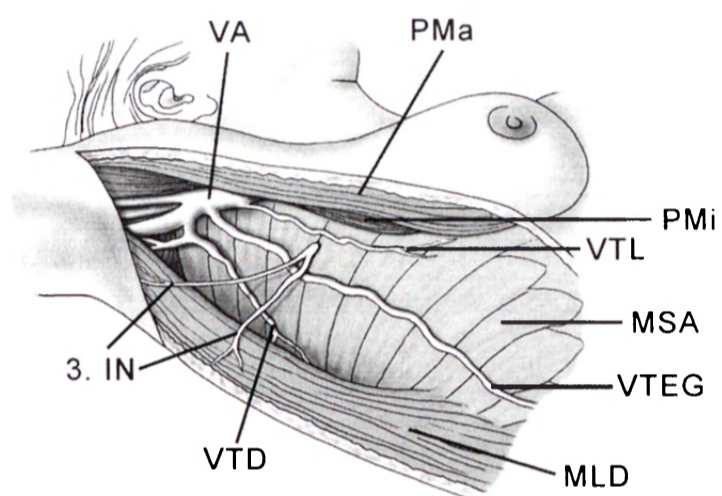


Obr. 1. Místa aplikace kontrastní látky.

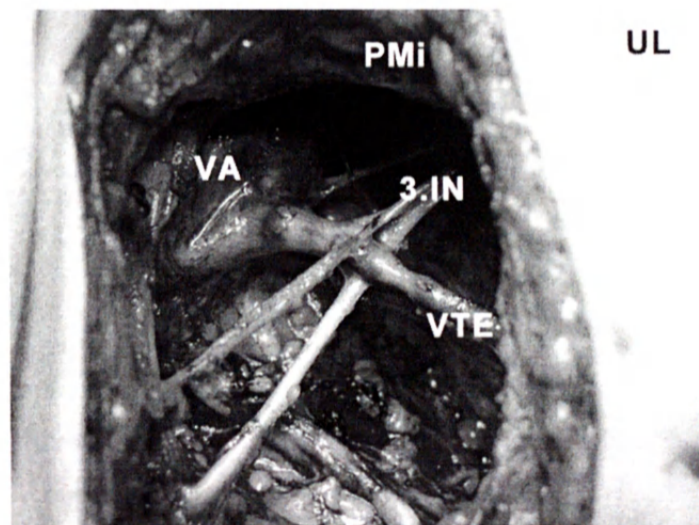
Lokalizace uložení sentinelové uzliny v axile byla detailně zkoumána na 24 axilách (12 kadaverů). Z důvodu jednoznačného popisu lokalizace sentinelové uzliny v axile bylo pro objektivizaci její lokalizace zavedeno zvláštní schéma topografických poměrů axily. Z laterálního pohledu má axila tvar čtyřúhelníku jehož strany tvoří: ventrálně velký prsní sval, dorzálně m. latissimus dorsi a kraniálně axilární žíla. Kaudálně nemá anatomickou hranici (obr.2). Pro snadnější orientaci v oblasti dolní axily byly stanoveny následující orientační body: laterální okraj velkého prsního svalu, III. interkostobrachiální nerv (jeho větev) a véna

thoracica lateralis, která je větví vena axilaris. Obr.3 ukazuje anatomické poměry po preparaci a obr. 4 jejich schematické znázornění.

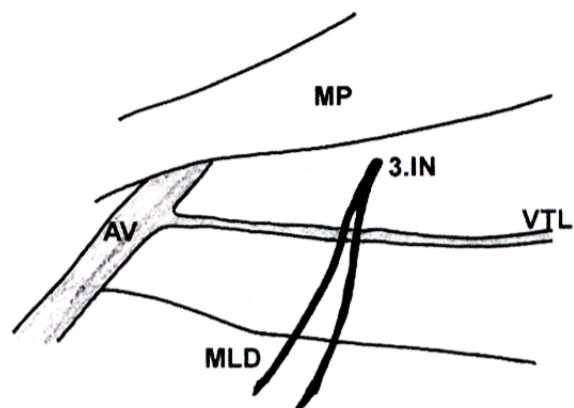
Pomocí těchto orientačních bodů lze axilu rozdělit do 4 (přibližně stejně velkých) kvadrantů (obr.5). Do tohoto schématu bylo zaznamenáno umístění jednotlivých sentinelových uzlin tak, jak bylo jištěno při preparacích.



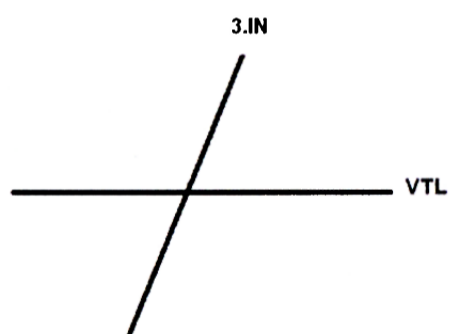
Obr. 2. Sumace lokalizace detekovaných SU. Legenda: 3.IN – 3.interkostobrachiální nerv, VA – vena axilaris, PMa – musculus pectoralis maior, PMi – musculus pectoralis minor, VTL – vena thoracica laterallis, MSA – musculus serratus anterior, VTL – vena thoracicodorsalis, VTE – vena thoracoepigastica, MLD – musculus latissimus dorsi.



Obr. 3. Pohled do pravé axily po preparaci jednotlivých struktur



Obr. 4. Schematické znázornění anatomických poměrů po preparaci pravé axily. AV – axilární žíla, MP – musculus pectoralis maior, MLD – musculus latissimus dorsi, 3.IN – 3. interkostobrachiální nerv, VTL – vena thoracica lateralis.



Obr. 5. Kvadranty axily tvořené třetím interkostobrachiálním nervem a laterální hrudní žílou.

Do studie nebyly zavzaty pacientky: po jakémkoliv chirurgickém výkonu na prsu či v axile, s multicentrickým tumorem, nebo tumorem větším než 50 mm v největším rozměru, pacientky s klinickým podezřením na postižení axily (palpační nebo ultrazvukový nález) a po neoadjuvantní chemoterapii.

4.2. Materiál a metodika chirurgické části a histopatologického zpracování

Chirurgická část byla provedena celkem u 131 pacientek operovaných pro zhoubný nádor prsu s maximální velikostí nádoru do 30 mm v největším rozměru a bez klinického podezření (negativní ultrazvukové vyšetření a nehmátné axilární uzliny) na metastatické postižení axilárních uzlin. Tato kritéria odpovídají klinickému stadiu T 2, N0. Diagnóza karcinomu prsu byla předoperačně biopticky ověřena.

Zobrazení sentinelové uzliny bylo provedeno jedním z následujících způsobů nebo jejich kombinací: preoperačním scintigramem, peroperační radionavigací pomocí přenosné detekční sondy a peroperační aplikací patentové modři. Zastoupení a kombinace jednotlivých metod detekce je uvedeno v tabulce č. 1.

Scintigrafie byla provedena 18 – 24hodin před operací po peritumorální aplikaci 1 ml radiokoloidu (^{99m}Tc-koloid lidského albuminu Senti-Scint) s celkovou aktivitou do 30MBq. Scintigram byl proveden ve dvou rovinách (frontální a laterální) a na kůži byla zakreslena projekce sentinelové uzliny. Perioperačně byl injikován 1 ml patentové modři (Patent Blue V SODIUM firmy Guerbert) do té části lůžka tumoru, která byla přivrácena směrem k axile. V 24 případech byla patentová modř aplikována subdermálně. Pomocí přenosné detekční sondy Gamma Detection System Neo 2000® firmy Ethicon (Johnson & Johnson) byla peroperačně detekována sentinelová uzlina. Po vyjmutí SN byla změřena její radioaktivita. V případě, že v axile byla detekována další uzlina, která měla více než 10% aktivity vyjmuté uzliny, byla tato uzlina rovněž vyjmuta a také označena jako sentinelová (Tuttle).

U všech pacientek byla provedena disekce axilárních uzlin v úrovni I. a II. etáže. Tento postup vyplýval ze standardů Onkologické kliniky VFN pro léčbu karcinomu prsu, ve kterých nebyla v době realizace projektu biopsie SN začleněna. Z tohoto důvodu nebylo provedeno peroperační histologické vyšetření SN.

Histopatologické vyšetření zahrnovalo definitivní histologické vyšetření primárního nádoru, sentinelové uzliny a axilárních uzlin I a II etáže. U SN, u kterých nebylo zjištěno metastatické postižení po standardním obarvení hematoxilinem-eozinem, bylo provedeno ještě imunohistochemické vyšetření : 1. na přítomnost proliferačního markeru Ki-67 (vysoká exprese – negativní prognostický znak), 2. na přítomnost estrogenních a progesteronových receptorů (prognostický význam u žen do 35 let horší prognóza) a prediktivní význam (léčebné odpovědi na hormonální léčbu), 3. na přítomnost markerů minimální reziduální nemoci (pancytokeratin, cytokeratin 19) (klinický význam je v současné době intenzivně

studován), 4. na míru exprese onkogenu c-erbB-2 (predikce sníženého účinku hormonální terapie, predikce chemosenzitivity na antracyklinová cytostatika, negativní prognostický faktor. K detekci všech výše uvedených markerů bylo využito komerčně dostupných protilátek firmy DAKO ve spojení s vizualizačním kitem LSAB2. Při statistickém zpracování výsledků byla hledána korelace mezi typem nádoru, jeho histoonkologickými charakteristikami a postižením sentinelových a axilárních lymfatických uzlin. Vyhodnocen byl rovněž počet sentinelových uzlin a procento souhlasného nálezu v sentinelových a axilárních uzlinách.

Metodika histopatologického zpracování sentinelových lymfatických uzlin

Uzliny byly fixovány v 10 % formolu. Pokud byl jejich průměr menší než 5 mm, byly rozděleny na poloviny a celé zality do parafínu. Větší uzliny byly rozkrájeny na lamely 3 mm silné a ty byly zality do parafínu. Z každé lamely byly 5 mikrom silné řezy barveny HE. Pokud v nich nebyla nalezena metastáza, byly parafínové bloky dále prokrájeny po vrstvách o šířce 250 mikrometrů. Z každé úrovně byly 5 μ m silné řezy barveny HE a byla na nich dále imunohistochemicky vyšetřována přítomnost cytokeratinů. K pokrytí detekce co nejširšího spektra cytokeratinů byla použita kombinace reagensů AE 1,3 a CAM 5,2 od firmy DAKO. Uzliny byly v těchto případech vyšetřeny celé. V histologických preparátech byly popisovány mikrometastázy a shluky nádorových buněk, resp. jednotlivé cytokeratin pozitivní buňky.

Metodika statistického zpracování získaných dat

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí programu SPSS verze 11.0 od firmy SPSS. Ordinární a statické proměnné byly testovány na normalitu (testy dle Kormogorova a Smirnova), strmost a špičatost. Pro analýzu byly použity neparametrické testy (Whitney – Mann) a Spearmanova neparametrická korelační analýza. Nominální proměnné byly hodnoceny pomocí kontingenčních tabulek a adjustovaných reziduálů. Analýza rizik byla hodnocena pomocí odds ratio.

Byla porovnána senzitivita a specifita histologického nálezu v sentinelové uzlině ve vztahu k primárnímu nádoru a axilárním uzlinám a posouzen prognostický a prediktivní význam sentinelové uzliny.

5. Výsledky

5. 1. Výsledky modelové části

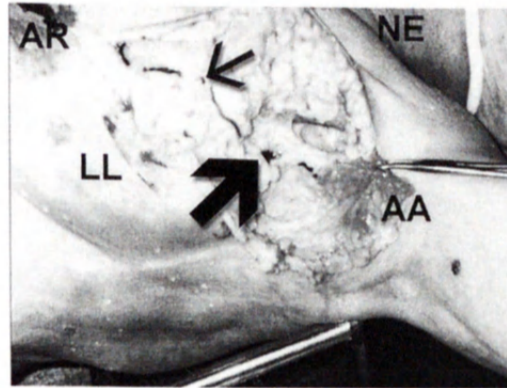
Lymfatická drenáž prsu

Při podkožní aplikaci patentové modři do subareolární oblasti se spolehlivě zobrazoval subareolární lymfatický plexus, jehož cévy se napojovaly na jednotlivé sběrné lymfatické cévy (kolektory) z jednotlivých kvadrantů (obr. 7,11). Při aplikaci modři do jednotlivých kvadrantů se zobrazily z každého kvadrantu odvodné kolektory. Ze zevních kvadrantů probíhaly přímo směrem do axily (obr. 6,10). Při nástřiku HV kvadrantu se zobrazovaly cévy vedoucí do DV kvadrantu a naopak. Sběrné kolektory z mediálních kvadrantů lemovaly mediální, kraniální a kaudální okraje prsu a poté ústily do axily (obr. 12,13). Ve dvou případech byl DV kvadrant drenován přímo do axily kolektorem, který probíhal v těsné blízkosti areoly (obr.13).

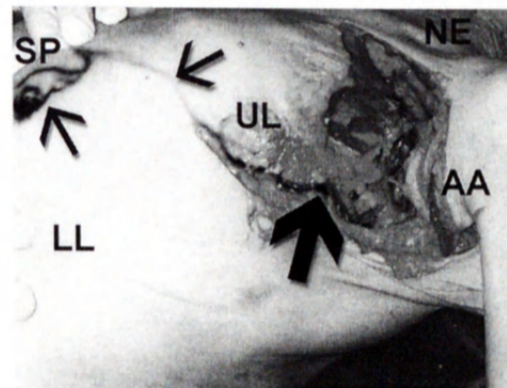
Přes velkou variabilitu vlastní lymfatické drenáže prsu se jednotlivé odvodné lymfatické cévy v oblasti laterálního okraje velkého pectorálního svalu spojovaly do jednoho nebo dvou sběrných lymfatických kolektorů, které vstupovaly do axily v horním zevním kvadrantu a ústily do lymfatické uzliny v dolní části axily (obr. 8,9). Tuto uzlinu jsme považovali za sentinelovou. Uzlina byla lokalizovaná ventrálně od střední osy axily – střední axilární čára (která prochází uprostřed mezi přední a zadní axilární čarou) v úrovni 3. - 4.žebra. Ze SN odstupoval jediný kolektor, který vedl do vyšší etáže axilárních uzlin. Na tuto situaci nemělo vliv ani místo aplikace patentové modři.

Při aplikaci kontrastní látky do vnitřních kvadrantů prsu jsme ani v jednom případě nepozorovali průnik barvy do lymfatických cév které by ústily do parasternálních uzlin.

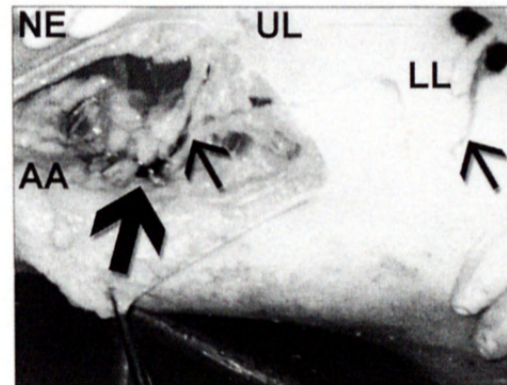
Výsledný model lymfatické drenáže je na obr. 16 a 17.



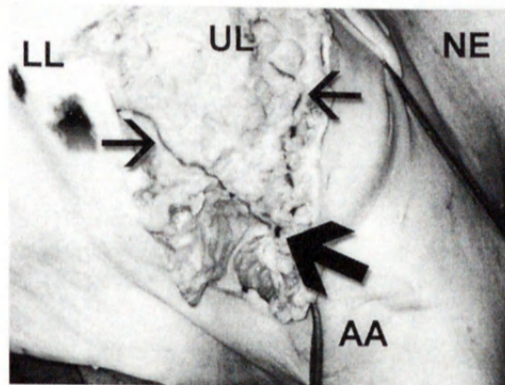
Obr. 6. Lymfatický kolektor (tenká šipka) vedoucí z periareolární oblasti prochází sentinelovou uzlinou (tlustá šipka) a míří do vyšších etáží axily (levý prs). AA – axila, AR – areola, NE – krk, LL- dolní laterální kvadrant.



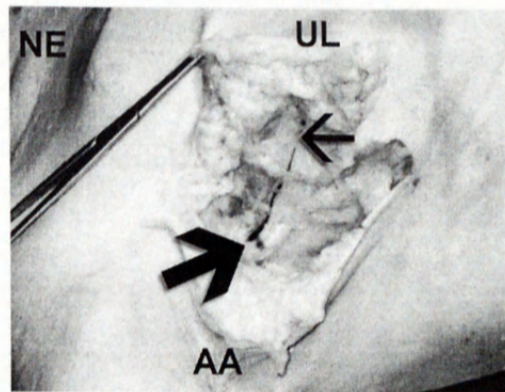
Obr. 7. Lymfatický kolektor (tenká šipka) vedoucí ze subareolárního plexu (SP) přes sentinelovou uzlinu (tlustá šipka) do axily (levý prs). AA – axila, NE – krk, LL- dolní laterální kvadrant, UL – horní laterální kvadrant, LM – dolní mediální kvadrant.



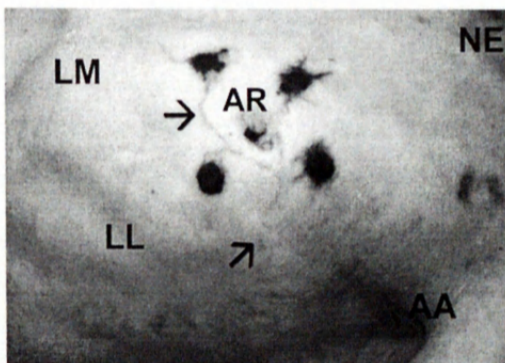
Obr.8. Lymfatický kolektor odvádějící lymfu z dolního laterálního kvadrantu (LL) částečně probíhá mimo kožní kryt prsu (kaudálně od sulcus submamarius. Tlustá šipka – sentinelová uzlina, tenká šipka – lymfatické (pravý prs). AA – axila, NE – krk, LL- dolní laterální kvadrant, UL – horní laterální kvadrant.



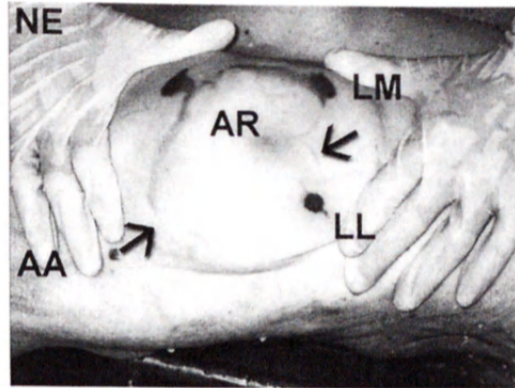
Obr. 9. Lymfatické kolektory probíhají z dolního a horního zevního kvadrantu (tenké šipky) a ústí do sentinelové uzliny (tlustá šipka) (levý prs). AA – axila, NE – krk, LL- dolní laterální kvadrant, UL – horní laterální kvadrant.



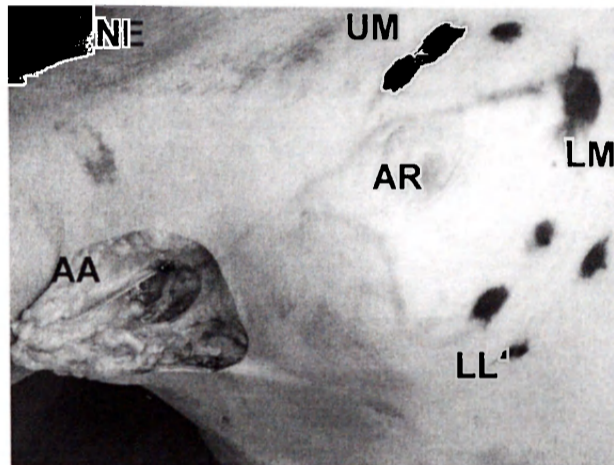
Obr. 10. Lymfatický kolektor vedoucí z horního zevního kvadrantu (pravý prs). AA – axila, NE – krk, UL – horní laterální kvadrant, velká šipka –sentinelová uzlina, malá šipka-sběrný kolektor.



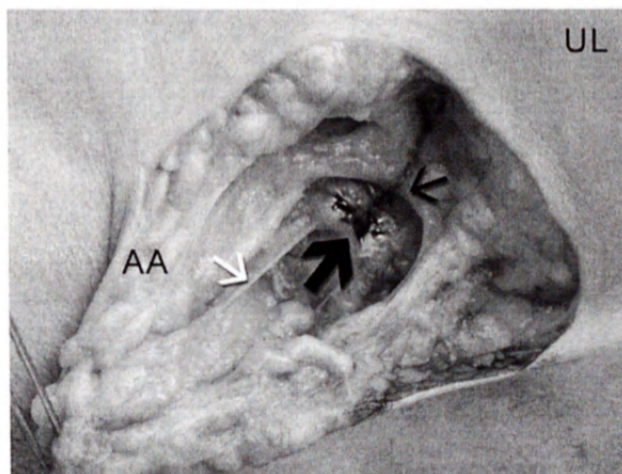
Obr. 11. Periareolární plexus (levý prs). Šipky – lymfatické cévy, AA – axila, AR – areola, NE – krk, LL- dolní laterální kvadrant, LM – dolní mediální kvadrant.



Obr. 12. Lymfatické cévy obkružující prs (pravý prs). AA – axila, AR – areola, NE – krk, LL- dolní laterální kvadrant, LM – dolní mediální kvadrant.



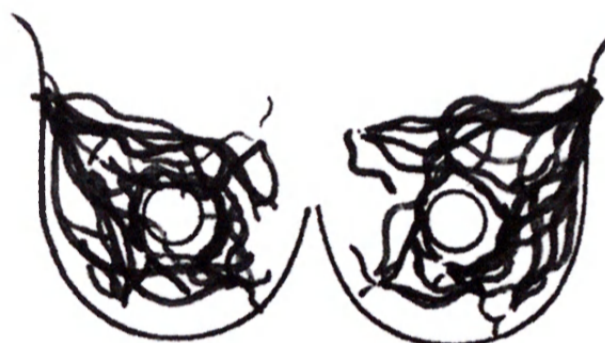
Obr. 13. Lymfatická céva směřující z dolního vnitřního kvadrantu kolem areoly přes horní laterální kvadrant do axily. Další céva vede z dolního laterálního kvadrantu do axily (pravý prs). AA – axila, AR – areola, NE – krk, LL- dolní laterální kvadrant, UM – horní mediální kvadrant, LM – dolní mediální kvadrant.



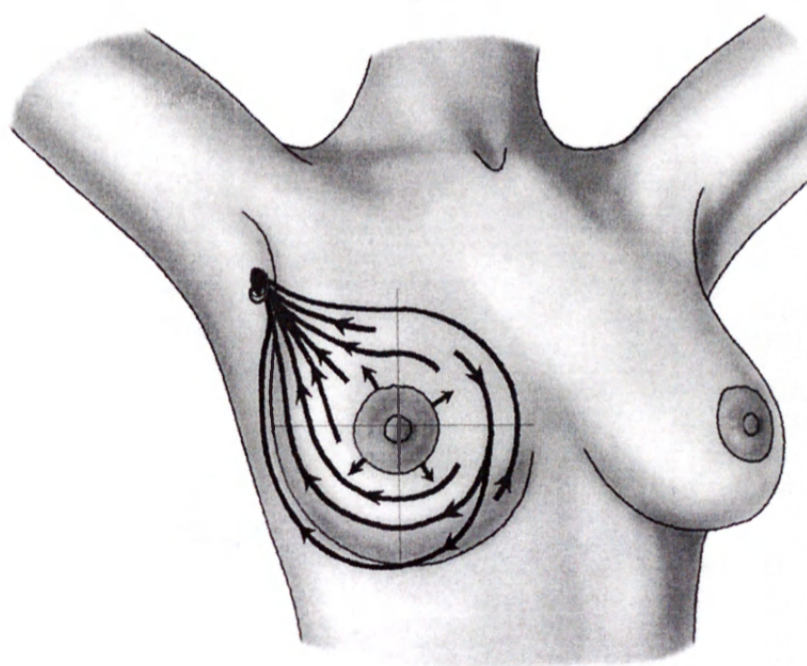
Obr. 14. Pohled do pravé axily. Velká černá šipka-SN s přívodným kolektorem, malá bílá šipka-interkostální nerv, malá černá šipka-přívodný lymfatický kolektor.



Obr. 15. Příklad zobrazených lymfatických cév po aplikaci kontrastní látky



Obr. 16. Celková sumace jednotlivých schemat.



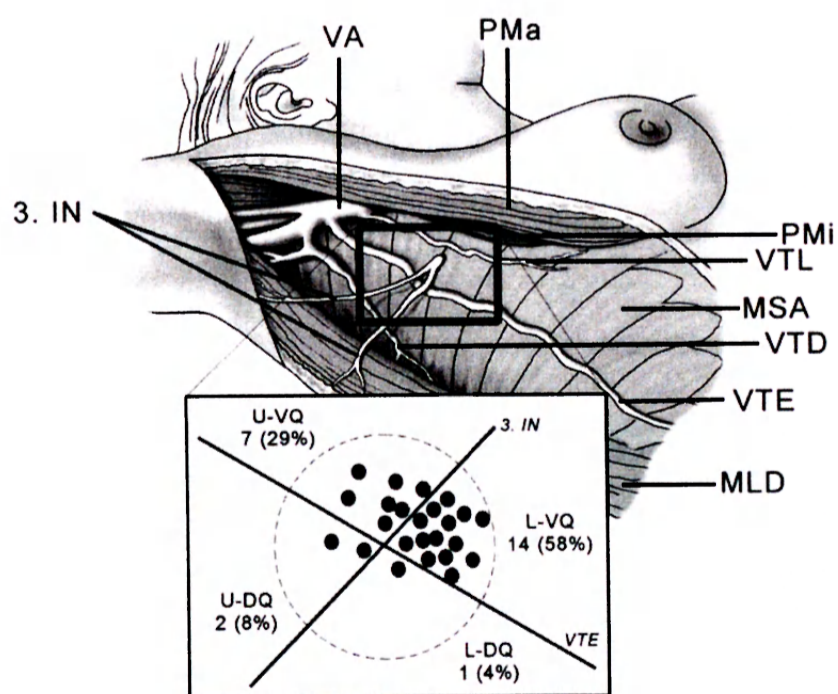
Obr. 17. Výsledný model kožní a podkožní lymfatické drenáže prsu.

Lokalizace SU

SN byla lokalizovaná v tukové tkáni v blízkosti clavi-pectoral fascia ve většině případů v kaudálně-ventrálním kvadrantu axily (obr.6,7) (14 případů resp.58 %). V 7 případech, resp.v 29% byla SN lokalizována v kranioventrálním kvadrantu, ve 2 případech resp.v 8% v kraniodorsálním a ve 1 případě v kaudálně dorzálním (obr. 13). SN lokalizované ve třech posledně jmenovaných kvadrantech byly vzdáleny do 2 cm od křížení intercostobrachiálních nervů a lateral thoracic vein (obr. 2,13,14). Sumace poloh zobrazených SN všech případů je na obr.18.

Ze SN odstupoval ve všech případech jediný kolektor, který vedl do vyšší etáže axilárních uzlin (obr. 6,7). Ve všech případech se zobrazila SN spolu s lymfatickými kolektory. SN byly lokalizovány v blízkosti clavi-pectoral fascia a spíše povrchově, žádná SN nebyla nalezen v blízkosti hrudní stěny. Při porovnání průběhu sběrných lymfatických kolektorů a uložení SU v pravé a levé axile u jednotlivých kadaverů, byla u 8 z nich (66 %) zjištěna symetrie. Všechny zobrazené SN měly jednu nebo dvě přívodné cévy, podle kterých bylo možné uzlinu objevit. Extraaxilárně byla nalezena žádná modře zbarvená SN.

Rekonstrukce projekce SN na kůži byla problematická vzhledem k rozsahu preparace. Ve většině případů došlo k uvolnění kůže a podkoží a nebylo možno provést zpětnou rekonstrukci tak, aby nedošlo k významným posunům kůže a podkoží.



Obr. 18. Sumace lokalizace detekovaných SN.

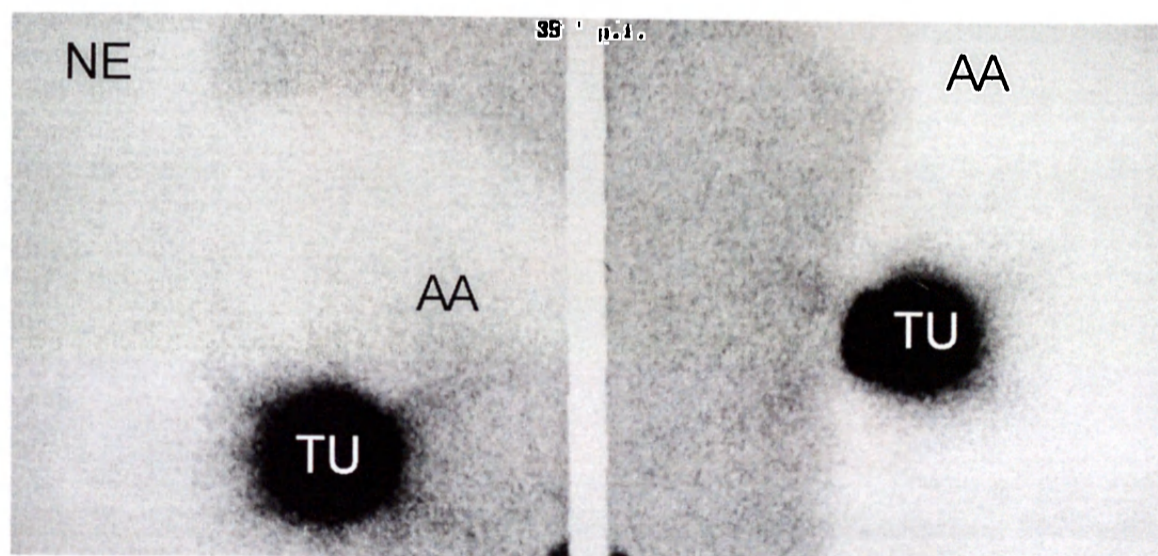
5. 2. Výsledky chirurgické části

Chirurgická část byla provedena celkem u 131 pacientek operovaných pro zhoubný nádor prsu. Zobrazení sentinelové uzliny bylo provedeno jedním z následujících způsobů nebo jejich kombinací: preoperačním scintigramem, peroperační radionavigací pomocí přenosné detekční sondy a peroperační aplikací patentové modři. Zastoupení a kombinace jednotlivých metod detekce a jejich úspěšnost jsou uvedeny v tabulce 1.

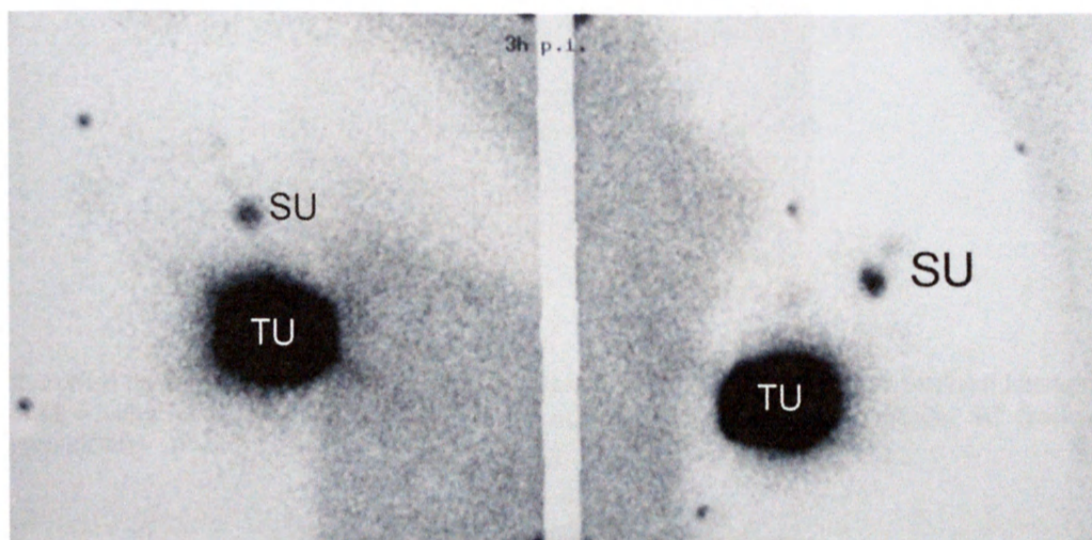
Tab.1: Zastoupení a kombinace jednotlivých metod detekce SN.

metoda detekce	počet pacientek	% zastoupení	počet úspěšných biopsií	% úspěšnosti
preoperativní + perioperativní scintigrafie + Patent Blau	52	39,7	51	98,0
preoperativní scinti + Patent Blau	24	18,3	22	91,6
perioperativní scinti + Patent Blau	35	26,7	34	97,1
Patent Blau	20	15,3	19	95,0
celkem	131	100,0	126	96,2

Příklad předoperačního scintigrafického zaměření SU je uveden na obr. 19 a 20.

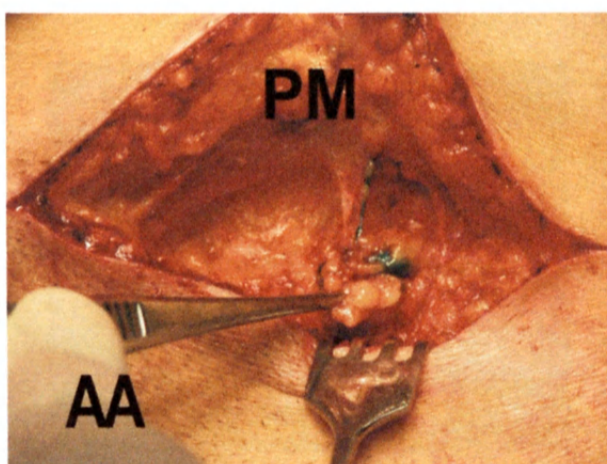


Obr. 19. Snímek 35 minut po peritumorální aplikaci kontrastu do levého prsu. Vlevo pohled zředu, pravo laterální snímek. Kontury tělesného povrchu jsou ohraničeny radiací pozadí. AA – axila, NE – krk, TU – tumor.

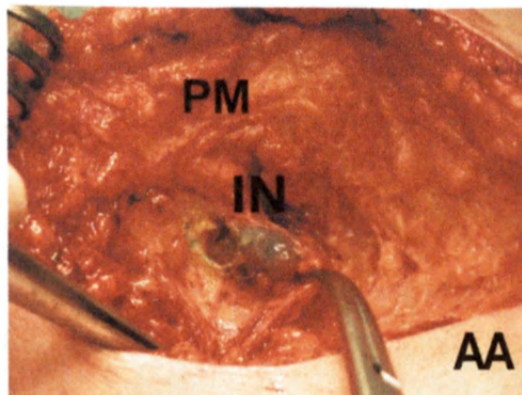


Obr. 20. Snímek 3 hodiny po peritumorální (dolní vnitřní kvadrant prsu) aplikaci kontrastu do levého prsu. Malé body – referenční body. Vlevo pohled zředu, pravo laterální snímek. Kontury tělesného povrchu jsou patrné radiací pozadí. TU – tumor, SU – sentinelová uzlina.

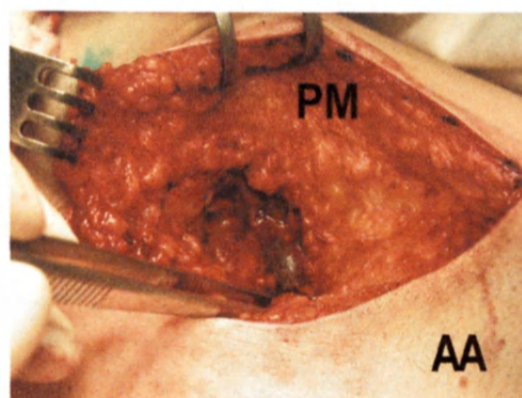
Na základě vlastních zkušeností získaných při chirurgické části studie byl navržen postup při detekci sentinelové uzliny, který je popsán v diskuzi. Následující obrázky dokumentují klíčové body při biopsii a ozřejmují anatomické poměry v axile.



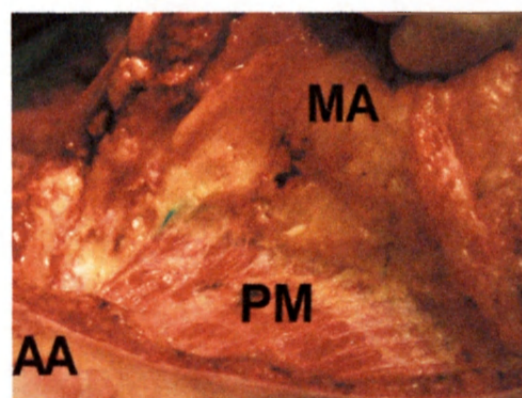
Obr. 21. Pohled do levé axily se zbarvenou sentinelovou uzlinou a přívodným kolektorem. PM – velký prsní sval, AA – axila.



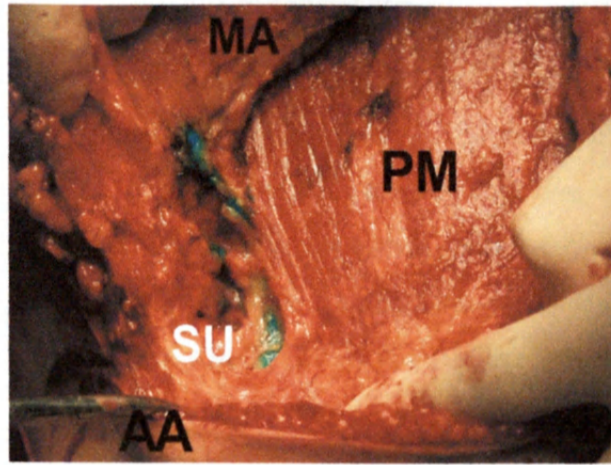
Obr. 22. Pohled do levé axily se zbarvenou SN a přírodním kolektorem. SN je v těsné blízkosti interkostálního nervu. PM – velký prsní sval, AA – axila, IN – 3.interkostobrachialní nerv obkružující SN (zachycen do Peanových kleští).



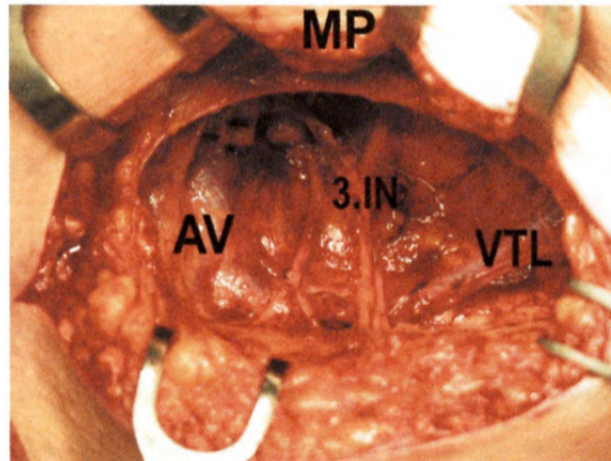
Obr. 23. Pohled do levé axily. Sentinelová uzlina lokalizovaná hlouběji v axile při hrudní stěně. PM – velký prsní sval, AA – axila, IN – 3.interkostobrachialní nerv.



Obr. 24. Sběrný kolektor vedoucí z levého prsu do axily (pohled od hlavy operantky při mastektomii). PM – velký prsní sval, AA – axila, MA – prs.



Obr. 25. Sběrný kolektor vedoucí z levého prsu do axily (ventrální pohled u operantky při mastektomii). PM – velký prsní sval, AA – axila, MA – prs, SU – sentinelová uzlina.



Obr. 26. Přehledný pohled do vypreparované pravé axily. PM – velký prsní sval, AV – axilární žíla, 3.IN – 3.interkostobrachiální nerv, VTL – vena thoracica lateralis.

5.3. Výsledky histopatologického zpracování

Celkem bylo vyšetřeno 199 sentinelových lymfatických uzlin získaných od 126. U 53 pacientek byly nalezeny metastázy v sentinelové uzlině, z nichž v 12 případech byly nalezeny i v ostatních axilárních uzlinách získaných při disekci axily. Histologické vyšetření primárního nádoru bylo provedeno komplexně dle mezinárodních standardů (velikost nádoru, typ nádoru, grading, popis angio-lymfoinvaze, přítomnost extenzivní intraduktální komponenty, vyšetření na steroidní receptory, na expresi c-erb 2 genu). Ve 32 případech bylo provedeno i vyšetření markeru proliferace KI 67 a kathepsinu. Podle těchto standardů byly vyšetřeny také ostatní získané axilární uzliny. Sentinelová uzlina byla vyšetřena dle zvláštního protokolu.

Cílem patologicko-anatomické části bylo zhodnotit význam biopsie sentinelové uzliny potvrzením nebo vyvrácením následujících hypotéz:

1. Je-li sentinelová uzlina bez metastáz, pak jsou ostatní axilární uzliny bez metastáz.
2. Biopsie SU je spolehlivá metoda k provedení stagingu karcinomu prsu (posouzení stavu axilárních uzlin)?
3. Existuje parametr, nebo kombinace více parametrů primárního nádoru v prsu (velikost a typ nádoru, grading, lymfangioinvaze, DCIS, EIC, KI 67, steroidní receptory, c-erb 2) pro které platí, že jsou-li splněny, pak již není metastaticky postižena ani SU a ani nejsou postiženy ostatní axilární uzliny.
4. Existuje parametr, nebo kombinace více parametrů metastázy v SU a primárního nádoru (velikost a typ nádoru v prsu a metastázy v SU, pozitivní estrogenové receptory, ...), pro které platí, že jsou-li splněny, pak můžeme vyloučit metastatické postižení ostatní axilárních uzlin.

Výsledky jsou prezentovány v několika kapitolách. Nejprve je uvedena charakteristika dat souboru a poté jsou statisticky zhodnoceny hypotézy. Komentáře k jednotlivým statistickým výsledkům jsou psány kurzívou.

5.3.1. Charakteristika dat souboru

Descriptives

Descriptive Statistics									
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std.	Skewness		Kurtosis	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error
věk	98	31	80	55,20	11,070	,040	,244	-,690	,483
velikost nádoru	126	1	50	15,90	9,173	1,018	,216	1,458	,428
van Guen index	126	0	10	1,59	3,416	1,762	,216	1,215	,428
počet axilárních uzlin (mimo SU)	113	0	30	13,50	5,594	,304	,227	,216	,451
počet metastaticky post. uzlin	113	0	12	,34	1,510	5,988	,227	38,948	,451
počet SU	126	0	9	2,06	1,209	1,964	,216	7,690	,428
počet pozitivních SU	126	0	3	,59	,803	1,266	,216	,911	,428
velikost metastázy	126	,0	12,0	,963	2,1694	2,922	,216	9,232	,428
velikost SU	126	3	20	10,57	3,969	,473	,216	-,247	,428
kathe pozitivita %	60	0	65	5,27	15,328	3,019	,309	7,932	,608
her2 exprese	126	0	3	1,33	1,271	,251	,216	-1,623	,428
ki67 pozitivita %	60	0	100	9,32	20,450	2,925	,309	8,587	,608
grading	126	1	3	2,10	,655	-,108	,216	-,655	,428
Valid N (listwise)	52								

Výsledky deskriptivní statistiky spojitých (věk) a ordinálních veličin (všechny ostatní, které vyjadřují nějaké kvantum). Parametry strmost a špičatost popisují rozdělení dat. Z tabulky vyplývá, že kandidáty na normální rozdělení je pouze věk a počet axilárních uzlin (hodnoty statistiky se pohybují kolem nuly).

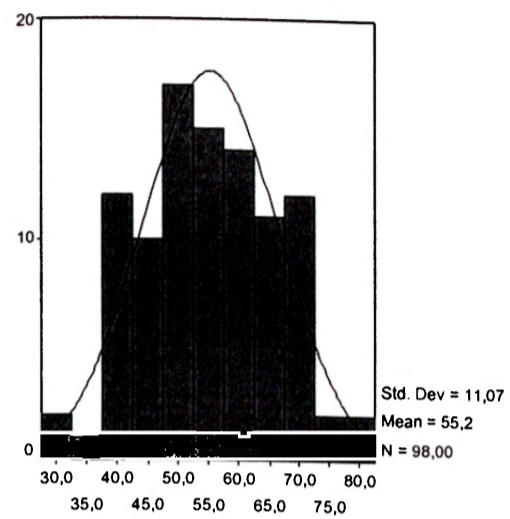
NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test													
	věk	velikost nádoru	van Guen index	počet axilárních uzlin (mimo SU)	počet metastaticky post uzlin	počet SU	počet pozitivních SU	velikost metastázy	velikost SU	kathe pozitivita %	her2 exprese	ki67 pozitivita %	grading
N	98	126	126	113	113	126	126	126	126	60	126	60	126
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	55,20	15,90	1,59	13,50	,34	2,06	,59	,963	10,57	5,27	1,33	9,32
	Std. Deviation	11,070	9,173	3,416	5,594	1,510	1,209	,803	2,1694	3,969	15,328	1,271	20,450
Most Extreme Differences	Absolute	,076	,135	,488	,084	,482	,258	,347	2,1894	3,969	15,328	,417	,207
	Positive	,059	,135	,488	,084	,482	,258	,347	,417	,129	,488	,242	,337
	Negative	-,076	-,084	-,321	-,057	-,412	-,183	-,232	-,328	-,068	-,366	-,207	-,324
Kolmogorov-Smirnov Z		,750	1,510	5,483	,896	5,123	2,878	3,887	4,878	1,444	3,823	2,714	2,808
Asymp. Sig. (2-tailed)		,827	,021	,000	,399	,000	,000	,000	,000	,031	,000	,000	,000

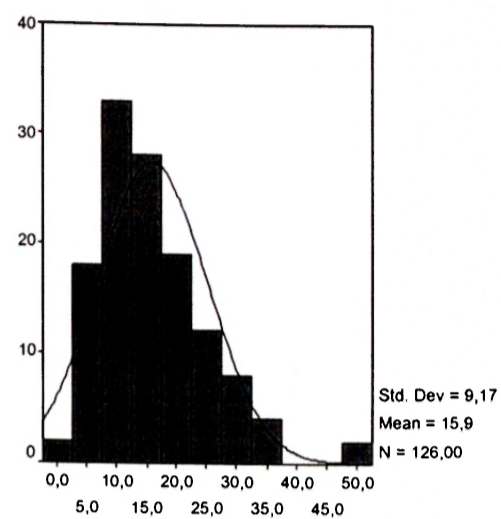
^a Test distribution is Normal
^b Calculated from data

Test Kolmogorův-Smirnovův říká, že výše uvedené parametry (kromě parametru věk a počet axilárních uzlin) nemají normální rozložení. Pro názornost je distribuce jednotlivých parametrů dokumentována na níže uvedených histogramech:

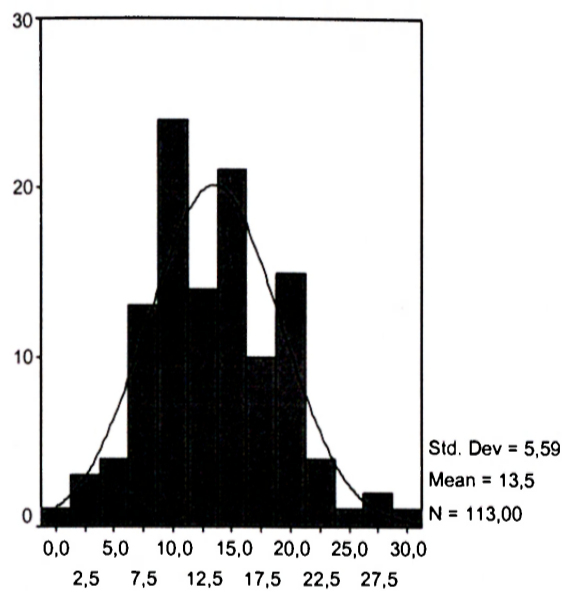
Graph



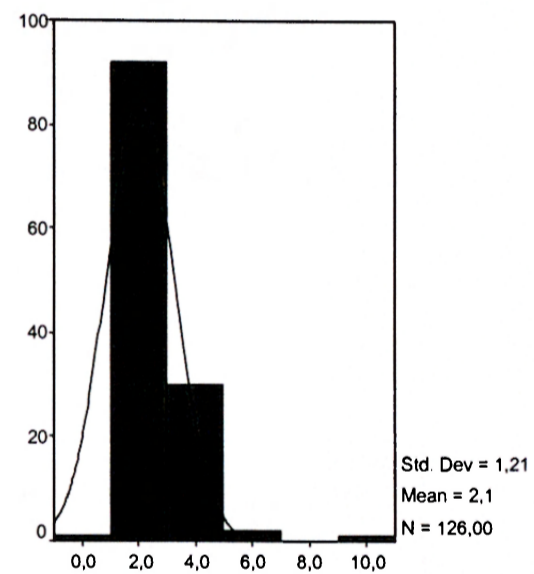
věk



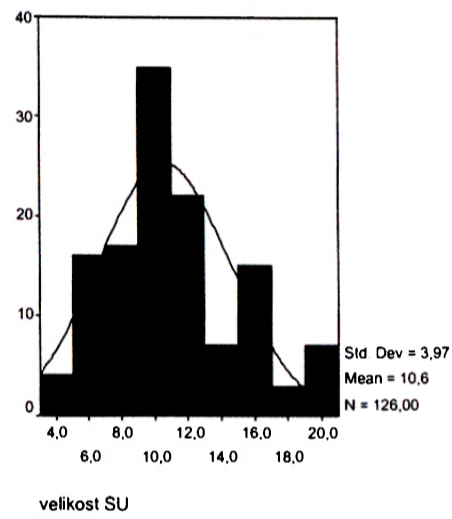
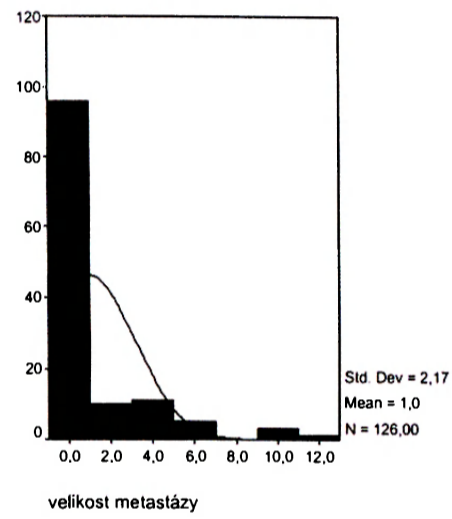
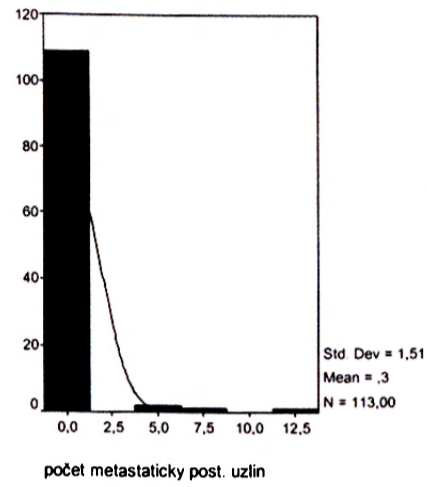
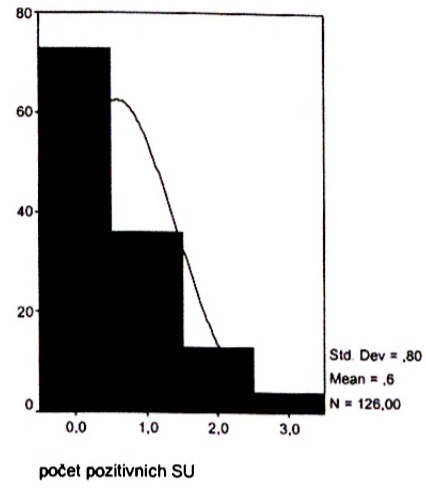
velikost nádoru



počet axilárních uzlin (mimo SU)



počet SU



Frequency Table

typing

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid duktální	84	66,7	66,7	66,7
lobulární	19	15,1	15,1	81,7
duktální-lobulární	16	12,7	12,7	94,4
tubulární	4	3,2	3,2	97,6
karcinosarkom	2	1,6	1,6	99,2
DCIS	1	,8	,8	100,0
Total	126	100,0	100,0	

grading

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	21	16,7	16,7	16,7
2	71	56,3	56,3	73,0
3	34	27,0	27,0	100,0
Total	126	100,0	100,0	

EIC

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid není	106	84,1	84,1	84,1
je	20	15,9	15,9	100,0
Total	126	100,0	100,0	

ER receptory

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid negativní	29	23,0	23,0	23,0
pozitivní	97	77,0	77,0	100,0
Total	126	100,0	100,0	

PR receptory

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid negativní	40	31,7	31,7	31,7
pozitivní	86	68,3	68,3	100,0
Total	126	100,0	100,0	

angio, lymfangioinvaze

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid nepopsána	120	95,2	95,2	95,2
angioinvaze	3	2,4	2,4	97,6
lymfangioinvaze	3	2,4	2,4	100,0
Total	126	100,0	100,0	

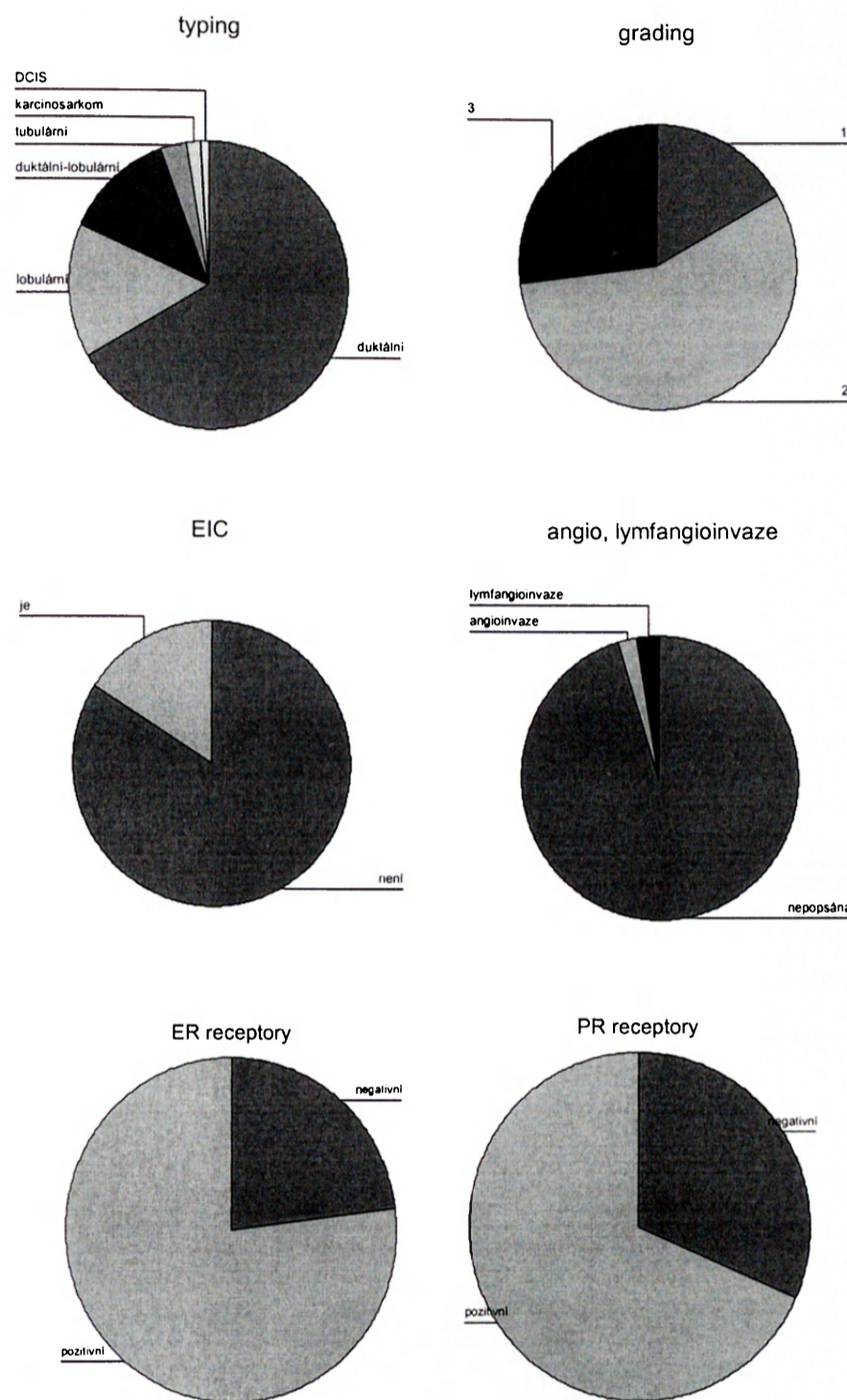
meta v SU

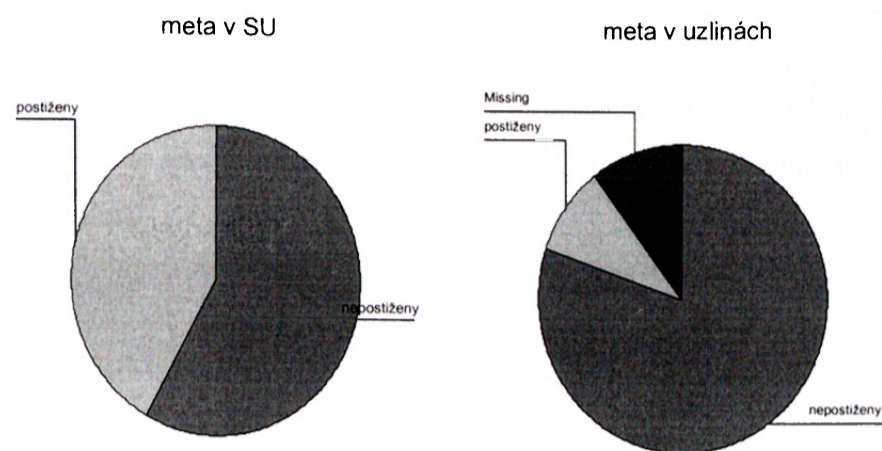
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid nepostiženy	73	57,9	57,9	57,9
postiženy	53	42,1	42,1	100,0
Total	126	100,0	100,0	

meta v uzlinách

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid nepostiženy	101	80,2	89,4	89,4
postiženy	12	9,5	10,6	100,0
Total	113	89,7	100,0	
Missing System	13	10,3		
Total	126	100,0		

Pie Chart



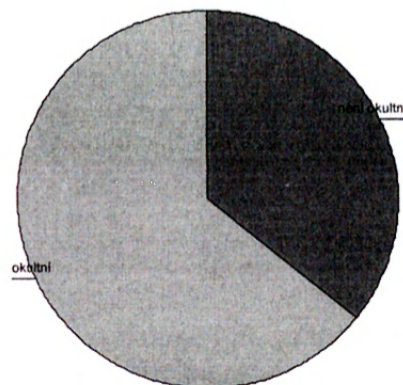


Frequencies: Okultní metastázy do 2 mm v SU

okultní metastázy do 2mm

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	není okultní	19	35,8	35,8	35,8
	okultní	34	64,2	64,2	100,0
	Total	53	100,0	100,0	

okultní metastázy do 2mm



5.3.2. Hypotézy č. 1 a 2

1. Je-li sentinelová uzlina bez metastáz, pak jsou ostatní axilární uzliny bez metastáz.
2. Biopsie SU je spolehlivá metoda k provedení stagingu karcinomu prsu (posouzení stavu axilárních uzlin)?

Crosstabs SU vs AU

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
meta v uzlinách * meta v SU	113	89,7%	13	10,3%	126	100,0%

meta v uzlinách * meta v SU Crosstabulation

			meta v SU		Total
			nepostiženy	postiženy	
Count	meta v uzlinách	nepostiženy	62	39	101
		postiženy	1	11	12
	Total		63	50	113
% within meta v uzlinách	meta v uzlinách	nepostiženy	61,4%	38,6%	100,0%
		postiženy	8,3%	91,7%	100,0%
	Total		55,8%	44,2%	100,0%
% within meta v SU	meta v uzlinách	nepostiženy	98,4%	78,0%	89,4%
		postiženy	1,6%	22,0%	10,6%
	Total		100,0%	100,0%	100,0%
% of Total	meta v uzlinách	nepostiženy	54,9%	34,5%	89,4%
		postiženy	,9%	9,7%	10,6%
	Total		55,8%	44,2%	100,0%
Adjusted Residual	meta v uzlinách	nepostiženy	+++	---	
		postiženy	---	+++	

Kontingenční tabulka a adjustované reziduály:

Axilární uzliny jsou častěji nepostiženy, když jsou nepostiženy i SU ($P < 0.001$), axilární uzliny jsou častěji postiženy, když jsou postiženy i SU ($P < 0.001$). (tzn. hypotéza č. 1. platí).

U 11 žen ze 12 (tzn. v 91,7%), které měly metastázy v axilárních uzlinách, byla prokázána meta i v SU, neboli

u 1 ženy ze 12 (tzn. v 8,3%), které měly metastázy v axilárních uzlinách, metastáza v SU prokázána nebyla, neboli

u 1 ženy z 63 (tzn. v 1,6%) u kterých metastáza v SU prokázána nebyla, byly postiženy i axilární uzliny. Tzn. v 1,6% případů je výsledek příznaku nepostižené SU falešně negativní (odpověď na otázku č.2).

U 39 žen z 50 (tzn. v 78%), které měly postiženou SU, postiženy axilární uzliny neměly, neboli

u 11 žen z 50 (tzn. ve 22%), které měly postižení SU, měly postiženy i axilární uzliny.
 U 62 žen ze 113 (tzn. 55%), nebyly postiženy SU ani axilární uzliny a u 11 ze 113 (tzn. 9,7%),
 byly postiženy obojí.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12,237 ^b	1	,000		
Continuity Correction ^a	10,181	1	,001		
Likelihood Ratio	13,536	1	,000		
Fisher's Exact Test				,001	,001
Linear-by-Linear Association	12,129	1	,000		
N of Valid Cases	113				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,31.

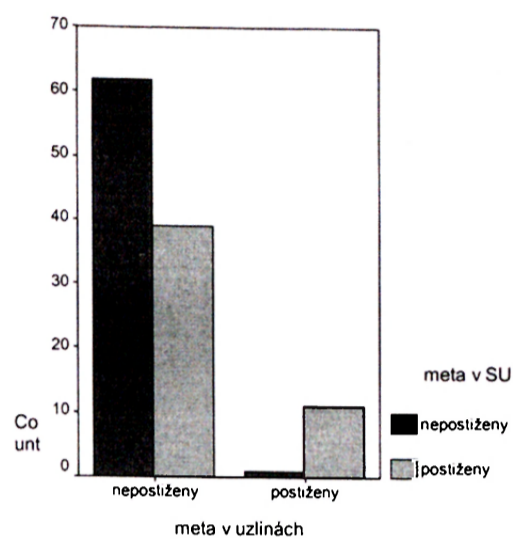
Lze zamítnout nulovou hypotézu, že postižení SU a AU na sobě nezávisí: Chi-kvadrát test ($P < 0.001$), Fisherův exaktní test ($P < 0.001$).

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for meta v uzlinách (nepostiženy / postiženy)	17,487	2,172	140,809
For cohort meta v SU = nepostiženy	7,366	1,121	48,415
For cohort meta v SU = postiženy	,421	,312	,568
N of Valid Cases	113		

Odds ratio:

Axilární uzliny jsou přibližně 17krát méně často postiženy než SU ($P < 0.05$). Pokud jsou metastázy v SU, existuje 42% riziko (tzn. lehce méně než poloviční riziko), že budou postiženy i axilární uzliny ($P < 0.05$). Pokud metastázy v SU nejsou, existuje 7krát větší šance, že nebudou postiženy ani axilární uzliny ($P < 0.05$).



Shrnutí:

Hypotézy 1 a 2 byly potvrzeny na staticky významné hladině ($P < 0,001$). U 55 % pacientek byla operace stagingová (negat.SU i negat. ostatní AU). Falešně negativní výsledek biopsie SU (metastáza v axilárních uzlinách při negativní SU) byl získán jen u jedné pacientky (v 1,6 %).

5.3.3. Hypotézy č. 3 a 4.

3. Existuje parametr, nebo kombinace více parametrů primárního nádoru v prsu (velikost a typ nádoru, grading, lymfangioinvaze, DCIS, EIC, KI 67, steroidní receptory, c-erb 2) pro které platí, že jsou-li splněny, pak již není metastaticky postižena ani SU a ani nejsou postiženy ostatní axilární uzliny.

4. Existuje parametr, nebo kombinace více parametrů metastázy v SU a primárního nádoru (velikost a typ nádoru v prsu a metastázy v SU, pozitivní estrogenové receptory, ...), pro které platí, že jsou-li splněny, pak můžeme vyloučit metastatické postižení ostatní axilárních uzlin.

Tab. 2: Tabulka všech korelovaných parametrů souboru. Uvedena na další straně.

Tab. č. 2: Nonparametric Correlations

Correlations

Spearmen's rho	veik	veikost nádoru	van Gurin index	počet axilárních uzlin (mimo S.U.)	počet metastatických uzlin	počet resectivních uzlin	počet SU	počet pozitivních SU	velikost metastáz	veikost SU	kahe pozitivita %	her2 exprese	ki67 pozitivita %	grading
Correlation Coefficient	1,000	,025	-,049	-,173	-,114	-,120	-,080	,072	,032	-,160	-,067	-,181	-,170	-,303
	0,5	1,00	-,215*	,246**	,145	-,080	-,080	,318**	,288**	-,043	,061	-,035	-,342**	
	-,049	-,215*	1,000	,046	,001	,237**	-,056	-,056	,046	-,068	,044	-,044	-,044	-,042
	-,173	2,46**	,046	1,000	,097	,203*	-,037	,116	,080	,135	-,167	,036	-,101	,314**
	-,114	,145	,001	,097	1,000	,040	,040	,414**	,366**	,226*	,075	-,024	,078	,075
	-,120	-,080	,237**	,203*	,040	1,000	1,000	,174	,094	,154	-,133	-,133	-,207	,085
	,072	,318**	-,056	,414**	,040	,174	,174	1,000	,994	,175*	-,110	,031	-,076	,067
	,032	,288**	,046	,080	,097	,084	,899**	,899**	1,000	,165	-,156	,048	,019	,095
	-,160	,206*	-,068	,133	,226*	,154	,175*	,165	,165	1,000	-,207	,112	-,042	,095
	-,049	-,067	-,044	-,167	,075	-,120	-,110	-,156	-,156	-,207	1,000	,117	3,16**	,142
	-,186	,061	,028	,033	-,024	-,133	,031	,048	,048	,117	1,000	1,000	1,000	-,018
	-,170	-,035	-,044	-,101	,075	-,207	-,075	-,019	-,019	-,112	,212	,212	1,000	,135
	-,303**	,342**	-,042	,314**	,075	,085	,085	,067	,095	,142	-,018	-,018	1,000	1,000
Sig. (2-tailed)	,808	,808	,634	,112	,295	,238	,238	,483	,757	,115	,627	,067	,216	,002
	,808	,015	,015	,009	,125	,373	,373	,000	,091	,021	,712	,499	,792	,000
	,634	,015	,630	,630	,988	,008	,008	,531	,609	,447	,739	,753	,741	,639
	,112	,008	,630	,305	,305	,031	,031	,221	,400	,155	,215	,707	,456	,001
	,295	,125	,988	,305	,305	,675	,675	,000	,000	,016	,579	,798	,566	,427
	,238	,373	,008	,031	,675	,031	,031	,051	,295	,085	,363	,137	,112	,342
	,483	,000	,531	,221	,000	,051	,051	,000	,000	,050	,404	,734	,566	,457
	,757	,001	,609	,400	,000	,295	,295	,000	,065	,065	,234	,594	,884	,291
	,115	,021	,447	,155	,016	,085	,085	,050	,065	,112	,112	,234	,210	,238
	,627	,712	,739	,215	,579	,963	,963	,404	,234	,210	,371	,371	,009	,278
	,067	,499	,753	,707	,798	,137	,137	,734	,594	,210	,371	,105	,105	,842
	,216	,792	,741	,456	,566	,112	,112	,566	,884	,750	,009	,105	,105	,304
	,002	,000	,639	,601	,427	,342	,342	,457	,281	,288	,278	,842	,304	
N	98	98	98	86	86	98	98	98	98	98	55	98	55	98
	98	126	126	113	113	126	126	126	126	126	60	126	60	126
	98	126	126	113	113	126	126	126	126	126	60	126	60	126
	86	113	113	113	113	113	113	113	113	113	57	113	57	113
	86	113	113	113	113	113	113	113	113	113	57	113	57	113
	98	126	126	113	113	126	126	126	126	126	60	126	60	126
	98	126	126	113	113	126	126	126	126	126	60	126	60	126
	98	126	126	113	113	126	126	126	126	126	60	126	60	126
	55	60	60	57	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	55	60	60	57	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	98	126	126	113	113	126	126	126	126	126	60	126	60	126

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Komentář k tabulce na předchozí straně:

Pro kroskorelační analýzu použita Spearmanova korelace:

- a) starší pacientky mají nižší grading ($P < 0.01$)
- b) čím je nádor větší, tím je postiženo více SU ($P < 0.001$), a tím je vyšší grading ($P < 0.0001$) a tím je větší velikost metastázy ($P < 0.001$)
- c) čím větší počet axilárních uzlin tím vyšší grading ($P < 0.001$)
- d) čím větší počet metastaticky postižených AU, tím větší velikost metastázy ($P < 0.0001$) a tím větší počet pozitivních SU ($P < 0.00001$)
- e) čím větší počet pozitivních SU tím větší velikost metastázy ($P < 0.000001$) a dále viz b) a d)
- f) čím vyšší je kathe pozitivita, tím větší je ki67 pozitivita ($P < 0.01$)

Po Bonferroniho korekci na počet analýz, přežijí na korigované hladině pro $P < 0.05$, pouze ty korelace, které jsou podtrženy.

(pozn. Van Guen odpovídá van Nuys prognostic index, kterým se hodnotí prognoza DCIS komponenty)

NPar Tests (Mann-Whitney Test): Třídění ordinálních proměnných podle přítomnosti meta v SU

	Ranks						
	N			Mean Rank		Sum of Ranks	
	meta v SU		Total	meta v SU		meta v SU	
	nepostiženy	postiženy		nepostiženy	postiženy	nepostiženy	postiženy
věk	58	40	98	47,47	52,44	2753,50	2097,50
velikost nádoru	73	53	126	53,34	77,49	3894,00	4107,00
grading	73	53	126	61,84	65,78	4514,50	3486,50
van Guen index	73	53	126	64,49	62,14	4707,50	3293,50
počet axilárních uzlin (mimo SU)	63	50	113	54,10	60,66	3408,00	3033,00
počet metastaticky post. uzlin	63	50	113	51,87	63,47	3267,50	3173,50
počet SU	73	53	126	60,29	67,92	4401,50	3599,50
počet pozitivních SU	73	53	126	37,00	100,00	2701,00	5300,00
velikost metastázy	73	53	126	37,58	99,20	2743,50	5257,50
velikost SU	73	53	126	57,64	71,57	4208,00	3793,00
kathe pozitivita %	36	24	60	31,32	29,27	1127,50	702,50
her2 exprese	73	53	126	62,00	65,57	4526,00	3475,00
ki67 pozitivita %	36	24	60	31,33	29,25	1128,00	702,00

Test Statistics^a

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
věk	1042,500	2753,500	-.850	,395
velikost nádoru	1193,000	3894,000	-3,672	,000
grading	1813,500	4514,500	-.670	,503
van Guen index	1862,500	3293,500	-.520	,603
počet axillárních uzlin (mimo SU)	1392,000	3408,000	-1,060	,289
počet metastaticky post. uzlin	1251,500	3267,500	-3,499	,000
počet SU	1700,500	4401,500	-1,220	,223
počet pozitivních SU	,000	2701,000	-10,817	,000
velikost metastázy	42,500	2743,500	-10,413	,000
velikost SU	1507,000	4208,000	-2,122	,034
kathe pozitivita %	402,500	702,500	-.686	,493
her2 exprese	1825,000	4526,000	-.569	,570
ki67 pozitivita %	402,000	702,000	-.501	,616

a. Grouping Variable: meta v SU

Mann-Whitney test: Pacientky s postižením SU mají významně větší nádor ($P < 0.001$), mají postiženo metastázami více AU ($P < 0.001$) a mají větší velikost SU ($P < 0.05$).

NPar Tests (Mann-Whitney Test): Třídění ordinálních proměnných podle přítomnosti meta v AU

Ranks

	N			Mean Rank		Sum of Ranks	
	meta v uzlinách			meta v uzlinách		meta v uzlinách	
	nepostiženy	postiženy	Total	nepostiženy	postiženy	nepostiženy	postiženy
věk	77	9	86	44,49	35,00	3426,00	315,00
velikost nádoru	101	12	113	55,36	70,83	5591,00	850,00
grading	101	12	113	56,28	63,04	5684,50	756,50
van Guen index	101	12	113	56,95	57,42	5752,00	689,00
počet axillárních uzlin (mimo SU)	101	12	113	55,96	65,75	5652,00	789,00
počet metastaticky post. uzlin	101	12	113	51,00	107,50	5151,00	1290,00
počet SU	101	12	113	56,67	59,79	5723,50	717,50
počet pozitivních SU	101	12	113	52,90	91,54	5342,50	1098,50
velikost metastázy	101	12	113	53,27	88,42	5380,00	1061,00
velikost SU	101	12	113	54,47	78,33	5501,00	940,00
kathe pozitivita %	53	4	57	28,76	32,13	1524,50	128,50
her2 exprese	101	12	113	57,33	54,25	5790,00	651,00
ki67 pozitivita %	53	4	57	28,70	33,00	1521,00	132,00

Test Statistics^b

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)	Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]
věk	270,000	315,000	-1,080	,280	
velikost nádoru	440,000	5591,000	-1,551	,121	
grading	533,500	5684,500	-,766	,444	
van Guen index	601,000	5752,000	-,073	,942	
počet axilárních uzlin (mimo SU)	501,000	5652,000	-,981	,327	
počet metastaticky post. uzlin	,000	5151,000	-10,567	,000	
počet SU	572,500	5723,500	-,332	,740	
počet pozitivních SU	191,500	5342,500	-4,318	,000	
velikost metastázy	229,000	5380,000	-3,863	,000	
velikost SU	350,000	5501,000	-2,396	,017	
kathe pozitivita %	93,500	1524,500	-,615	,538	,706 ^a
her2 exprese	573,000	651,000	-,322	,747	
ki67 pozitivita %	90,000	1521,000	-,547	,584	,640 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: meta v uzlinách

Pacientky s postižením AU mají i větší počet pozitivních SU ($P < 0.00001$) a větší velikost metastázy ($P < 0.0001$) a mají větší velikost SU ($P < 0.05$).

NPar Tests (Mann-Whitney Test): Třídění ordinálních proměnných podle přítomnosti ER receptorů

Ranks

	N			Mean Rank		Sum of Ranks	
	ER receptory			ER receptory		ER receptory	
	negativní	pozitivní	Total	negativní	pozitivní	negativní	pozitivní
věk	25	73	98	43,52	51,55	1088,00	3763,00
velikost nádoru	29	97	126	65,67	62,85	1904,50	6096,50
grading	29	97	126	84,38	57,26	2447,00	5554,00
van Guen index	29	97	126	69,29	61,77	2009,50	5991,50
počet axilárních uzlin (mimo SU)	25	88	113	70,80	53,08	1770,00	4671,00
počet metastaticky post. uzlin	25	88	113	55,66	57,38	1391,50	5049,50
počet SU	29	97	126	73,88	60,40	2142,50	5858,50
počet pozitivních SU	29	97	126	58,17	65,09	1687,00	6314,00
velikost metastázy		97	126	59,05	64,83	1712,50	6288,50
velikost SU	29	97	126	61,29	64,16	1777,50	6223,50
kathe pozitivita %	13	47	60	29,81	30,69	387,50	1442,50
her2 exprese	29	97	126	77,59	59,29	2250,00	5751,00
ki67 pozitivita %	13	47	60	28,85	30,96	375,00	1455,00

Test Statistics^a

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
věk	763,000	1088,000	-1,219	,223
velikost nádoru	1343,500	6096,500	-,366	,714
grading	801,000	5554,000	-3,931	,000
van Guen index	1238,500	5991,500	-1,423	,155
počet axilárních uzlin (mimo SU)	755,000	4671,000	-2,392	,017
počet metastaticky post. uzlin	1066,500	1391,500	-,434	,665
počet SU	1105,500	5858,500	-1,840	,066
počet pozitivních SU	1252,000	1687,000	-1,013	,311
velikost metastázy	1277,500	1712,500	-,833	,405
velikost SU	1342,500	1777,500	-,373	,709
kathe pozitivita %	296,500	387,500	-,249	,803
her2 exprese	998,000	5751,000	-2,488	,013
ki67 pozitivita %	284,000	375,000	-,427	,669

a. Grouping Variable: ER receptory

Nádory s negativními ER receptory mají vyšší grading ($P < 0.0001$) a mají větší expresi her2 ($P < 0.01$).

NPar Tests (Mann-Whitney Test): Třídění ordinálních proměnných podle přítomnosti PR receptorů

Ranks

	N			Mean Rank		Sum of Ranks	
	PR receptory			PR receptory		PR receptory	
	negativní	pozitivní	Total	negativní	pozitivní	negativní	pozitivní
věk	32	66	98	44,44	51,95	1422,00	3429,00
velikost nádoru	40	86	126	72,09	59,51	2883,50	5117,50
grading	40	86	126	76,19	57,60	3047,50	4953,50
van Guen index	40	86	126	70,26	60,35	2810,50	5190,50
počet axilárních uzlin (mimo SU)	36	77	113	65,85	52,86	2370,50	4070,50
počet metastaticky post. uzlin	36	77	113	57,26	56,88	2061,50	4379,50
počet SU	40	86	126	72,30	59,41	2892,00	5109,00
počet pozitivních SU	40	86	126	61,75	64,31	2470,00	5531,00
velikost metastázy	40	86	126	64,03	63,26	2561,00	5440,00
velikost SU	40	86	126	65,51	62,56	2620,50	5380,50
kathe pozitivita %	14	46	60	29,50	30,80	413,00	1417,00
her2 exprese	40	86	126	68,35	61,24	2734,00	5267,00
ki67 pozitivita %	14	46	60	26,39	31,75	369,50	1460,50

Test Statistics^a

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
věk	894,000	1422,000	-1,228	,219
velikost nádoru	1376,500	5117,500	-1,804	,071
grading	1212,500	4953,500	-2,980	,003
van Guen index	1449,500	5190,500	-2,072	,038
počet axillárních uzlin (mimo SU)	1067,500	4070,500	-1,967	,049
počet metastaticky post. uzlin	1376,500	4379,500	-,110	,913
počet SU	1368,000	5109,000	-1,946	,052
počet pozitivních SU	1650,000	2470,000	-,415	,678
velikost metastázy	1699,000	5440,000	-,123	,902
velikost SU	1639,500	5380,500	-,424	,672
kathe pozitivita %	308,000	413,000	-,377	,706
her2 exprese	1526,000	5267,000	-1,069	,285
ki67 pozitivita %	264,500	369,500	-1,113	,266

a. Grouping Variable: PR receptory

Nádory s negativními PR receptory mají vyšší grading ($P < 0.01$).

Metastázy v SU

Case Processing Summary

	meta v SU	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
věk	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
velikost nádoru	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
grading	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
van Guen index	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
počet axillárních uzlin (mimo SU)	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
počet metastaticky post. uzlin	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
počet SU	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
počet pozitivních SU	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
velikost metastázy	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
velikost SU	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
kathe pozitivita %	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
her2 exprese	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%
ki67 pozitivita %	nepostiženy	32	43,8%	41	56,2%	73	100,0%
	postiženy	20	37,7%	33	62,3%	53	100,0%

Descriptives^{a b c}

Mean

	Statistic		Std. Error	
	meta v SU		meta v SU	
	nepostiženy	postiženy	nepostiženy	postiženy
věk	56,72	57,20	2,138	2,241
velikost nádoru	11,84	17,40	1,177	1,639
grading	2,00	1,90	,127	,124
van Guen index	,28		,251	
počet axillárních uzlin (mimo SU)	10,94	12,85	,821	,693
počet metastaticky post. uzlin		,30		,206
počet SU	1,34	1,80	,106	,156
počet pozitivních SU		1,25		,123
velikost metastázy	,125	1,650	,1250	,5658
velikost SU	10,03	12,30	,822	,943
kathe pozitivita %	6,25	5,55	2,875	3,782
her2 exprese	1,69	2,15	,217	,244
ki67 pozitivita %	8,84	8,05	3,979	3,858

- a. van Guen index is constant when meta v SU = postiženy. It has been omitted.
- b. počet metastaticky post. uzlin is constant when meta v SU = nepostiženy. It has been omitted.
- c. počet pozitivních SU is constant when meta v SU = nepostiženy. It has been omitted.

Descriptives^{a,b,c}

Std. Deviation

	Statistic	
	meta v SU	
	nepostiženy	postiženy
věk	12,094	10,024
velikost nádoru	6,658	7,330
grading	,718	,553
van Guen index	1,420	
počet axillárních uzlin (mimo SU)	4,642	3,100
počet metastaticky post. uzlin		,923
počet SU	,602	,696
počet pozitivních SU		,550
velikost metastázy	,7071	2,5303
velikost SU	4,652	4,219
kathe pozitivita %	16,264	16,913
her2 exprese	1,230	1,089
ki67 pozitivita %	22,506	17,252

- a. van Guen index is constant when meta v SU = postiženy. It has been omitted.
- b. počet metastaticky post. uzlin is constant when meta v SU = nepostiženy. It has been omitted.
- c. počet pozitivních SU is constant when meta v SU = nepostiženy. It has been omitted.

Metastázy v axilárních uzlinách

Case Processing Summary

meta v uzlinách	Cases						
	Valid		Missing		Total		
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
věk	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
velikost nádoru	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
grading	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
van Guen index	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
počet axilárních uzlin (mimo SU)	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
počet metastaticky post. uzlin	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
počet SU	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
počet pozitivních SU	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
velikost metastázy	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
velikost SU	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
kathe pozitivita %	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
her2 exprese	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
ki67 pozitivita %	nepostížený	49	48,5%	52	51,5%	101	100,0%
	postížený	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%

Descriptives^{a,b}

Mean

	Statistic		Std. Error	
	meta v uzlinách		meta v uzlinách	
	nepostížený	postížený	nepostížený	postížený
věk	57,22	51,67	1,607	6,888
velikost nádoru	13,67	19,00	1,062	2,646
grading	1,98	1,67	,094	,333
van Guen index	,18		,164	
počet axilárních uzlin (mimo SU)	11,57	13,33	,608	1,667
počet metastaticky post. uzlin		2,00		1,000
počet SU	1,49	2,00	,093	,577
počet pozitivních SU	,39	2,00	,082	,577
velikost metastázy	,488	4,367	,1743	2,9384
velikost SU	10,78	13,00	,663	2,000
kathe pozitivita %	5,22	18,33	2,176	18,333
her2 exprese	1,88	1,67	,169	,882
ki67 pozitivita %	8,86	3,33	3,003	3,333

a. van Guen index is constant when meta v uzlinách = postížený. It has been omitted.

b. počet metastaticky post. uzlin is constant when meta v uzlinách = nepostížený. It has been omitted.

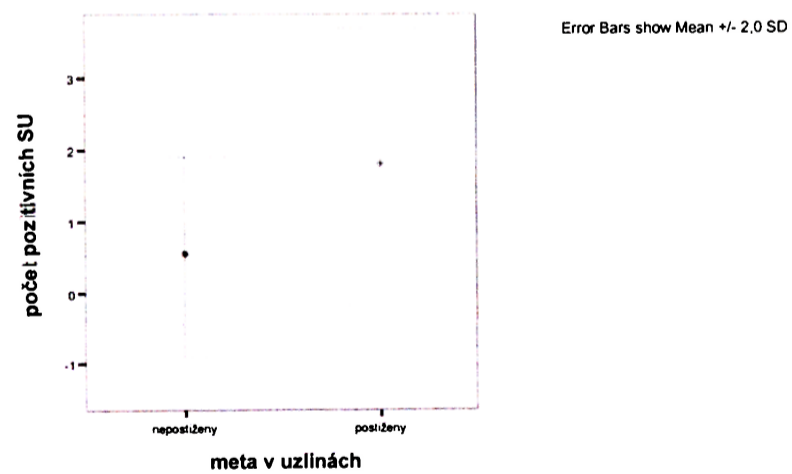
Descriptives^{a,b}

Std. Deviation

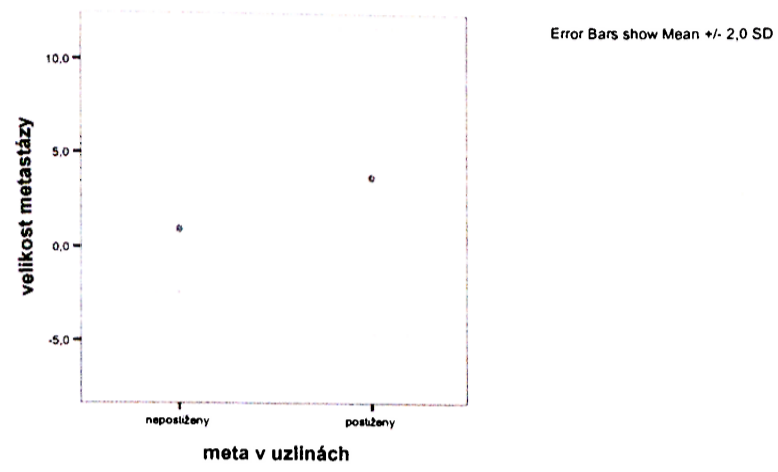
	Statistic	
	meta v uzlinách	
	nepostiženy	postiženy
věk	11,250	11,930
velikost nádoru	7,434	4,583
grading	,661	,577
van Guen index	1,149	
počet axillárních uzlin (mimo SU)	4,257	2,887
počet metastaticky post. uzlin		1,732
počet SU	,649	1,000
počet pozitivních SU	,571	1,000
velikost metastázy	1,2199	5,0895
velikost SU	4,642	3,464
kathe pozitivita %	15,233	31,754
her2 exprese	1,184	1,528
ki67 pozitivita %	21,022	5,774

a. van Guen index is constant when meta v uzlinách = postiženy. It has been omitted.

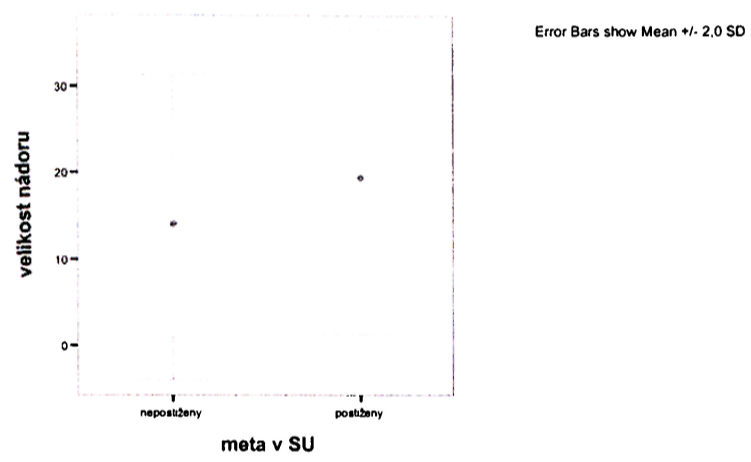
b. počet metastaticky post. uzlin is constant when meta v uzlinách = nepostiženy. It has been omitted.



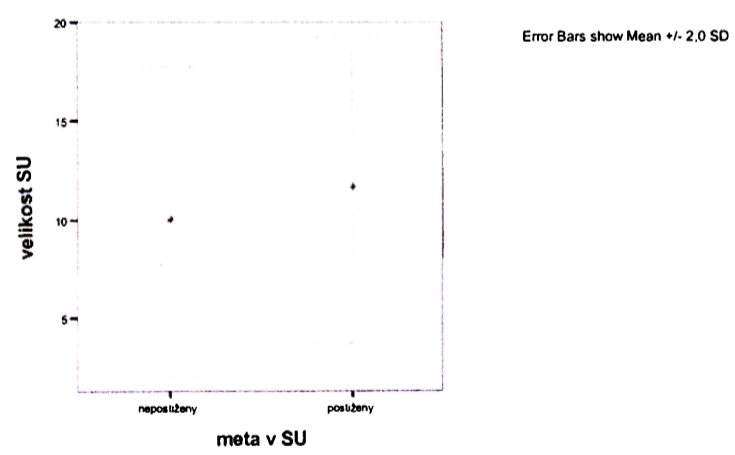
Pokud 3 a více pozitivních SU, je pravděpodobnější postižení AU.



Pokud je metastáza větší než 3 je větší pravděpodobnost poškození AU.



Z velikosti nádoru nelze predikovat stav SN



Metastatické poškození SN nezávisí na velikosti SU.

Kontingenční tabulky vztahů mezi nominálními proměnnými

Crosstabs TYPING

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
typing * meta v SU	126	100,0%	0	,0%	126	100,0%
typing * meta v uzlinách	113	89,7%	13	10,3%	126	100,0%

typing * meta v SU

Crosstab

			meta v SU		Total
			nepostížený	postížený	
Count	typing	duktální	47	37	84
		lobulární	13	6	19
		duktální-lobulární	7	9	16
		tubulární	4	0	4
		karcinosarkom	2	0	2
		DCIS	0	1	1
		Total		73	53
% within typing	typing	duktální	56,0%	44,0%	100,0%
		lobulární	68,4%	31,6%	100,0%
		duktální-lobulární	43,8%	56,3%	100,0%
		tubulární	100,0%	,0%	100,0%
		karcinosarkom	100,0%	,0%	100,0%
		DCIS	,0%	100,0%	100,0%
		Total		57,9%	42,1%
% within meta v SU	typing	duktální	64,4%	69,8%	66,7%
		lobulární	17,8%	11,3%	15,1%
		duktální-lobulární	9,6%	17,0%	12,7%
		tubulární	5,5%	,0%	3,2%
		karcinosarkom	2,7%	,0%	1,6%
		DCIS	,0%	1,9%	,8%
		Total		100,0%	100,0%
% of Total	typing	duktální	37,3%	29,4%	66,7%
		lobulární	10,3%	4,8%	15,1%
		duktální-lobulární	5,6%	7,1%	12,7%
		tubulární	3,2%	,0%	3,2%
		karcinosarkom	1,6%	,0%	1,6%
		DCIS	,0%	,8%	,8%
		Total		57,9%	42,1%
Adjusted Residual	typing	duktální	0	0	
		lobulární	0	0	
		duktální-lobulární	0	0	
		tubulární	0	0	
		karcinosarkom	0	0	
		DCIS	0	0	
		Total		0	0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8,048 ^a	5	,154
Likelihood Ratio	10,601	5	,060
Linear-by-Linear Association	,276	1	,600
N of Valid Cases	126		

a. 6 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,42.

typing * meta v uzlinách

Crosstab

			meta v uzlinách		Total
			nepostiženy	postiženy	
Count	typing	duktální	67	8	75
		lobulární	17	2	19
		duktální-lobulární	11	2	13
		tubulární	4	0	4
		karcinosarkom	2	0	2
	Total		101	12	113
% within typing	typing	duktální	89,3%	10,7%	100,0%
		lobulární	89,5%	10,5%	100,0%
		duktální-lobulární	84,6%	15,4%	100,0%
		tubulární	100,0%	,0%	100,0%
		karcinosarkom	100,0%	,0%	100,0%
	Total		89,4%	10,6%	100,0%
% within meta v uzlinách	typing	duktální	66,3%	66,7%	66,4%
		lobulární	16,8%	16,7%	16,8%
		duktální-lobulární	10,9%	16,7%	11,5%
		tubulární	4,0%	,0%	3,5%
		karcinosarkom	2,0%	,0%	1,8%
	Total		100,0%	100,0%	100,0%
% of Total	typing	duktální	59,3%	7,1%	66,4%
		lobulární	15,0%	1,8%	16,8%
		duktální-lobulární	9,7%	1,8%	11,5%
		tubulární	3,5%	,0%	3,5%
		karcinosarkom	1,8%	,0%	1,8%
	Total		89,4%	10,6%	100,0%
Adjusted Residual	typing	duktální	o	o	
		lobulární	o	o	
		duktální-lobulární	o	o	
		tubulární	o	o	
		karcinosarkom	o	o	
	Total				

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,024 ^a	4	,906
Likelihood Ratio	1,625	4	,804
Linear-by-Linear Association	,084	1	,772
N of Valid Cases	113		

a. 6 cells (60,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,21.

Crosstabs GRADING

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
grading * meta v SU	126	100,0%	0	,0%	126	100,0%
grading * meta v uzlinách	113	89,7%	13	10,3%	126	100,0%

grading * meta v SU

Crosstab

		meta v SU		Total
		nepostiženy	postiženy	
Count	grading 1	14	7	21
	2	40	31	71
	3	19	15	34
	Total	73	53	126
% within grading	grading 1	66,7%	33,3%	100,0%
	2	56,3%	43,7%	100,0%
	3	55,9%	44,1%	100,0%
	Total	57,9%	42,1%	100,0%
% within meta v SU	grading 1	19,2%	13,2%	16,7%
	2	54,8%	58,5%	56,3%
	3	26,0%	28,3%	27,0%
	Total	100,0%	100,0%	100,0%
% of Total	grading 1	11,1%	5,6%	16,7%
	2	31,7%	24,6%	56,3%
	3	15,1%	11,9%	27,0%
	Total	57,9%	42,1%	100,0%
Adjusted Residual	grading 1	0	0	
	2	0	0	
	3	0	0	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,790 ^a	2	,674
Likelihood Ratio	,806	2	,668
Linear-by-Linear Association	,486	1	,486
N of Valid Cases	126		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,83.

Directional Measures

			Value
Nominal by Interval	Eta	grading Dependent	,062
		meta v SU Dependent	,079

grading * meta v uzlinách

Crosstab

			meta v uzlinách		Total
			nepostiženy	postiženy	
Count	grading	1	16	1	17
		2	59	7	66
		3	26	4	30
	Total	101	12	113	
% within grading	grading	1	94,1%	5,9%	100,0%
		2	89,4%	10,6%	100,0%
		3	86,7%	13,3%	100,0%
	Total	89,4%	10,6%	100,0%	
% within meta v uzlinách	grading	1	15,8%	8,3%	15,0%
		2	58,4%	58,3%	58,4%
		3	25,7%	33,3%	26,5%
	Total	100,0%	100,0%	100,0%	
% of Total	grading	1	14,2%	,9%	15,0%
		2	52,2%	6,2%	58,4%
		3	23,0%	3,5%	26,5%
	Total	89,4%	10,6%	100,0%	
Adjusted Residual	grading	1	o	o	
		2	o	o	
		3	o	o	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,635 ^a	2	,728
Likelihood Ratio	,688	2	,709
Linear-by-Linear Association	,602	1	,438
N of Valid Cases	113		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,81.

Directional Measures

			Value
Nominal by Interval	Eta	grading Dependent meta v uzlinách Dependent	,073 ,075

Crosstabs HER2 EXPRESE

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
her2 exprese * meta v SU	126	100,0%	0	,0%	126	100,0%
her2 exprese * meta v uzlinách	113	89,7%	13	10,3%	126	100,0%

her2 exprese * meta v SU

Crosstab

			meta v SU		Total
			nepostiženy	postiženy	
Count	her2 exprese	žádná exprese	31	18	49
		částečná exprese	12	12	24
		středně silná exprese	8	7	15
		silná exprese	22	16	38
	Total		73	53	126
% within her2 exprese	her2 exprese	žádná exprese	63,3%	36,7%	100,0%
		částečná exprese	50,0%	50,0%	100,0%
		středně silná exprese	53,3%	46,7%	100,0%
		silná exprese	57,9%	42,1%	100,0%
	Total		57,9%	42,1%	100,0%
% within meta v SU	her2 exprese	žádná exprese	42,5%	34,0%	38,9%
		částečná exprese	16,4%	22,6%	19,0%
		středně silná exprese	11,0%	13,2%	11,9%
		silná exprese	30,1%	30,2%	30,2%
	Total		100,0%	100,0%	100,0%
% of Total	her2 exprese	žádná exprese	24,6%	14,3%	38,9%
		částečná exprese	9,5%	9,5%	19,0%
		středně silná exprese	6,3%	5,6%	11,9%
		silná exprese	17,5%	12,7%	30,2%
	Total		57,9%	42,1%	100,0%
Adjusted Residual	her2 exprese	žádná exprese	0	0	
		částečná exprese	0	0	
		středně silná exprese	0	0	
		silná exprese	0	0	
	Total		0	0	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,322 ^a	3	,724
Likelihood Ratio	1,321	3	,724
Linear-by-Linear Association	,224	1	,636
N of Valid Cases	126		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,31.

Directional Measures

			Value
Nominal by Interval	Eta	her2 exprese Dependent meta v SU Dependent	,042 ,102

her2 exprese * meta v uzlinách

Crosstab

			meta v uzlinách		Total
			nepostiženy	postiženy	
Count	her2 exprese	žádná exprese	37	4	41
		částečná exprese	18	4	22
		středně silná exprese	13	1	14
		silná exprese	33	3	36
	Total		101	12	113
% within her2 exprese	her2 exprese	žádná exprese	90,2%	9,8%	100,0%
		částečná exprese	81,8%	18,2%	100,0%
		středně silná exprese	92,9%	7,1%	100,0%
		silná exprese	91,7%	8,3%	100,0%
	Total		89,4%	10,6%	100,0%
% within meta v uzlinách	her2 exprese	žádná exprese	36,6%	33,3%	36,3%
		částečná exprese	17,8%	33,3%	19,5%
		středně silná exprese	12,9%	8,3%	12,4%
		silná exprese	32,7%	25,0%	31,9%
	Total		100,0%	100,0%	100,0%
% of Total	her2 exprese	žádná exprese	32,7%	3,5%	36,3%
		částečná exprese	15,9%	3,5%	19,5%
		středně silná exprese	11,5%	,9%	12,4%
		silná exprese	29,2%	2,7%	31,9%
	Total		89,4%	10,6%	100,0%
Adjusted Residual	her2 exprese	žádná exprese	0	0	
		částečná exprese	0	0	
		středně silná exprese	0	0	
		silná exprese	0	0	
	Total				

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,734 ^a	3	,629
Likelihood Ratio	1,564	3	,668
Linear-by-Linear Association	,182	1	,669
N of Valid Cases	113		

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,49.

Directional Measures

			Value
Nominal by Interval	Eta	her2 exprese Dependent	,040
		meta v uzlinách Dependent	,124

Shrnutí:

Nepodařilo se statisticky prokázat platnost hypotézy 3 ani 4.

6. Diskuze

Karcinom prsu je celospolečensky závažným onemocněním. Tvoří 21% všech malignit u žen v ČR 21% a je u nich příčinou 6,9% nádorových úmrtí. Zatímco incidence karcinomu prsu má trvale vzestupný trend, mortalita se dlouhodobě nezvyšuje. Klíčovou úlohu v tomto relativně příznivém stavu hraje mamární screening ve spojení s poměrně dobrou osvětou, neboť dochází k záhytu stále většího podílu časných stádií rakoviny prsu. Chirurgické řešení karcinomu prsu se stává v posledních letech stále méně agresivní, a zahrnuje kompletní odstranění nádoru buď prostřednictvím mastektomie, anebo konzervativního výkonu. Součástí obou postupů je disekce axilárních uzlin, jejíž význam je stagingový, prognostický a terapeutický.

Zavedení techniky detekce a vyšetřování sentinelové uzliny (SU) dává do rukou chirurgům další nástroj, který umožňuje významné snížení radikality výkonu při zachování léčebných výsledků. Nejnověji publikované výsledky randomizovaných studií jasně ukazují, že biopsie sentinelové uzliny je tím novým standardem, který je a bude stále více uplatňován.

Většina autorů definuje sentinelovou uzlinu, jako první uzlinu zasaženou metastatickým procesem (36). Nejčastěji jsou nalezeny jedna až tři sentinelové uzliny, přičemž nemožnost identifikovat sentinelovou uzlinu nepřesahuje ve velkých studiích 2%(42). Základním faktorem, který ovlivňuje senzitivitu a specificitu metody, tedy konkordanci mezi stavem sentinelových a axilárních uzlin, je erudice chirurga (11). Zkušení operatéri dosahují senzitivity nad 95% a specificity blízké 100%. S těmito údaji se shodují i naše výsledky. Pokud takovéto výstupy některé pracoviště nemá, je třeba vystopovat a napravit chyby, kterých se tím dopouští, nikoliv hledat důvody k odmítnutí metodiky biopsie sentinelové uzliny jako metodiky prvotně nesprávné.

Při lokalizaci sentinelové uzliny se jako nejvhodnější jeví peroperační aplikace radioizotopu a modrého barviva. Kombinace obou metod má větší úspěšnost.

Klíčovým klinickým problémem po vyřešení metodiky nového postupu je zodpovězení otázky, kdy vystačíme s vyšetřením sentinelové uzliny a kdy je třeba provést disekci axily.

U přibližně třetiny žen je diagnostikován karcinom prsu bez postižení axilárních uzlin. U nich je zcela setřen význam axilární disekce, protože pooperační rozhodnutí o systémové onkologické léčbě (chemoterapii či hormonoterapii) anebo záření je dáno především charakteristikami nádoru (grade, přítomnost hormonálních receptorů, velikost, apod.). Tyto

pacientky tedy mají jasný prospěch z negativního výsledku vyšetření sentinelové uzliny. Naopak u žen léčených primárně chirurgicky je při průkazu postižení sentinelové uzliny jednoznačně indikováno pokračování výkonu disekcí axilárních uzlin. Počet postižených uzlin totiž zásadním způsobem ovlivňuje zařazení radioterapie do léčebného plánu (přistupuje se k ní tehdy, jsou-li nalezeny 4 či více uzlin s metastázami) a intenzitu chemoterapie. Ovšem i zde je možné očekávat určitý posun v léčebné taktice. Studie ALMANAC, jejíž výsledky jsou netrpělivě očekávány, zařazuje pacientky s postižením sentinelové uzliny k následné axilární disekci nebo k radioterapii axily (42).

Třetím okruhem pacientek jsou ženy s lokálně pokročilým onemocněním. Je u nich vyšetření SU dostatečně senzitivní a má význam jej provádět po provedení indukční několikátýdenní chemoterapie? Důvodem k opatrnosti byla v tomto případě obava z možné postchemoterapeutické fibrozy v okolí nádorového ložiska a riziko blokády lymfatických cév nádorovými emboly. Naštěstí metaanalýza klinických studií s vyšetřováním SU po neoadjuvantní léčbě prokázala, že senzitivita a specificita vyšetření SU je v této indikaci srovnatelná s výsledky u nepředléčených osob (87%, resp. 100%) (50).

Přínos metodiky vyšetřování SU je třeba vidět i z pohledu kvality života našich pacientek. V již výše uvedené studii ALMANAC bylo prokázáno signifikantně méně krátkodobých i dlouhodobých komplikací chirurgického výkonu bez axilární disekce. Jednalo se především o nižší výskyt bolestí, lymfedému, pocitů necitlivosti paže, omezení mobility apod. Také celková doba hospitalizace byla ve skupině s vyšetřením pouze SU významně zkrácená.

Modelová práce popisuje povrchovou lymfatickou drenáž prsu u osob bez zhoubného onemocnění prsu, tedy za fyziologických podmínek. Výsledky svědčí pro to, že kůže a podkoží prsu jsou drénovány primárně do axily. Řada autorů popisuje, že lymfatické cévy vedou v parenchymu mléčné žlázy podél mlékovodu a lymfa jimi proudí centripetálně, tedy směrem k areole, kde se vyprazdňuje do hustého Sappeyova subareolárního plexu(4,18,28,29,46,51). V tomto plexu se mísí lymfa z celého prsu a dále odtéká dvěma velkými superficiálními lymfatickými cévami do axily. Důvodem tohoto uspořádání je pravděpodobně nutnost zajistit odtok mnohonásobně vyššího množství lymfy během laktace. Klíčovou roli zde hraje subareolární plexus. Tuto teorii, podporují nejen výsledky této studie, ale i závěry jiných (3, 9, 31,32,33,34). Tyto údaje svědčí pro to, že parenchym mléčné žlázy a její kožní kryt mají shodný lymfatický cévní systém, který tvoří společnou funkční jednotku s dominantní drenáží lymfy do axilárních uzlin. To je pravděpodobně důsledkem jejich společného embryonálního základu v ektodermu (4).

Popsané směry šíření kontrastní látky v naší práci prokazují komunikaci subareolárního plexu s jednotlivými kvadranty prsu a možný průchod sběrných lymfatických cév několika kvadranty prsu. Za předpokladu, že se nádorové buňky mohou šířit stejně jako patentová modř, je vysoká pravděpodobnost recidivy nádoru kdekoliv v prsu. To vysvětluje i výrazný nárůst (z 0,3% na 9 %) počtu lokálních recidiv u pacientek s karcinomem prsu u kterých nebyla provedena radioterapie prsu po parciálním výkonu na prsu (33).

Výsledky svědčí pro to, že popsáný způsob odtoku lymfy je přirozený za fyziologických okolností a že se prvotně uplatňuje v iniciálních stádiích karcinomu prsu. Tato pozorování nevylučují i jiné cesty drenáže lymfy, které se pravděpodobně uplatňují sekundárně až při omezení průtoku primární lymfatickou cestou. Mohou být ovlivněny velikostí tumoru a větším metastatickým postižením axilárních uzlin (5,22,33). V minulosti byl kladen velký důraz na alternativní cesty lymfatické drenáže prsu, především do mediastinálních uzlin (internal mammary nodes) (31,37,57). V nedávné době bylo publikováno několik prací, se zjištěním SU mimo axilu (19,36). Znázornění těchto uzlin je závislé na místu aplikace radiokoloidu. Při aplikaci peritumorální jsou tyto uzliny detekovatelné až v 35% (36,48,54,56,57). Z literárních údajů vyplývá, že odtok lymfy z prsu je komplikovaný a není jednotného schematu a stoprocentní jistoty kam a do kolika míst (sentinelových uzlin) se nádorové buňky budou šířit. Uvedené pozorování se soustředilo na možnou anatomickou variaci průběhu povrchových lymfatických cév prsu za fyziologických podmínek a neřeší komplexně podmínky a příčiny různorodého šíření karcinomu prsu.

Pasivní lymfatická drenáž je totiž funkční i post mortem, za předpokladu udržení tělesné teploty, použití kontrastní látky s malou velikostí částic a pomalou intradermální a subdermální aplikaci (21,55).

V klinické části dosáhl celkový počet detekovaných SN v celém souboru 96, 2 %, což je v plně v mezích doporučovaných standardů a shoduje se i s údaji v publikovaných studiích (33,41,69). Tato výsledná hodnota byla ovlivněna sníženou úspěšností detekce SN při kombinaci preoperativní scintigrafie a Patent Blau. Ta je pravděpodobně zapříčiněna nepřesností preoperativní scintigrafie a posunlivostí kůže proti spodině. Tím vzniká rozdíl v topografii při scintigrafickém vyšetření a při chirurgickém výkonu (poloha pacientky). Chirurg je pak ovlivněn značkou na kůži a řez vede v jejím nejbližším okolí. Při větší abdukci paže se tak dostává řezem již kraniálně nad vlastní SN. Mc.Masters uvádí, že preoperační scintigrafie není tak citlivá jako vlastní peroperační detekce pomocí přenosné sondy a že

nezvyšuje úspěšnost detekovaných sentinelových uzlin ve srovnání s peroperační detekcí přenosnou sondou (33).

Aplikace modří subdermálně nebo i subareolárně dosahuje obdobných výsledků jako aplikace peritumorální a v této práci neovlivnila úspěšnost detekce (13,23,30,35).

Vzhledem ke zkušenostem, které byly získány v modelové a zobrazovací části byla „learning curve“ příznivější, než v publikovaných pracích (11,33).

Návrh chirurgického postupu při biopsii sentinelové uzliny

Incize o délce 3 cm je vedena 1 cm pod hranicí axilárního ochlupení. V případě předchozího označení polohy SU na kůži, se provádí tato incize vždy mezi prsem a tímto označením. Řez se vede v takovém směru, aby bylo možno ji v případě potřeby dostatečně rozšířit k provedení disekce axilárních uzlin.

Po minimální mobilizaci kůže se nasadí malý retraktor. Při preparaci se postupuje kolmo k hrudní stěně. Používáme jemné nástroje. Zvláštní důraz je kladen na „nekrvavou“ preparaci, pomocí elektrokoagulace. Po disekci podkoží a klavipektorální fascie, která nemusí být vždy patrná, se jemně a nekrvavě preparuje vazivová tkáň dokud se neobjeví modře zbarvená lymfatická céva. Podél ní potom postupujeme kraniálně, až k vlastní SN (obr. 19, 20). Je-li k dispozici přenosný detektor, pak průběžně lze korigovat směr preparace k místě uložení SU.

SU se neuchopuje do žádného nástroje, aby se jejím poškozením nesnížila kvalita histopatologického vyšetření. SU se exciduje s malým lemlem vazivové tkáně, pomocí kterého s uzlinou manipulujeme (obr.19). Přívodnou lymfatickou cévu před přerušením klipujeme. Před excizí SU kontrolujeme její radioaktivitu a po excizi rovněž. Je-li v axile nalezena další uzlina, jejíž aktivita je větší než 10 % excidované uzliny, pak vyjmeme i tuto uzlinu a považujeme ji také za sentinelovou.

V případě že se nepodaří vizualizovat přívodný lymfatický kolektor, ani jednoznačně zachytit aktivitu SU, pak další potup vychází z Coxova pravidla (obr.25,26)(13). Toto pravidlo říká, že 94 % SU je lokalizováno v kruhu o průměru 5 cm, jehož střed leží na průsečíku axilární osy a dolní hranice axilárního ochlupení (obr.25). Další preparaci tedy vedeme směrem k hrudní stěně a po nalezení vena thoracica lateralis hledáme její křížení s

3.interkostobrachiálním nervem. Oblast tohoto křížení je nejpravděpodobnější lokalizací SU (obr.18,24).

Biopsie SU u pacientek se současně provedenou mastektomií je snadnější vzhledem k přehlednějšímu terénu v oblasti dolní axilární části. Sběrný lymfatický kolektor je pravidelně lokalizován při laterálním okraji velkého prsního svalu (obr.22, 23).

Po operaci pacientka vylučuje moč a stolici, je nutné na toto předem pacientku upozornit. Je-li moč aplikována do podkoží, musíme pacientku upozornit i na možnost dlouhodobé resorbce barviva.

Alergické reakce na patentovou moč nejsou časté, ale musíme na ně být připraveni. V žádném případě nesmíme míchat použité kontrastní látky s radiokoloidem.

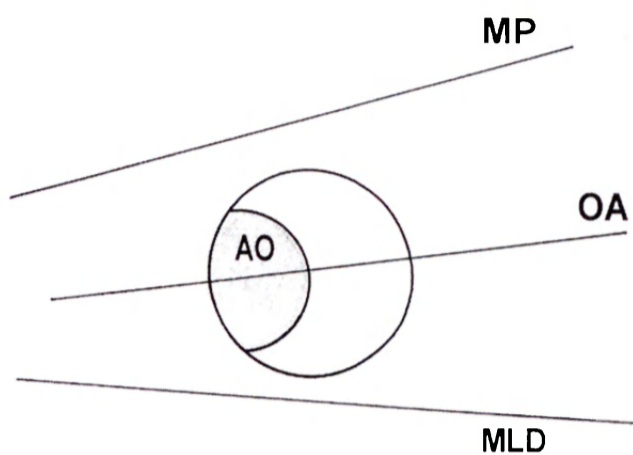
Indikace k provedení biopsie sentinelové uzliny není závislá na věku, lokalizaci tumoru nebo typu operace (konzervativní výkon, mastektomie, onkoplastika). Kontraindikace jsou uvedeny v tab.2. Každá pacientka by měla být před biopsií SU náležitě informována.

Poučení zahrnuje:

1. Upozornění, že se jedná o metodu novou, která ještě není s konečnou platností ověřena.
2. Nabídnutí standardní disekce axily.
3. Podrobné vysvětlení výsledků světových studií a vlastní zkušenosti s metodou.
4. Podrobné vysvětlení komplikací spojené s axilární disekcí a sentinelovou uzlinou.
5. Upozornění na důsledky falešně negativní uzliny.
6. Upozornění, že bude aplikováno radiofarmakum.

Tab. 3 : Kontraindikace biopsie sentinelové uzliny (SLNB).

<p>Kontraindikace provedení SLNB:</p> <ul style="list-style-type: none">Nádory primárně léčené neoadjuvantní chemoterapiíNádory u těhotných ženMulticentrické nádoryZánětlivý karcinom prsuRozsáhlé operace prsu v anamneze (mammoplastika, augmentace prsu).Klinicky pozitivní uzliny nebo supekce na ně a rozsáhlé výkony v axile



Obr. 27. Schematické znázornění Coxova pravidla (2), AO – hranice axilárního ochlupení, MP- laterální okraj velkého prsního svalu, OA – osa axily, MLD – laterální okraj m.latissimus dorsi.



Obr. 28. Klinická aplikace Coxova pravidla.

Statisticky byly zhodnoceny údaje od 126 pacientek u nichž byla provedena biopsie SN. 55 % z nich mělo SN i AU bez metastáz. (z tohoto hlediska se jeví u více než poloviny pacientek provedení axilární disekce jako overtreatment výrazně zvyšující pooperační morbiditu)

Podařilo se statisticky prokázat, že negativní SU (nepostižená metastázou) je dostatečně spolehlivou alternativou disekce ostatních axilárních uzlin. Nepodařilo se statisticky potvrdit platnost hypotéz 3 a 4. Domníváme se, že je to důsledkem relativně malého počtu pacientek s metastaticky postiženými SU a axilárními uzlinami (celkem 12).

7. Závěr

Výsledky svědčí, že za fyziologických okolností jsou přirozenou dominantní spádovou oblastí pro odvod lymfy z kůže a podkoží prsu axilární uzliny. Ve všech případech se zobrazila sentinelová uzlina, která byla lokalizována ventrálně od střední axilární čáry. Tento způsob odtoku se zřejmě prvotně uplatňuje v iniciálních stádiích karcinomu prsu. Tato pozorování nevyklučují i jiné cesty drenáže lymfy, které se pravděpodobně uplatňují sekundárně až při omezení průtoku primární lymfatickou cestou. I když je každý kvadrant dominantně drenován jedním nebo dvěma vlastními kolektory, je zároveň propojen přes subareolární plexus s ostatními kvadranty prsu. Vzájemným propojením jednotlivých kvadrantů prsu jedním nebo dvěma lymfatickými kolektory, které obkružují prs, ale probíhají mimo subareolární plexus, se riziko vzniku lokoregionálních recidiv ještě více zvyšuje. V oblasti vstupu hlavních lymfatických kolektorů do axily je pravidelně lokalizována jedna nebo více sentinelových uzlin.

Z průběhu lymfatických cév je patrné, že prs nelze rozdělit do funkčně oddělených segmentů. Přijmeme-li názor, že kožní kryt a parenchym mléčné žlázy mají společnou, vzájemně komunikující lymfatickou drenáž, pak primární roli ve vzniku lokoregionálních metastáz u karcinomu prsu má lymfatická drenáž prsu a nikoliv lokalizace tumoru. Vzájemná propojenost lymfatického systému všech kvadrantů prsu dává možnost vzniku metastáz kdekoliv v prsu a vysvětluje významnou roli radioterapie po chirurgických výkonech zachovávajících prs.

Sentinelová uzlina u karcinomu prsu je predilekčním místem vzniku metastáz. Lokalizace sentinelové uzliny není podmíněna uložením nádoru v prsu. Primární spádová oblast lymfatik prsu je axila, kde je také v naprosté většině případů lokalizována sentinelová uzlina.

Sentinelovou uzlinu lze lokalizovat pomocí aplikace kontrastní látky (Patent Blau, radiokoloid). Nejvyšší úspěšnosti detekce je dosaženo kombinací obou metod peroperačně. Způsob a místo aplikace kontrastních látek pravděpodobně neovlivňuje úspěšnost detekce SN.

Biopsie sentinelové uzliny je technicky dobře zvládnutelný chirurgický výkon, který vyžaduje podrobnou znalost anatomických poměrů v axile. Jeho úspěšné a bezpečné provedení je závislé na šetrné „nekrvavé“ disekci tkání a respektování anatomických poměrů v axile. V naší práci bylo dosaženo 96,2 % úspěšnosti biopsie, což je plně srovnatelné s publikovanými výsledky jiných pracovišť. Úspěšnost biopsie se výrazně zvyšuje s počtem výkonů.

Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu je spolehlivou metodou k určení stagingu u pacientek do klinického stadia T2, N0 a má stejnou výpovědní hodnotu jako axilární disekce.

Imunohistochemické vyšetření sentinelových uzlin významně zvyšuje záchyt okultních metastáz.

Na základě analýzy hypotéz č. 1 a 2 se podařilo prokázat několik souvislostí:

1. čím je nádor větší, tím je postiženo více sentinelových uzlin a tím je větší grading a tím je větší velikost metastázy.
2. starší pacientky mají nižší nádorový grading (vyzrálejší nádor)
3. čím větší velikost metastázy v SU, tím větší počet postižených axilárních uzlin
4. nádory s negativními steroidními receptory mají vyšší grading a vyšší expresi C-erb 2.

Tyto skutečnosti jsou však již byly publikovány jinými autory. Při zkoumání hypotéz č. 3 a 4 se u analyzovaných parametrů primárního nádoru a metastáz nepodařilo určit jeden nebo kombinaci těchto parametrů, na základě kterých by bylo možné predikovat nebo vyloučit metastatické postižení sentinelové uzliny nebo axilárních uzlin.

Na základě uvedených výsledků lze předpokládat, že se biopsie sentinelové uzliny stane metodou volby chirurgie karcinomu prsu a plně nahradí disekci axilárních uzlin.

Pacientky budou i dále sledovány a po pěti letech od provedení operace budou doplněny údaje o dalším průběhu onemocnění.

8. Souhrn

Biopsie sentinelové uzliny je revoluční metoda v chirurgii karcinomu prsu. Rychlost a razance, se kterou se rozšířila během necelého desetiletí po celém světě, je nejen v chirurgii, ale i v medicíně vůbec, ojedinělá. I když stále není zařazena mezi oficiální standardy léčby, téměř všechna prestižní světová centra ji běžně provádějí nikoliv však podle jednotných podmínek. Vzhledem k výsledkům metaanalýz velkých randomizovaných studií je jen otázkou času, kdy bude biopsie sentinelové uzliny plně začleněna do standardů chirurgické léčby karcinomu prsu.

Původní myšlenka této práce, která vznikla v roce 2000, bylo ověření konceptu sentinelové uzliny u karcinomu prsu, zhodnocení jejího významu pro léčbu a přínosu pro pacientky. Byla porovnána senzitivita a specifita histologického nálezu v sentinelové uzlině ve vztahu k primárnímu nádoru a axilárním uzlinám a posouzen prognostický a prediktivní význam sentinelové uzliny. Sentinelová uzlina u karcinomu prsu je predilekčním místem vzniku metastáz. Lokalizace sentinelové uzliny není podmíněna uložením nádoru v prsu. Primární spádová oblast lymfatického systému prsu je axila, kde je také v naprosté většině případů lokalizována sentinelová uzlina.

Sentinelovou uzlinu lze lokalizovat pomocí aplikace kontrastní látky (Patent Blau, radiokoloid). Nejvyšší úspěšnosti detekce je dosaženo kombinací obou metod peroperačně. Způsob a místo aplikace kontrastních látek pravděpodobně neovlivňuje úspěšnost detekce SN.

Biopsie sentinelové uzliny je technicky dobře zvládnutelný chirurgický výkon, který vyžaduje podrobnou znalost anatomických poměrů v axile. Jeho úspěšné a bezpečné provedení je závislé na šetrné „nekrvavé“ disekci tkání a respektování anatomických poměrů v axile. V naší práci byla biopsie SU dosažena v 96,2 % případů s 1,6 % falešnou negativitou, což je plně srovnatelné s publikovanými výsledky jiných pracovišť a splňuje kriteria mezinárodních standardů. Úspěšnost biopsie se výrazně zvyšuje s počtem výkonů.

Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu je spolehlivou metodou k určení stadiu u pacientek do klinického stadia T2, N0 a má stejnou výpovědní hodnotu jako axilární disekce.

Imunohistochemické vyšetření sentinelových uzlin významně zvyšuje záchyt okulturních metastáz.

Podařilo se prokázat několik souvislostí:

1. čím je nádor větší a jeho grading vyšší, tím je postiženo více sentinelových uzlin a tím je větší velikost metastázy.
 2. starší pacientky mají nižší nádorový grading (vyzrálejší nádor)
 3. čím větší velikost metastázy v SU, tím větší počet postižených axilárních uzlin
 4. nádory s negativními steroidními receptory mají vyšší grading a vyšší expresi C-erb 2.
- Tyto skutečnosti jsou však již byly publikovány jinými autory.

U analyzovaných parametrů primárního nádoru a metastáz se nepodařilo určit jeden nebo kombinaci těchto parametrů, na základě kterých by bylo možné predikovat nebo vyloučit metastatické postižení sentinelové uzliny nebo axilárních uzlin.

Indikace k provedení biopsie sentinelové uzliny není závislá na věku, lokalizaci tumoru nebo typu operace (konzervativní výkon, mastektomie, onkoplastika).

Existují však i kontraindikace k provedení biopsie SU. Mezi ně patří:

- Nádory primárně léčené neoadjuvantní chemoterapií
- Nádory u těhotných žen.
- Multicentrické nádory.
- Zánětlivý karcinom prsu.
- Rozsáhlé operace prsu v anamneze (mammoplastika, augmentace prsu).
- Klinicky pozitivní uzliny nebo suspekce na ně a rozsáhlé výkony v axile v anamneze.

Relativně malý soubor pacientek odráží nesnáze při zavádění této metody do klinické praxe, nejen pro její organizační náročnost na spolupráci s novým týmem nukleární medicíny, ale i pro její ekonomickou zátěž (radiokoloid, gamakamera k detekci nukleární aktivity, imunohistochemické reagentie k detekci mikrometastáz a výrazné zatížení patologa hodnocením sentinelových uzlin), která je v každém zdravotním systému limitující. Přes to všechno se podařilo na klinice gynekologie a porodnictví VFN v Praze tuto metodu ověřit a převést do klinické praxe mezi prvními v České republice a významně snížit nežádoucí účinky radikálních operací u nemocných, operovaných na tomto pracovišti.

9. Summary

Sentinel lymph node biopsy has become an important tool for axillary lymph node staging in women with early-stage breast cancer. The sentinel node (SN), “guardian node,” is the first node that drains the tumor. It is assumed that this node is the first location to which the tumor spreads by lymphatics. In certain cases, more of these nodes may be present. In breast cancer, the sentinel node is usually found in the axilla, although in a small percentage of cases it can be present wherever in the lymphatic system of the breast.

The procedure is associated with much less morbidity than axillary dissection, and it has become the axillary staging procedure of choice for many surgeons. It appears that blue dye or radiocolloid, or both, may be used to identify the sentinel node effectively. A variety of injection techniques have been verified successfully, and many factors previously thought to affect the accuracy of the procedure have been shown to be of limited significance. The indications for the procedure are expanding, and the histopathological evaluation of the sentinel node have been clarified. The positive result of immunohistochemical evaluation of the sentinel node have prognostic significance and should alter the therapy.

The aim of the model phase was to test if the location of the tumor and its sentinel node forms a reproducible correlation and to determine the most probable nodes for the development of metastases of cancer in relation to the location of the tumor in individual quadrants of the breast.

In the clinical phase, the method of detection and sampling of the sentinel node were tested, and it was determined whether its status was sufficiently definite and is always in agreement with the pathological finding in the lymph nodes of the 1st and 2nd level, and to thus determine whether it is appropriate for predicting the status of the axillary nodes especially in combination with resection of the breast for cancer. In the case of sentinel node positivity, a search for a correlation with the histological type of tumor, its characteristics (grading, estrogen and progesterone receptors, receptors HER-2/neu, cytokeratine), and stage of the disease will be done.

This study confirm some facts that were published before:

1. along with the diameter and grading of primary breast tumor is increasing the number of positive sentinel nodes and diameter of metastase.
2. tumors in elderly patients have lower grading.

3. along with the diameter of metastase in sentinel node is increasing the number of positive axillary nodes.
4. hormon receptor negative tumors have higher grading and rate of HER-2/neu positivity.

This study did not prove relation between characteristics of primary tumor and sentinel node metastases. There was no success in predicting sentinel lymph node status.

Sentinel node identification rates and accuracy improved with surgeon experience. Surgeons should perform at least 20 cases with routine axillary dissection. After 53 cases is possible to achieve a success rate 95% and false negative rate of less than 5% with „backup“ axillary dissection. In this study was achieved similiary rates (success in 96,2% and false negative rate 1,6 %).

In spite of difficulties with initiation of this method was the sentinel lymph node biopsy incude in surgery of breast cancer. Incorporation of this method into routine clinical practise will maintain accurate axillary staging with lower morbidity and improved quality of life for women with early breast cancer.

10. Literatura

1. Alex, J., Krag, D.: Gamma probe guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg. Oncol.*, 2, 1993, s.137-143.
2. Bartels, P.: Das Lymphgefäßsystem. In Bardeleben, K.: *Handbuch der Anatomie des Menschen*. Vol. 3., Jena, Gustav Fischer Verl., 1909.
3. Borgstein, P., Meijer, S., Pijpers, R. et al.: Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. Echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann. Surg.*, 232, 2000, s. 81-89.
4. Borgstein, P., Pijpers, R., Comans, E. et al.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J. Am. Coll. Surg.*, 186, 1998, s. 275-783.
5. Byrd, D., Dunnwald, L., Mankoff, D. et al.: Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann. Surg. Oncol.*, 8, 2001, s. 234-240.
6. Cabanas, R.: An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39, 1977, s.456-466.
7. Carter, B.A., Jensen, R.A., Simpson, J.F., et al.: Benign Transport of Breast Epithelium Into Axillary Lymph Nodes After Biopsy. *Am. J. Clin. Pathol.*, 113, 2000, s. 259 - 265.
8. Chao, C., Wong, S., Wo, C.: Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am. J. Surg.*, 182, 2001, s. 307- 311.
9. Chua, B., Ung, O., Taylor, R. et al.: Treatment implications of a positive sentinel node biopsy for patients with early stage breast carcinoma. *Cancer*, 92, 2001, s. 1769 -1774.

10. Clark, S., Bowen, R.: Positive and negative aspects of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Future Oncol.*, 3, 2007, s.65-72.
11. Clarke, D., Newcombe, R., Mansel, R.: The Learning Curve in Sentinel Node Biopsy: The ALMANAC Experience. *Ann. Surg. Oncol.*, 11, 2004, s. 211s-215s.
12. Cote, R.J., Peterson, H.F., Chaiween, B., et al.: Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet*, 354, 1999, s. 896 – 900.
13. Cox, C., Siddharth, S., Bass, S. et al.: Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma. *Surgic. Oncol. Clin. North America*, 2, 1999, s. 447-468.
14. Cruishank, W., Mascagni, P.: Cruishank's W, und P. Mascagni's Geschichte und Beschreibung der Saugadern des menschlichen Körpers. Ed :Ludwig CF, Leipzig, 1789.
15. Cserni, G.: Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J. Clin. Pathol.*, 55, 2002, s. 926 – 931.
16. Cserni, G.: A model for determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer. *J. Clin. Pathol.*, 57, 2004, s. 467 – 471.
17. Cserni, G., Amendoeira, I., Apostolikas, N., et al.: Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J. Clin. Pathol.*, 57, 2004, s. 695 – 701.
18. Czerniecki, B.J., Scheff, A.M., Callans, L., S., et al.: Immunohistochemistry with Pancytokeratins Improves the Sensitivity of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Carcinoma. *Cancer*, 85, 1999, s. 1098 – 1103.
19. Dupont, E., Cox, C., Nguyen, K.: Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. *Ann. Surg. Oncol.*, 8, 2001, s. 833-836.

20. European Working Group for Breast Screening Pathology: Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur. J. Cancer*, 39, 2003, s. 1654 – 1667.
21. Gerota, D.: Zur Technik der Lymphgefassinjektion – Eine neue Injektionsmasse fuer Lymphgefasse-Polychrome Injektion. *Anat. Anz.*, 12, 1896, s. 216-224.
22. Gerota, D.: Nach welchen Richtungen kann sich der Brustkrebs verbreiten. *Arch. f. klin. Chir.*, 54, 1897, s. 280-288.
23. Grant, R., Tabah, E., Adair, E.: The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery*, 33, 1953, s.71-78.
24. Giuliano. A.: Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 8, 2001, s.52-55.
25. Haagensen, C.: Diseases of the breast. Third edition. W.B, Saunders Company, 1986.
26. Heidenhain, L. : Über die Ursachen der lokalen Krebsrecidive nach Amputatio Mammae. *Arch. f. Klin. Chir.*, 39, 1889, s. 97-166.
27. Hermanek, P., Hutter, R.V.P., Sobin, L.H., Wittekind, Ch.: Classification of Isolated Tumor Cells and Micrometastasis. *Cancer*, 86, 1999, s. 2668 – 2673.
28. Hultborn,K., Larsson, L., Ragnhult, I.: The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal AU¹⁹⁸. *Acta Radiol.*, 43, 1955, s. 52-64.
29. Jansen, L., Doting, M., Rutgers, E. et al.: Clinical relevance of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.*, 87, 2000, s. 920-925.
30. Jin, K., Heerdt, A., Cody, H. et al.: Sentinel node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J.*, 8, 2002, s. 356-61.

31. Johnson, A., Soot, L., Nelson, J., et al.: Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Amer. J. Surgery*, 179, 2000, s. 386-388.
32. Jossifow, G.: *Das Lymphgefäßsystem des Menschen*. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1930.
33. Kelley, M., Hansen, N., Mc Master, K., et al.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am. J. Surg.*, 188, 2004, s. 49-61.
34. Kern, K.: Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J. Am. Coll. Surg.*, 193, 2001, s. 601-608.
35. Kersey, T., Van Eyk, J., Lannin, D.: Comparison of intradermal and subcutaneous injections in lymphatic mapping. *J. Surg. Res.*, 96, 2001, s. 255-259.
36. Keshtgar, M., Ell, P.: Clinical role of sentinel-lymph-node biopsy in breast cancer. *Lancet Oncology*, 3, 2002, s. 105-110.
37. Kett, K., Szilagyi, K., Anga, B.: Using Sappey's for identifying sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br. J. Surg.*, 85 Suppl., 1998, s.146.
38. Klimberg, V., Rubio, I., Henry, R. et al.: Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann. Surg.*, 229, 1999, s. 860-865.
39. Layeeque, R., Kepple, J., Henry-Tillman, R.: Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann. Surg.*, 239, 2004, s.841-5.
40. Liu, L.H., Siziopikou, K.P., Gabram, S., et al.: Evaluation of axillary sentinel lymph node biopsy by immunohistochemistry and multilevel sectioning in patients with breast carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 124, 2000, s. 1670 – 1673.
41. Luini A, Gatti G, Ballardini B, et al. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol.* 16, 2005, s.259-62.

42. Mansel, R., Goyal, A., Fallowfield, A. et al.: Sentinel node biopsy in breast cancer: The first results of the randomized multicenter ALMANAC Trial. Proc. ASCO 2004, Abst. 506.
43. Mertz, L., Mathelin, C., Chalabreysse, C. et al.: Subareolar injection of ^{99m}Tc sulfur colloid for sentinel node identification in breast cancer. *Médecine Nucléaire*, 22, 1998, s. 297-303.
44. Moghimi, S., Patel, H.: Differential properties of organ – specific serum opsonins for liver and spleen macrophages. *Biochim. Biophys. Acta*, 984, 1989, s.379-383.
45. Moghimi, S., Hawley, A., Christy, N., et al.: Surface engineered nanospheres with enhanced drainage into lymphatics and uptake by macrophages of the regional lymph nodes. *FEBS Lett.*, 344, 1994, s.25-30.
46. Moore, K.H., Thaler, H.T., Tan, L.K. et al.: Immunohistochemically Detected Tumor Cells in the Sentinel Lymph Nodes of Patients with Breast Carcinoma. *Cancer*, 100, 2004, s. 929 – 934.
47. Morton, D., Wen, D., Wong, J. et al.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.*, 127, 1992, s.392-399.
48. Oelsner, L.: Anatomische Untersuchungen über die Lymphwege der Brust mit Bezug auf die Ausbreitung des Mammacarcinoms. *Arch. Klin. Chir.*, 64, 1901, s.134-158.
49. Pavlista, D., Duskova, M., Novotny, J. et al.: Complications of axillary dissection in breast carcinoma. *Ceska Gynekol.*, 6, 2002, s. 333-337.
50. Pendas, S., Jakub, J., Guliano, R. et al: The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Control*, 11, 2004, s. 231-235.

51. Pijpers, R., Meijer, S., Hoekstra, O. et al.: Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium 99m-colloidal albumin in breast cancer. *J. Nucl. Med.*, 38, 1997, s. 366-368.
52. Poirier, P., Cunéo, B.: Etudes spéciale des lymphatiques. In: Poirer P, Charpy A: *Traite d'Anatomie Humaine, Tome 2*, Paris, Masson, 1909.
53. Povýšil, C.: K článku O. Krafťa: Problematika detekce a biopsie sentinelové uzliny u maligních melanomů a karcinomu prsu. *Čas. lék. čes.*, 143, 2004, s. 400.
54. Rotter, J.: Zur Topographie des Mamma Carcinoms . *Arch. f. Klin. Chir.*, 58, 1899, s. 346-356.
55. Rouviere, H.: *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Masson, Paris 1932.
56. Sappey, P.: *Traite d'anatomie descriptive*. V Adrian Delahaye Ed. Paris, 1876.
57. Stibbe, E.: The internal mammary lymphatic glands. *J. Anat.*, 52, 1918, s. 257-264.
58. Stitzenberg, K.B., Calvo, B.F., Iacocca, M.V. et al.: Cytokeratin Immunohistochemical Validation of the Sentinel Node Hypothesis in Patients with Breast Cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, 117, 2002, s. 729 – 737.
59. Strnad P, Rob L, Halaska MG, et al. Radioguided occult lesion localisation in combination with detection of the sentinel lymph node in non-palpable breast cancer tumours. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 27, 2006, s.236-8.
60. Strnad P, Rob L, Krizova H, et al. Sentinel lymphatic node biopsy for breast cancer in practice. *Ceska Gynekol.*, 70, 2005, s.291-5.
61. Tanis, P., Nieweg, O., Valdés, R. et al.: Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J. Am. Coll. Surg.*, 192, 2001, s. 399-409.

62. Tassenoy, A., van der Veen, P., Bossuyt, A. et al.: Lymphatic pathways of the upper medial quadrant of the breast in healthy women: radiotracer study of the sentinel lymph node. *Lymphology*, 35, 2002, s. 153-160.
63. Treseler, P., Tauchi, P.: Pathologic analysis of the sentinel lymph node. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 7, 2000, s. 1695 – 1719.
64. Turner-Warwick, R.: The lymphatics of the breast. *Brit. J. Surg.*, 46, 1959, s. 574.
65. Tuttle, T.: Technical advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am. Surg.*, 70, 2004, s. 407-13.
66. Uren, R., Howman-Giles, R., Renwick, S.: Lymphatic mapping of the breast. Locating the sentinel lymph nodes. *World J. Surg.*, 25, 2001, s. 789-793.
67. Van Diest, P.J., Torrenge, H., Meijer, S., et al.: Pathologic analysis of sentinel lymph nodes. *Semin. Surg. Oncol.*, 20, 2001, s. 238 –245.
68. Vera, D.: ^{99m}Tc-MAG3-mannosyl-dextran: a receptor binding radiopharmaceutical for sentinel node detection. *Nuclear Medicine and Biology*, 28, 2001, s. 493-498.
69. Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G. et al.: Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.*, 7, 2006, s.983-90.
70. Veronesi, U., Galimberti, V., Mariani, L. et al.: Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur. J. Cancer*. 41, 2005, s.231-7.
71. Viale, G., Maiorano, E., Mazzarol., G., et al.: Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 92, 2001, s. 1378 – 1384.

72. Weaver, D.L.: Sentinel Lymph Nodes and Breast Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 27, 2003, s. 842 – 845.

11. Seznam prací publikovaných k tématu dizertační práce

Publikace původních prací:

1. Pavlista, D., Eliska, O., Duskova, M., et al.: Localization of the sentinel node of the upper outer breast quadrant in the axillary quadrants. *Ann. Surg. Oncol.*, 14, 2007, s.633-7. Epub 2006 Nov 16. (Impact factor 3,46)
2. Pavlista, D., Eliska, O.: Cutaneous and subcutaneous lymphatic drainage of the breast. *Lymphology*. 38, 2005, s.92-102. (Impact factor 1,00)
3. Pavlista, D., Dudorkinova, D., Novotny, J.: On the problem of sentinel lymphatic nodes examination in mammary cancer. *Ceska Gynekol.*, 70, 2005, s.197-200.
4. Pavlista, D., Eliska, O.: The map of superficial lymphatic system of the breast and relation to the sentinel lymph node. *Ceska Gynekol.*, 70, 2005, s.192-7.
5. Pavlista, D., Duskova, M., Novotny, J., Zikan, M., Strunova, M., Freitag, P.: Complications of axillary dissection in breast carcinoma. *Ceska Gynekol.*, 67, 2002, s.333-7.

Publikace abstrakt původních prací:

1. Pavlišta, D., Eliška, O., Dušková, M.: Lymphographic map of the breast. *The Breast*, 12, 2003, Suppl.1, s.28. (Impact factor 0,46).
2. Pavlista, D., Eliska, O.: Pattern of lymphatic drainage of the breast – functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy. *Int. J. Gyn. Cancer*. 14, 2004, Suppl.1, s. 115. (Impact factor 1,56)

Localization of the Sentinel Node of the Upper Outer Breast Quadrant in the Axillary Quadrants

David Pavlista, MD,¹ Oldrich Eliska, MD, DSc,² Marketa Duskova, MD, PhD,³
Michal Zikan, MD,¹ and David Cibula, MD, PhD¹

¹Department of Oncogynecology, Clinic of Obstetrics and Gynecology, 1st Medical Faculty, Charles University, and General Faculty Hospital, Apolinarska 18, Prague, 12801, Czech Republic

²Institute of Anatomy, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

³Department of Plastic Surgery, 3rd Medical Faculty, Charles University, Srobarova 50, Prague 10034, Czech Republic

Background: Sentinel node (SN) biopsy is associated with much less morbidity than axillary dissection. In patients with early breast cancer, lymphatic mapping and SN biopsy accurately stage the axillary nodes. Both currently available lymphatic mapping agents, radiocolloid and blue dye, have some limitations that may make perioperative or preoperative SN identification difficult. In such cases, exact knowledge of the topography of the axilla and the most probable location of the SN may be crucial.

Methods: In 12 fresh female cadavers with no history of breast carcinoma, injections of patent blue dye were used to visualize the SNs in the axillary quadrants and their lymphatic collectors from the upper outer quadrant of the breast, which is the most common location of breast cancer. The axilla was divided into quadrants with regard to the intersection of the thoracoepigastric vein and the third intercostobrachial nerve.

Results: All SNs were located within a circle of 2-cm radius of this intersection in the fatty tissue at the clavipectoral fascia. In most cases, the SN was located in the fatty tissue near the clavipectoral fascia in the lower ventral quadrant of the axilla ($n = 14$, 58%). In seven cases (29%), the SN was located in the upper ventral quadrant, in two cases (8%) in the upper dorsal quadrant, and in one case in the lower dorsal quadrant.

Conclusions: The results of this anatomical study may facilitate SN biopsy in patients with breast cancer.

Key Words: Breast cancer—Cadaver model—Lymphatic mapping—Sentinel node.

The metastatic involvement of the axillary lymph nodes is the most reliable prognostic factor and has a fundamental significance for the treatment strategy in breast cancer.¹ With the detection of earlier stages of breast cancer, the number of patients with axillary node involvement decreases. Thus, the reduction of interventions in the axilla may be considered. SN

biopsy is a less invasive alternative to dissection of the axilla in the early stages of breast cancer and has a low postoperative morbidity. If findings of the SN biopsy are negative, the prognostic value regarding the status of the axillary nodes is the same as is dissection of the entire axilla. The use of immunohistochemical methods to examine the SN further facilitates the detection of metastatic involvement.² The method of biopsy of the SN in breast cancer can vary greatly. Administration of specially colored dyes and radiocolloids are used most often. A combination of these methods is considered the most advantageous.

Many studies of lymphatic mapping for breast cancer that used different tracers and methods of SN detection focused on dynamic lymphatic mapping in

Received July 17, 2006; accepted July 17, 2006; published online November 16, 2006.

Address correspondence and reprint requests to: David Pavlista, MD; E-mail: d.pavlista@seznam.cz

Published by Springer Science+Business Media, Inc. © 2006 The Society of Surgical Oncology, Inc.

Published by Springer Science+Business Media, Inc. © 2006 The Society of Surgical Oncology, Inc.

vivo. But only a few studies describe the exact localization of the SN in the axilla and its relation to anatomical structures in the axilla.

This anatomical study focused on the region of the axilla and upper outer quadrant of the breast because this is the most common location of breast cancer. The study was performed on cadavers, allowing extended tissue dissection without concern for the size of the operating field and without the need to preserve surrounding anatomical structures. Another advantage as compared with surgery was having unlimited time for dissection.

This study describes the possible anatomic variation of SN location in the axilla and the course of lymphatic vessels directed toward the axilla of cadavers not affected by breast cancer by using methods of surgical anatomy.

MATERIALS AND METHODS

The study was performed on 12 female cadavers (24 axillae) within 12 hours of death from internal diseases. Subjects had no malignancies and were without clinical signs of breast cancer. The mean age of subjects was 62.3 years (range, 52–72 years). Body mass index had to be < 30.

After gradually warming the anterior chest wall with water to a temperature of 37°C, patent blue dye (Patent Blue V sodium 2.5%; Guebert) was slowly administered deeply into the breast tissue, subdermally and into the subareolar region of the upper outer quadrant of the breast. Dissection of the axilla was performed after administration of the contrast material, with the arm abducted at an angle of 90°. In all cases, the skin was incised caudal to the border of the axillary hair growth at various angles to the chest wall. After careful dissection of the lymphatic vessels, the SN and its surrounding anatomical structures were visualized. Concurrently, the main afferent lymphatic collectors were retrogradely dissected in the upper outer quadrant of the breast to exclude the presence of the SN intraglandularly. The SN was defined as the first blue-colored node in the course of spread of the patent blue in the lymphatic collectors from the upper outer breast quadrant in the direction of the axilla. The spread of patent blue in directions other than to the axilla was not monitored. Photodocumentation of findings was performed, and a scheme of SN location was constructed.

Passive lymphatic drainage is still functional after death, assuming that body temperature is maintained, that the contrast material used has small-sized

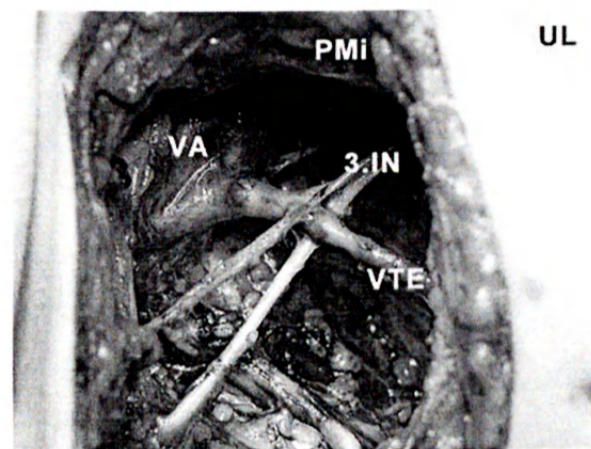


FIG. 1. Detail of dissected structures in right axilla. VA, axillary vein; 3.IN, third intercostobrachial nerve; PMi, pectoralis minor muscle; VTE, thoracoepigastric vein.

particles, and that the material is administered slowly intradermally and subdermally.^{3,4}

RESULTS

In the axilla, there are only a few anatomical structures that can facilitate orientation for the surgeon. To be thorough and exact, we constructed a schematic of the topographic relations in the axilla. From the lateral view, the axilla has the shape of a rectangle whose sides are formed by the pectoralis major muscle ventrally, the latissimus dorsi muscle dorsally, and the axillary vein cranially. Caudally, it does not have an anatomic border. To more easily orient within the region of the lower axilla, the following points of orientation were established: the lateral margin of the pectoralis major muscle, the third intercostobrachial nerve (a branch of the third intercostals nerve), and the thoracoepigastric vein (a branch of the axillary vein) (Figs. 1 and 2). These landmarks can be used to divide the axilla into similarly sized quadrants: upper ventral, upper dorsal, lower ventral, and lower dorsal (Fig. 2).

In all cases, after administration of patent blue, one or two afferent lymphatic collectors leading from the upper outer quadrant of the breast into the axilla were visualized (Figs. 3–5). These entered the SN either individually or merged together shortly before the SN ($n = 14, 58\%$ vs. $n = 10, 42\%$). All the blue dye directed toward the axilla flowed through this node. In most cases, the SN was located in the fatty tissue near the clavicular fascia in the lower ventral quadrant of the axilla ($n = 14, 58\%$) (Fig. 3). In

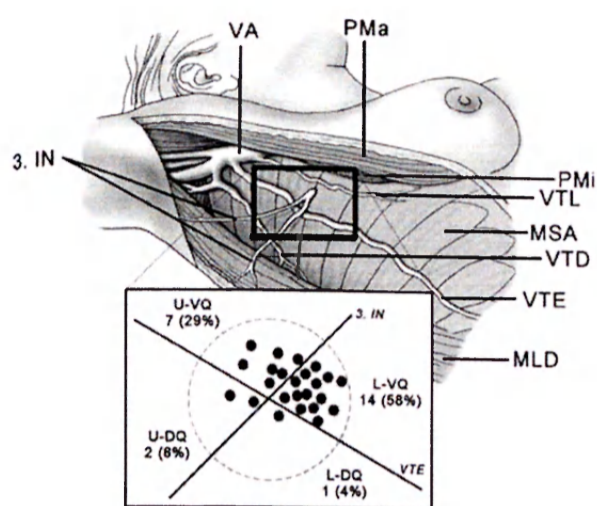


FIG. 2. Schematic of sentinel node localization in axillary quadrants. VA, axillary vein; 3.IN, third intercostobrachialis nerve; PMa, pectoralis major muscle; PMi, pectoralis minor muscle; VTL, thoracic lateralis vein; VTE, thoracoepigastric vein; VTD, thoracodorsalis vein; MSA, serratus anterior muscle; MLD, latissimus dorsi muscle. Breast quadrants: U-VQ, upper ventral; U-DQ, upper dorsal; L-VQ, lower ventral; L-DQ, lower dorsal.

seven cases (29%), the SN was located in the upper ventral quadrant, in two cases (8%) in the upper dorsal quadrant, and in one case in the lower dorsal quadrant (Fig. 2). All SNs localized were located within a 2-cm radius from the intersection of the third intercostobrachial nerve and thoracoepigastric vein (Fig. 2). A summary schematic of the SN for all cases is shown in Fig. 2. Some figures were reversed so that they corresponded to the same lateralization, namely the right axilla, for better demonstration and to facilitate graphical representation.

In all cases, only one collector ran off the SN, leading to higher levels of axillary nodes. Most of the SNs were located near the clavipectoral fascia, rather superficially. Two SNs were found near the chest wall. In comparing the course of the afferent lymphatic collectors and the location of the SNs in the right and left axillae in individual cadavers, symmetry was found in eight cases (66%). All visualized SNs had one or two afferent vessels, by which it was possible to locate the node. No blue SN was found outside the axilla.

Reconstructing the projection of the SN onto the skin was problematic because of the extent of the dissection. Because the skin and subcutaneous tissue were mobilized and separated from neighboring structures, it was not possible to perform reconstruction of the tissues without causing a marked shift between the skin and the subcutaneous layer.

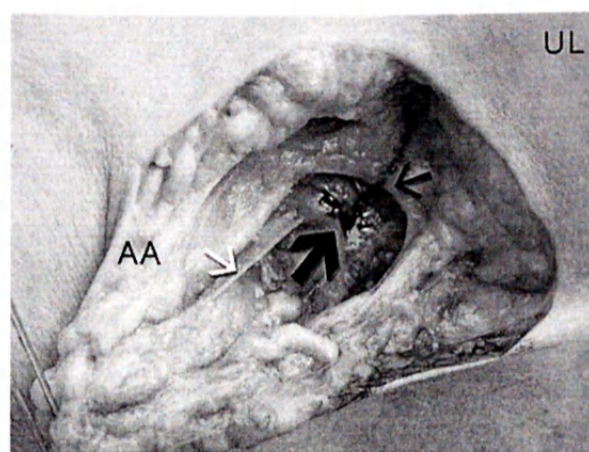


FIG. 3. Detail of right axilla. Thick arrow, sentinel node; thin white arrow, third intercostobrachial nerve; thin black arrow, afferent lymphatic collector; AA, axilla; UL, upper lateral quadrant of breast.

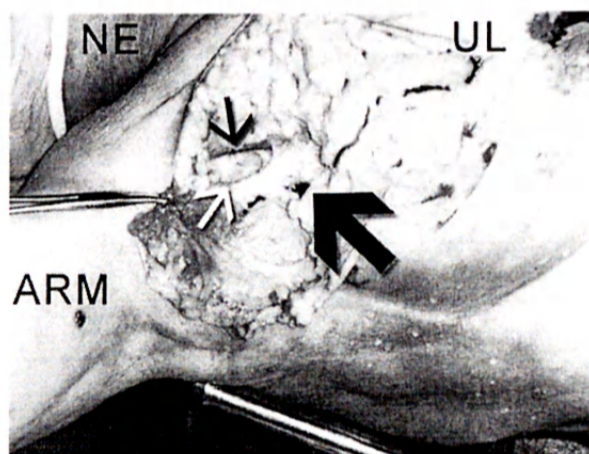


FIG. 4. Lymphatic collector passing from upper lateral quadrant toward axilla (right breast). Thick arrow, sentinel node; thin white arrow, third intercostobrachial nerve; thin black arrow, lateral border of musculus pectoralis major; NE, neck; UL, upper lateral quadrant of breast; ARM, right arm.

DISCUSSION

The current anatomical model of the lymphatic drainage of the breast is the result of several studies that have been published over two centuries. During this time, these findings have been gradually supplemented by topographical studies of the lymphatics of the breast and its regional nodes. The basis of these studies was injection of the lymphatics, permitting classic methods to be used, such as visualization of the vessels with mercury, Indian ink, and Gerota

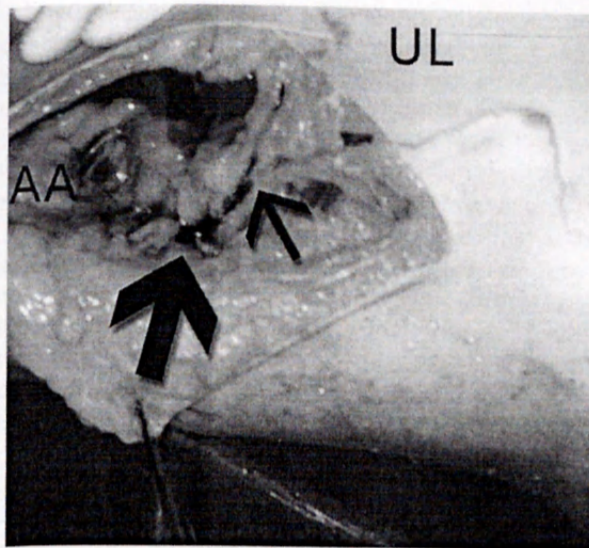


FIG. 5. Two lymphatic collectors ran from through upper lateral quadrant (right breast). Thick arrow, sentinel node; thin arrow, lymphatic vessels; AA, axilla; UL, upper lateral quadrant of breast.

mass (Prussian blue and iron ferrocyanide in oil mixed with turpentine).³

In 1789, Cruishank and Mascagni⁵ described the lymphatics of the areola and the superficial part of the breast: These ran laterally to the pectoral nodes and then to the axillary nodes. In 1876, in a textbook of anatomy, Sappey⁶ graphically demonstrated and described a rich superficial subareolar plexus of thin lymphatic vessels, interconnected with the lymphatics of the deeper parts of the gland. In the deeper part of the gland, the fine lymphatics were shown to run into thicker lymphatic vessels along the lactiferous ducts and into the lymphatics of the subareolar plexus. The plexus was shown to be connected to the lymphatics of the overlying skin. In 1953, Grant et al.⁷ graphically demonstrated this centripetal lymphatic flow. The hypothesis that the skin of the breast together with the mammary gland create a unit that has common lymphatic drainage was proposed by Borgstein et al.⁸ Borgstein et al. also proposed that the two tissues have a common ectodermal origin. Rouviere,⁹ using Sappey's findings, concluded that there are two main collectors arising from the subareolar plexus, and that these collectors are connected to various groups of axillary nodes. A different opinion is supported by Turner-Warwick.¹⁰ This second theory regards the lymphatics of the deeper part of the breast as primary and gives the subareolar lymphatics secondary significance. Most of the authors cited here, as well as several others, continue to describe

other accessory lymphatic vessels that connect the lymphatics of the breast with the intercostal, supraclavicular, and epigastric nodes.^{2,10-20} On the basis of these morphological studies, several anatomic routes were unveiled through which lymph can drain from the breast and through which tumor cells can spread. Most authors acknowledge tumor spread from the medial and lateral quadrants of the breast via the lymphatics to the ipsilateral axillary nodes, including to the SN.¹¹⁻¹³

Scintigraphy has brought new possibilities to lymphatic mapping, first preoperatively, and later, thanks to portable scintigraphic detectors, also perioperatively. The current standard is considered to be the combined administration of radiocolloids and blue dye perioperatively, a method that reaches an accuracy of up to 98% with 0% false negativity.² However, McMasters et al.¹⁴ and Cody et al.¹⁵ have demonstrated from large samples from various institutions that both methods have the same effectiveness. Other technical possibilities that have been intensively studied were the location and time of administration of the contrast material. Initially, strict intraparenchymal administration into the tumor bed was emphasized because it was assumed that the breast is divided into functionally different segments.² In a later study, McMasters et al.¹⁶ concluded that after dermal administration of radiocolloids, the accuracy of SN identification is better than in peritumoral administration. Some authors use the rich lymphatic drainage of Sappey's plexus and administer the contrast material subareolarly. Klimberg et al.¹⁷ administered blue dye intraparenchymally and radiocolloid subareolarly, and all hot nodes were also blue. Tuttle et al.¹⁸ had similar findings. The results of SN biopsy in multicentric breast cancer are interesting. In Kim et al.,¹⁹ blue dye was administered into one tumor bed, while radiocolloid was administered into the tumor bed of another tumor located in a different quadrant. In all five cases, one SN was found that was blue and hot.

It is logical that identification of a constant SN location in the axilla is easier than the actual surgical procedure. On the basis of published data² and our own observations, we claim that the greater part of the breast is drained by one SN. According to our results, in two-thirds of cases, this SN is located in the lower ventral part of the axilla (near the intersection of the thoracoepigastric vein and the third intercostal nerve). When the SN is occluded, either by tumor or as a result of postinflammatory changes, we can assume changes in lymph flow in directions other than to the axilla.

In conclusion, the main afferent lymphatic collectors leading from the upper outer quadrant of the breast pass through the ventrocaudal part of the axilla and then pass into an SN often located in the fatty tissue of the axilla close to the clavipectoral fascia, ventrocaudally to the intersection of the third intercostobrachial nerve and thoracoepigastric vein.

Both lymphatic mapping agents—radiocolloid and blue dye—have some limitations. If there are difficulties in perioperative detection (e.g., dissection, identification) of the SN, exact knowledge of the topography of the axilla and most probable location of the SN may be essential for successful identification of the SN.

ACKNOWLEDGMENTS

Supported in part by grant NR/8807-3 of the Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic; and by a research project of the Ministry of Education, Youth and Sport (0021620807).

REFERENCES

- Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 2:1-6.
- Kelley M, Hansen N, McMaster K, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188:49-61.
- Gcrota D. Zur Technik der Lymphgefassinjektion—Eine neue Injektionsmasse fuer Lymphgefasse-Polychrome Injektion. *Anat Anz* 1896; 12:216-24.
- Eliska O, Eliskova M. Morphology of lymphatics in human venous crural ulcers with lipodermatosclerosis. *Lymphology* 2001; 34:111-23.
- Cruishank W, Mascagni P. *Cruishank's W, und P. Mascagni's Geschichte und Beschreibung der Saugadern des menschlichen Körpers*. Ed. Ludwig CF. Leipzig, 1789.
- Sappey P. *Traite d'anatomic descriptive*. Ed. Delahaye VA. Paris, 1876.
- Grant R, Tabah E, Adair E. The surgical significance of the subarolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery* 1953; 33:71-8.
- Borgstein P, Meijer S, Pijpers R, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. Echocs from the past and the periarolar blue method. *Ann Surg* 2000; 232:81-9.
- Rouviere H. *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Paris: Masson, 1932.
- Turner-Warwick R. The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 1959; 46:574.
- Chao C, Wong S, Wo C. C. Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am J Surg* 2001; 182:307-11.
- Chua B, Ung O, Taylor R, et al. Treatment implications of a positive sentinel node biopsy for patients with early stage breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92:1769-74.
- Tassenoy A, van der Veen P, Bossuyt A, et al. Lymphatic pathways of the upper medial quadrant of the breast in healthy women: radiotracer study of the sentinel lymph node. *Lymphology* 2002; 35:153-60.
- McMasters KM, Tuttle TM, Carlson D, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2002; 18:2560-6.
- Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:13-9.
- McMasters KM, Wong SL, Chao C. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001; 3:292-9.
- Klimberg V, Rubio I, Henry R, et al. Subarolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229:860-5.
- Tuttle TM, Colbert M, Christensen R, et al. Subarolar injection of ^{99m}Tc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:77-81.
- Kim HJ, Heerdt AS, Cody HS, et al. Sentinel node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J* 2002; 8:356-6.
- Hong J, Chog E, Soni N, et al. Extra-axillary sentinel node biopsy in the management of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:942-8.

CUTANEOUS AND SUBCUTANEOUS LYMPHATIC DRAINAGE OF THE BREAST

D. Pavlista, O. Eliska

Department of Oncogynecology (DP), Clinic of Obstetrics and Gynecology of the 1st Medical Faculty of Charles University and General Hospital in Prague; Institute of Anatomy (OE) of the 1st Medical Faculty of Charles University in Prague, Czech Republic

ABSTRACT

The aim of this study was to topographically map the superficial lymphatic drainage of the breast. The study was performed on 24 female cadavers. Patent blue dye was administered intradermally and subcutaneously. After visualization and dissection of the lymphatics, a schematic record of their routes was made on a transparency folio of the breast map. Afterwards, a summation was performed of all schematic records, and a map of the lymphatic vessels of the breast was derived. The natural dominant drainage for the outflow of lymph from the superficial areas of the breast is to the axillary nodes. This pathway plays a primary role in the initial stages of breast cancer. This observation does not exclude other pathways of lymph drainage, which probably play a secondary role except in cases where flow is limited in the primary lymphatic pathway. Although each quadrant is dominantly drained by one or two of its own collectors, it is also interconnected via the subareolar plexus with the other quadrants of the breast, and lymph collectors of the upper medial quadrant pass to the lower medial quadrant and vice versa. Lymphatic collectors from the medial quadrants followed the medial, cranial and caudal margins of the breast and afterwards ran into the axilla. The common interconnections of the individual quadrants of the breast with one or two

collectors, which circumscribe the breast, but run outside the subareolar plexus, further increase the risk of developing locoregional recurrences. In some cases, the marginal lymphatic collectors of the breast may even run beyond the anatomical boundaries of the breast—particularly apparent in the submammary region.

In the last 10 years, mapping of the lymphatic drainage of human organs has come to the forefront of clinical interest in oncologic surgery. The aim of modern surgical treatment of breast cancer is to limit the radicality of the surgical procedure in the axilla and minimize possible consequences and complications of radical lymphadenectomy. This can be accomplished by finding the sentinel node (SN – the first node that drains the tumor) for histological examination. In the case that the SN is negative, it is assumed that the other nodes in the axilla will also be without metastases, and axillary lymphadenectomy will not be performed. Gradually, biopsy of the sentinel node has become the method of choice in the surgical treatment of the initial stages of breast cancer because of its low postoperative morbidity and high predictive value regarding the status of the axillary nodes and thus also the staging of patients with breast cancer.

The current anatomical pattern of the lymphatic drainage of the breast is the result

of several studies that have been published during 2 centuries. During this time, anatomical findings have been gradually supplemented by the topography of the lymphatics of the breast and its regional nodes on the basis of injecting the lymphatics using classic methods such as visualizing the vessels with mercury, Indian ink, and Gerota mass. In the last 30 years, lymphatic vessels have been clinically visualized with contrast oil lymphography, lymphoscintigraphy, and intravital dyes (Blue dye).

The development of anatomic findings of the lymphatic drainage of the breast has taken place over the last ~215 years. In 1789, Cruikshank and Mascagni described the lymphatics of the areola and superficial part of the breast, which ran laterally to the pectoral nodes and then to the axillary nodes. From the posterior part of the gland, the lymphatics emerged and connected to the lymphatic vessels and nodes along internal thoracic artery over the surface of the pectoralis major muscle. They also described the lymphatic vessels of the breast that connected to the intercostal and epigastric nodes and lymphatics (1). In an 1876 textbook of anatomy, Sappey graphically demonstrated and described a rich superficial subareolar plexus of thin lymphatic vessels that is connected with the lymphatics of the deeper parts of the gland. In the deeper part of the gland, the fine lymphatics run into thicker lymphatic vessels along the lactiferous ducts into the lymphatics of the subareolar plexus. The plexus is connected to the lymphatics of the skin lying above it (2). In 1953, Grant et al graphically demonstrated this centripetal lymphatic flow (3). The hypothesis, that the skin of the breast together with the mammary gland create a unit which has common lymphatic drainage, is explained by Borgstein with the common ectodermal origin of both tissues (4). From these findings, some authors demonstrate that the periareolar course of the lymphatics shows the same routes for tumor spread as peritumoral injections of labeled colloids

independently of the location of the tumor in the breast (4-7). Relying on the lymphatic interconnections with the surrounding lymphatic routes, subareolar injection of labeled colloids is considered an appropriate marker of sentinel routes and the sentinel node (8). However, not all authors accept this view. In addition, following intradermal and periareolar injection, the routes to the mammary nodes are not visualized (9). But application of contrast intraparenchymally leads to simultaneous visualization of extra-axillary lymphatics in 10-19% (3,10-12). Up to the present, it is not completely clear to what extent the cutaneous lymphatics communicate with the deeper parenchymal lymphatics (9). Many years ago (13-15) the possibility was demonstrated of tumor spread from the deeper part of the breast through the lymphatic vessels that perforate the retroglandular adipose tissue, pectoralis major muscle (especially its sternal part) and sometimes also pectoralis minor muscle and connection to the interpectoral and subpectoral nodes. These transmuscular lymphatic connections are difficult to demonstrate with anatomical injection techniques. Rouvier (15), using Sappey's findings, described two main collectors arising from the subareolar plexus, one for the lateral part of the breast and the other for the medial part. The lymphatic collectors are connected to various groups of axillary nodes (15). In 1959, Turner-Warwick and later Haagensen regarded lymphatics of the deeper part of the breast as primary in comparison to the subareolar lymphatic vessels (16,17). On the other hand, the mammary (parasternal) lymph nodes which receive lymphatic connections from the breast across the intercostal spaces are considered secondary in importance, after axillary nodes, as the site for metastasis of breast cancer (18-22).

Most of the authors cited here and several others describe still other accessory lymphatic vessels which connect the lymphatics of the breast with the lymphatics of the intercostal, supraclavicular, and

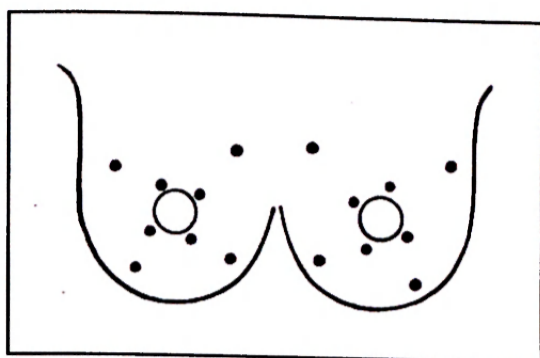


Diagram 1: Locations of intradermal and subcutaneous injection of blue dye in the breast.

epigastric nodes (23-27). On the basis of these morphological studies, several anatomic routes were discovered through which lymph can drain from the breast and through which tumor cells can spread. Nevertheless, the opinions regarding the preferred route of tumor spread are still not unified. Most authors declare tumor spread from the medial and lateral quadrants of the breast via the lymphatics to the ipsilateral axillary nodes including the sentinel node (28,29). Another group of authors declares the spread of metastases to the axillary nodes in ~90% as well as in 1-6% (30), 12% (31), 17% (32) or up to 56% (33) to the parasternal mammary nodes. Metastases to the mammary nodes were found from all quadrants of the breast, but percentage-wise they differed from quadrant to quadrant. Simultaneously metastases were also found in 13% in the supraclavicular nodes and in 12% in the interpectoral nodes (33).

The method of lymphatic mapping and biopsy of the sentinel node in breast cancer is still not fully standardized. In clinical mapping of the SN, a combination of administering labeled colloids and patent blue (Blue dye) is most often used. The mode (time interval before the operation) and site of administration (peritumoral, subareolar, parenchymal, subcutaneous) of these substances varies greatly in different clinics.

Despite the fact that many studies have been published regarding SN biopsy, some questions remain controversial (i.e., site of contrast administration, location of the sentinel node outside the axilla, etc.) (34). The published studies are based on perioperative lymphatic mapping in patients with breast cancer. The contrast material is usually administered only to the surroundings of the tumor and then the draining SN is dissected, without even visualizing the lymphatics.

The aim of our study was to topographically map the superficial lymphatic drainage (including accessory routes) of the breast under non-tumorous physiologic conditions in an attempt to define possible sites of metastases.

MATERIAL AND METHODS

The study was performed on 24 female cadavers with a mean age of 65 years, within 12 hours of death from internal diseases with a negative history for malignancies. The breast was divided into 4 quadrants (upper medial - UM and upper lateral - UL, lower medial - LM and lower lateral - LL) and the region of the areola. After local warming of the anterior part of the chest to a temperature of 37 degrees Celsius, gradually and slowly patent blue dye was administered intradermally and subcutaneously periareolarly, on the boundary of breast quadrants and into the individual breast quadrants and around the circumference of the base (*Diagram 1*). In two cases Gerota Mass - Berlin blau (Ferrum Ferroxyanide in oil) was utilized (18,35). To increase the transport of contrast material, we performed non-specific massage of the breast. After visualization and careful dissection of the lymphatic vessels and nodes, a schematic record of their routes and location was made on a transparency folio of the breast map. Afterwards, a summation was performed of all schematic records, and a map of the lymphatic vessels of the breast was derived from the summation.

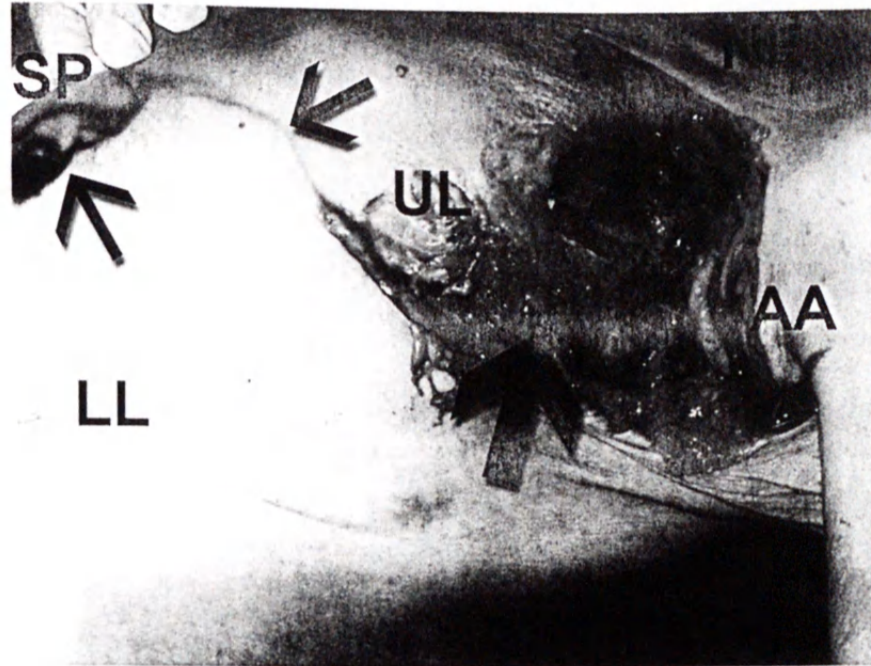


Fig. 1: Lymphatic collector passing from subareolar plexus (SP) to upper medial quadrant and then cross upper lateral quadrant towards to axilla (left breast). Thick arrow – sentinel node , thin arrow – lymphatic collector, NE – neck, UL – upper lateral quadrant, LL- lower lateral quadrant.

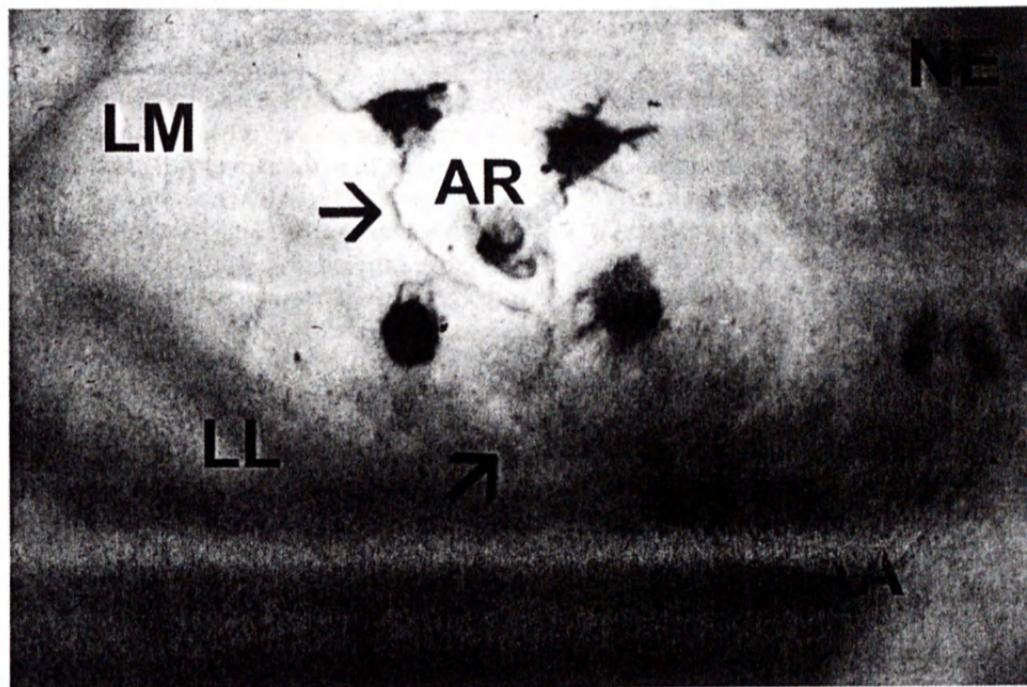


Fig. 2: Periareolar plexus (left breast). Arrows – lymphatic vessels, AA – axilla, AR – areola, NE – neck, LL- lower lateral quadrant, LM – lower medial quadrant.

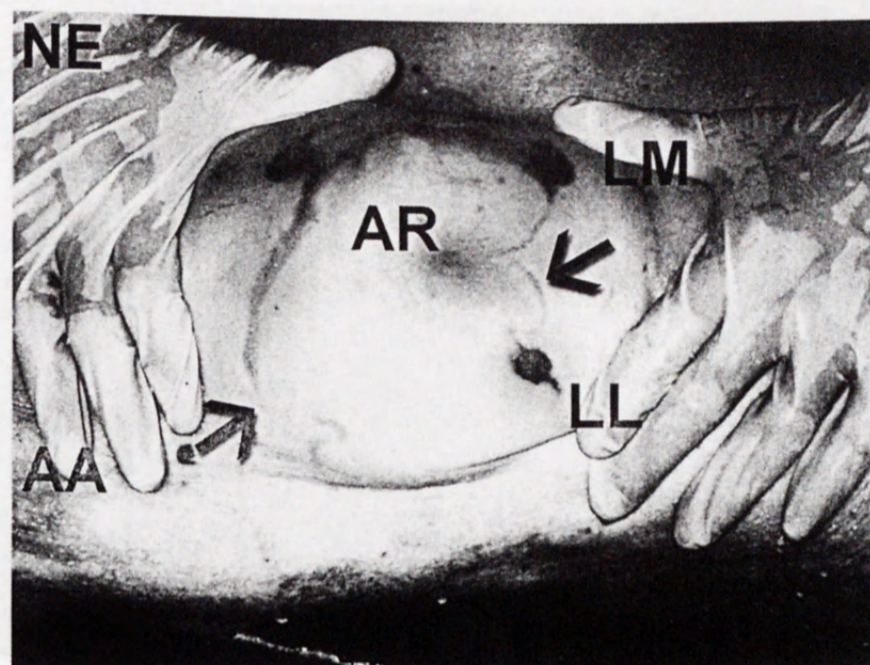


Fig. 3: Lymphatics encircle the breast (right breast). Arrows – lymphatic vessels, AA – axilla, AR – areola, NE – neck, UL – upper lateral quadrant, LL- lower lateral quadrant, UM – upper medial quadrant, LM – lower medial quadrant.

RESULTS

Following subcutaneous administration of patent blue dye into the subareolar region and areola, the subareolar lymphatic plexus was reliably visualized (Fig. 1), its vessels connected to individual lymphatic collectors from the individual quadrants (Fig. 2-4). Administering blue dye into the individual quadrants visualized lymphatic collectors from all quadrants (Figs. 4-6), and from the lateral quadrants, they ran directly into the axilla (Figs. 5-7). Administering dye into the upper medial quadrant highlighted vessels leading to the lower medial quadrant and vice versa. Lymphatic collectors from the medial quadrants followed the medial, cranial and caudal margins of the breast (Fig. 3) and afterwards ran into the axilla. In 2 cases, the lower medial quadrant drained directly into the axilla (Fig. 4).

In 4 cases, the route of the lymphatic collectors from the lower medial quadrant

was first directed caudally to the transition between the breast and the lower thoracic wall (sulcus submamarius) and after a short course outside the breast, turned in the laterocranial direction to the axilla (Fig. 8). After injection into the medial quadrants of the breast, we did not find any case of penetration of dye into lymphatic vessels connecting to the parasternal nodes. Despite great variability in the lymphatic drainage of the breast, these individual lymphatic vessels in the region of the lateral border of the pectoralis major muscle connected to one or two lymphatic collectors, which entered the axilla in the upper lateral quadrant and connected to the lymph node in the lower part of the axilla. We considered this node to be the sentinel node. The node was located ventrally from the axis of the axilla (in the center between the anterior and posterior axillary line) at the level of the 3rd and 4th ribs (Figs. 1,5-8). Only one collector emerged from the SN, which led to a higher level of

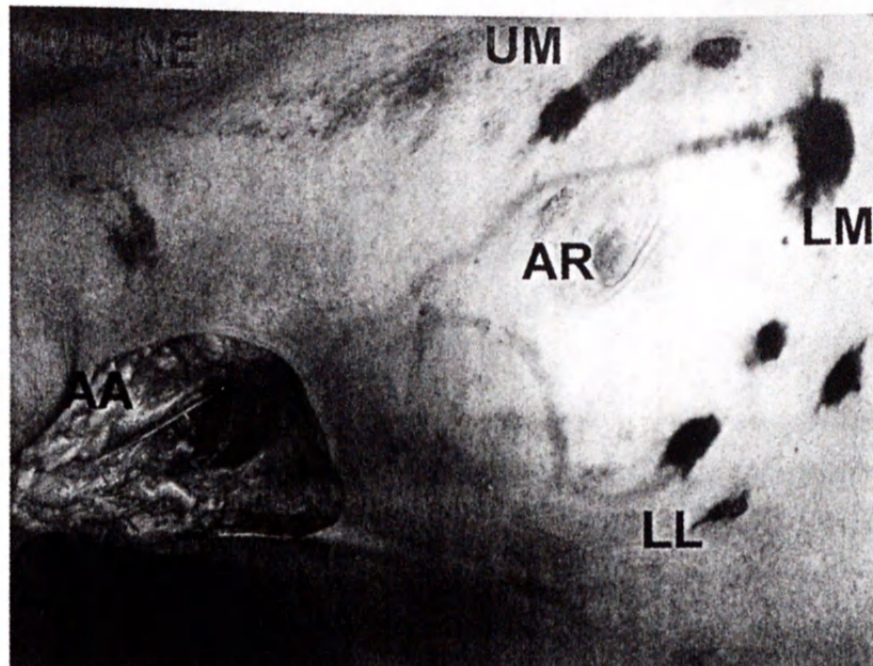


Fig. 4: Lymphatic running from lower medial quadrant, passing areola towards upper lateral quadrant and axilla. Lymphatic from lower lateral crosses upper lateral quadrant and runs to axilla (right breast). AA – axilla, AR – areola, NE – neck, LL- lower lateral quadrant, UM – upper medial quadrant, LM – lower medial quadrant.

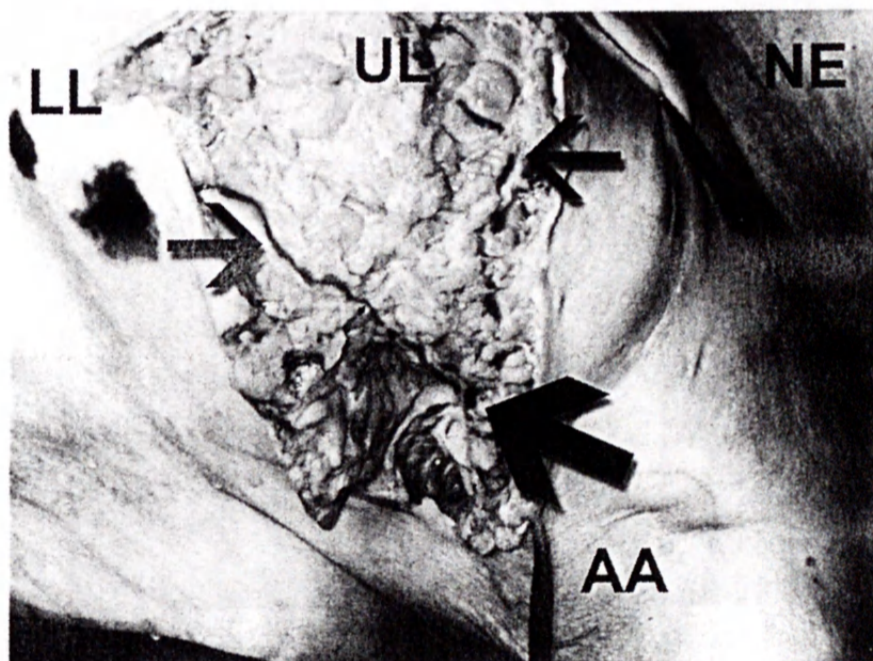


Fig. 5: Lymphatic collectors run from lower lateral and upper lateral quadrant (left breast). Thick arrow – sentinel node, thin arrow – lymphatic vessels, AA – axilla, NE – neck, UL – upper lateral quadrant.

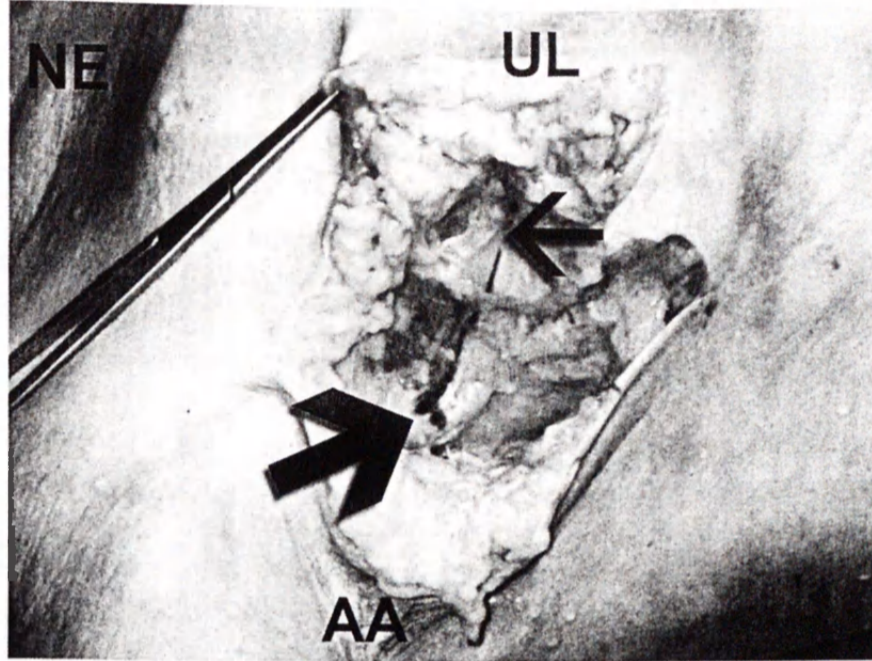


Fig. 6: Lymphatic from upper lateral quadrant (right breast). Thick arrow – sentinel node , thin arrow – lymphatic vessels, AA – axilla, NE – neck, UL – upper lateral quadrant.

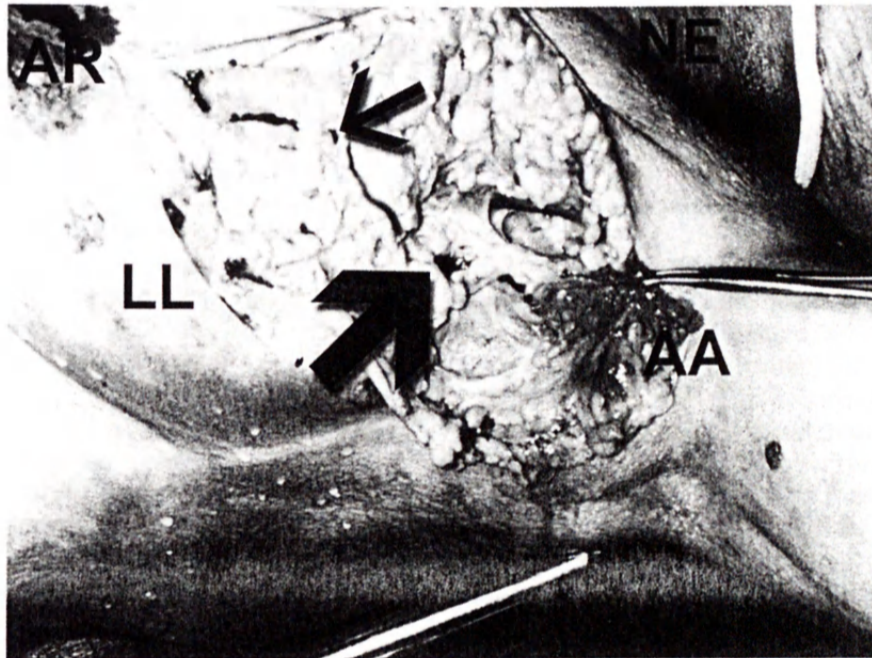


Fig. 7: Only one collector emerges from the SN, which leads to a higher level of axillary nodes (left breast). Thick arrow – sentinel node , thin arrow – lymphatic vessels, AA – axilla, AR – areola, NE – neck, LL- lower lateral quadrant.

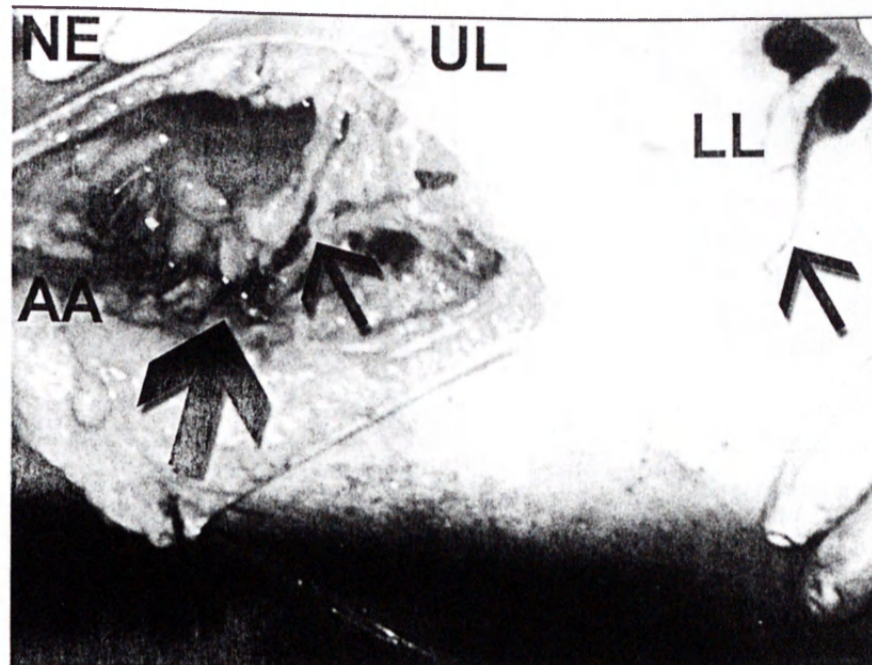


Fig. 8: Lymphatics start from lower lateral quadrant, partly run behind the base of the breast in submammary region (right breast). Thick arrow – sentinel node, thin arrow – lymphatic vessels, AA – axilla, NE – neck, UL – upper lateral quadrant, LL- lower lateral quadrant.

axillary nodes (Fig. 7). The site of administration of the patent blue dye did not change this result. The locations of blue dye injections and an example of the scheme of the drainage of the breast is pictured on *Diagrams 1 and 2*. Summation of all drainage schemes is shown in *Diagram 3* and the resulting model of superficial lymphatic drainage of the breast is depicted in *Diagram 4*.

DISCUSSION

Our study describes the superficial lymphatic drainage of the breast in women under physiologic conditions without malignant disease of the breast. The results clearly show that the skin and subcutaneous tissue of the breast is primarily drained into the axilla. A group of authors (2,3,4,6) describe lymphatic vessels that run in the parenchyme of the mammary gland along the lactiferous ducts and that lymph flows through them centripetally, toward the

areola, where it empties into the rich Sappey subareolar plexus. In the plexus, the lymph from the entire breast intermixes and flows further via two large superficial lymphatic vessels into the axilla. In this way, the lymphatic system of the breast is unique in the human body (3). The reason for this arrangement is probably the necessity of ensuring outflow of several times larger amount of lymph during lactation (4). The key role here is played by the subareolar plexus. This theory is supported not only by the results of our study but also on the basis of clinical studies (5-7). From this it follows that the parenchyme of the mammary gland and its skin covering have the same lymphatic system, which creates a common functional unit with dominant lymph drainage into the axillary nodes. This is probably the result of their common embryonic origin from the ectoderm (4). The direction of spread of contrast material described by us demonstrates communication

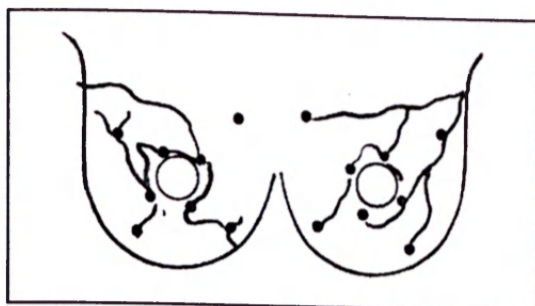


Diagram 2: An example of the scheme of resulting pattern of superficial drainage of the breast.

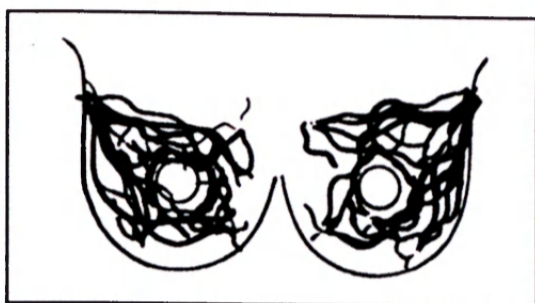


Diagram 3: Summation overlay drainage pattern of schemes from all subjects.

of the subareolar plexus with the breast quadrants and possibly the passage of lymph collectors through several breast quadrants simultaneously (Figs. 1,8). Assuming that the tumor cells can spread in the same way as the patent blue dye, there is a great probability of tumor recurrence anywhere in the breast. This also explains the significant increase in local recurrences among patients treated with quadrantectomy without radiotherapy (9%) compared with patients treated with radiotherapy (0.3%) (36). Our results confirm that this path of lymph outflow is natural under physiologic conditions and that it plays a primary role in the initial stages of breast cancer. This observation does not exclude other pathways of lymph drainage, which most likely play a secondary role when there is limited flow through the primary lymphatic pathway (i.e., large tumor size or metastatic involvement of the axillary nodes) (37-40).

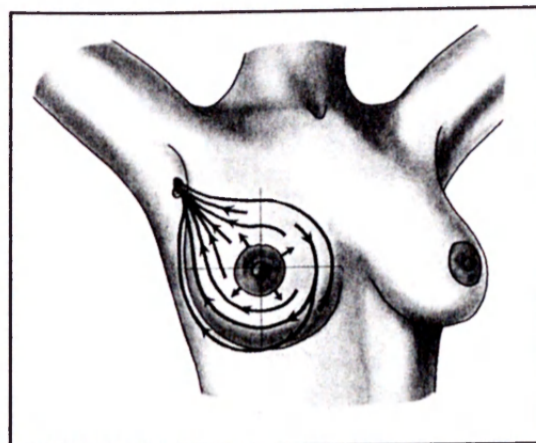


Diagram 4: The resulting model of superficial lymphatic drainage of the breast.

In the past, but also relatively recently, great significance has been placed on the alternative routes of lymphatic drainage of the breast, especially to the mediastinal nodes (internal mammary nodes) (14,16,22). Currently, several studies have been published with the finding of the SN outside the axilla (40-42). The demonstration of these nodes is dependent on the site of administration of the labeled colloid. In peritumoral administration, these nodes are detectable in 35% (43-45). For better detection of the SN, some authors propose primary injection subareolarly and in the case of uncertain results to supplement with a peritumoral injection (46,47). Recently published papers on the technique of sentinel lymphadenectomy show that the majority of the breast tissue must drain to a limited number of SNs located in the axilla (47,48). Several trials confirmed similar diagnostic accuracy rates for intraparenchymal, intradermal and subareolar injection. (47,49,50).

From the pathways of the lymphatic vessels it is apparent that the breast cannot be divided into functionally separate segments and that the primary role in the development of locoregional metastases in breast cancer is played by the lymphatic drainage of the breast rather than the location of the tumor. The common interconnections of the

lymphatic system of all quadrants of the breast give rise to the possibility of developing metastases anywhere in the breast and support the significant role of radiotherapy after breast-conserving surgical procedures.

From the literature, it follows that lymph outflow from the breast is complex, and there is no unified scheme and 100% certainty where and to how many locations (sentinel nodes) the cancer cells will spread. Our observations focused on the possible anatomic variations of the pathways of the superficial lymphatic vessels of the breast under physiologic conditions and do not resolve the complex conditions and causes of variable spread of breast cancer.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by the grant No.NH/6975-3/2002 of the Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic and by a research project of the Ministry of Education, Youth and Sport No. 0021620807.

REFERENCES

1. Cruishank's W, und P. Mascagni's *Geschichte und Beschreibung der Saugadern des menschlichen Körpers*. Ludwig CF (Ed.), Leipzig, 1789.
2. Sappey, PC: *Traite d'anatomie descriptive*. VAdrian Delahaye Ed. Paris, 1876.
3. Grant, RN, EJ Tabah, FE Adair: The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery* 33 (1953), 71-78.
4. Borgstein, PJ, S Meijer, RJ Pijpers, et al: Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. Echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann. Surg.* 232 (2000), 81-89.
5. Kett, K, KSzilagyi, B Anga: Using Sappey's for identifying sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br. J. Surg.* 85 Suppl. (1998), 146.
6. Mertz, L, C Mathelin, L Chalabreysse, et al: Subareolar injection of ^{99m}Tc sulfur colloid for sentinel node identification in breast cancer. *Médecine Nucléaire* 22 (1998), 297-303.
7. Klimberg, VS, IT Rubio, R Henry, et al: Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann. Surg.* 229 (1999), 860-865.
8. Kern, K: Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J. Am. Coll. Surg.* 193 (2001), 601-608.
9. Dupont, E, CE Cox, K Nguyen: Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. *Ann. Surg. Oncol.* 8 (2001), 833-836.
10. Pijpers, R, SMeijer, OS Hoekstra, et al: Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium 99m-colloidal albumin in breast cancer. *J. Nucl. Med.* 38 (1997), 366-368.
11. Borgstein, PJ, R Pijpers, EF Comans, et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J. Am. Coll. Surg.* 186 (1998), 275-283.
12. Jansen, L, MH Doting, EJ Rutgers, et al: Clinical relevance of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.* 87 (2000), 920-925.
13. Heidenhain, L: Ueber die Ursachen der lokalen Krebsrecidive nach Amputatio Mammae. *Arch. f. Klin. Chirurgie* 39 (1889), 97-166.
14. Rotter, J: Zur Topographie des Mamma Carcinoms. *Arch. f. Klin. Chir.* 58 (1899), 346-356.
15. Rouviere, H: *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Masson, Paris, 1932.
16. Turner-Warwick, RT: The lymphatics of the breast. *Brit. J. Surg.* 46 (1959), 574-582.
17. Haagensen, CD: *Diseases of the Breast*. Third edition, W.B. Saunders Company, 1986.
18. Gerota, D: Zur Technik der Lymphgefäßinjektion – Eine neue Injektionsmasse fuer Lymphgefäße-Polychrome Injektion. *Anat. Anz.* 12 (1896), 216-224.
19. Gerota, D: Nach welchen Richtungen kann sich der Brustkrebs verbreiten. *Arch. f. klin. Chir.* 54 (1897), 280-288.
20. Oelsner, L: Anatomische Untersuchungen über die Lymphwege der Brust mit Bezug auf die Ausbreitung des Mammacarcinoms. *Arch. Klin. Chir.* 64 (1901), 134-158.
21. Stibbe, EP: The internal mammary lymphatic glands. *J. Anat.* 52 (1918), 257-264.
22. Hultborn, KA, LG Larsson, I Ragnhult : The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal AU198. *Acta Radiol.* 43 (1955), 52-64.
23. Bartels, P: Das Lymphgefäßsystem. In: *Handbuch der Anatomie des Menschen*. Vol 3, Bardeleben, K (Ed.), Jena Gustav Fischer Verlag, 1909.
24. Guo, L R, ML Myers, ME Kirk: Incidental

- malignancy in internal thoracic artery lymph nodes. *Ann. Thorac. Surg.* 72 (2001), 625-627.
25. Poirier, P, B Cunéo: Etudes spéciale des lymphatiques. In: *Traite d'Anatomie Humaine*, Tome 2. Poirier, P, A Charpy (Eds.), Paris, Masson, 1909.
 26. Roumen, R, L Geuskens: In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 25 (1999), 347-351.
 27. Jossifow, GM: *Das Lymphgefäßsystem des Menschen*. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1930.
 28. Chua, B, O Ung, R Taylor, et al: Treatment implications of a positive sentinel node biopsy for patients with early stage breast carcinoma. *Cancer* 92 (2001), 1769-1774.
 29. Tassenoy, A, P van der Veen, A Bossuyt, et al: Lymphatic pathways of the upper medial quadrant of the breast in healthy women: Radiotracer study of the sentinel lymph node. *Lymphology* 35 (2002), 153-160.
 30. Cox, CE, S Siddharth, S Bass, et al: Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma. *Surg. Oncol. Clin. North America* 8 (1999), 447-468.
 31. Johnson, A, L Soot, J Nelson, D Franzini, et al: Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am. J. Surg.* 179 (2000), 386-388.
 32. Byrd, DR, LK Dunnwald, DA Mankoff, et al: Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann. Surg. Oncol.* 8 (2001), 234-240.
 33. Uren, R, RB Howman-Giles, SB Renwick: Lymphatic mapping of the breast. Locating the sentinel lymph nodes. *World J. Surg.* 25 (2001), 789-793.
 34. Kersey, T, J Van Eyk, D Lannin: Comparison of intradermal and subcutaneous injections in lymphatic mapping. *J. Surg. Res.* 96 (2001), 255-259.
 35. Eliska, O, M Eliskova: Morphology of lymphatics in human venous crural ulcers with lipodermatosclerosis. *Lymphology* 34 (2001), 111-123.
 36. Veronesi, U, A Luini, M DelVecchio, et al: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N. Engl. J. Med.* 22 (1993), 1587-1591.
 37. Jeffrey, S, JRL Birdwell, DM Ikeda, et al: Multiple lymphatic drainage pathways in breast cancer and its implication for sentinel lymph node (SLN) biopsy and internal mammary (IM) lymph node biopsy or radiation. *Eur. J. Cancer* 34, Suppl.5 (1998), 51.
 38. Cserni, G, JP Szekeres: Internal mammary lymph nodes and sentinel biopsy in breast cancer. *Surgical Oncology* 10 (2001), 25-33.
 39. Veronesi, U, G Paganelli, G Viale, et al.: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J. Nat. Cancer. Inst.* 91 (1999), 368-373.
 40. Bale, A, B Gardner, M Shende, et al: Can interpectoral nodes be sentinel nodes? *Am. J. Surg.* 178 (1999), 360-361.
 41. Kaplan, W, J Andersen, R Siddon, et al: The three-dimensional localization of internal mammary lymph nodes by radionuclide lymphoscintigraphy. *J. Nucl. Med.* 29 (1988), 473-478.
 42. Ronka R, L Krogerus, E Leppanen: Sentinel nodes outside level I-II of the axilla and staging in breast cancer. *Anticancer Res.* 22 (2002), 3109-3112.
 43. Veronesi, U, G Paganelli, V Galimberti, et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph - nodes. *Lancet* 349 (1997), 1864-1867.
 44. Zurrida, S, V Galimberti, E Orvieto, et al: Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 7 (2000), 28-31.
 45. Tanis, PJ, OE Nieweg, RA Valdés, et al: Anatomy and physiology of lymphatic mapping and drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J. Am. Coll. Surg.* 192 (2001), 399-409.
 46. Smith, LN, MJ Cross, VS Klimberg: Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am. J. Surg.* 180 (2000), 434-438.
 47. Chao, C, S Wong, C Wo: Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am. J. Surg.* 182 (2001), 307-311.
 48. Kelley, M, N Hansen, K McMaster, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am. J. Surg.* 188 (2004), 49-61.
 49. Kern, KA: Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J. Am. Coll. Surg.* 189 (1999), 539-545.
 50. Beitsch, PD, E Clifford, P Whitworth: Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J.* 7 (2001), 219-223.

Dr. David Pavlista
Department of Obstetrics and Gynecology
1st Faculty of Medicine
Charles University Prague
Apolinárská 18
120 00 Prague 2
Czech Republic
e-mail: dpavlista@seznam.cz

The Map of Superficial Lymphatic System of the Breast and Relation to the Sentinel Lymph Node

Mapa povrchových lymfatických uzlin prsu a jejich vztah k sentinelové uzlině

Pavlišta D. J., Eliška O. J.

¹Gynekologicko-porodnická klinika VFN a I. LF UK, Praha, přednosta prof. MUDr. A. Marton, DrSc.

²Anatomický ústav I. LF UK, Praha, přednosta prof. MUDr. J. Váňa, DrSc.

Structured Abstract

Aim: The aim of study was to topographically map the superficial lymphatic drainage of the breast and its relation to sentinel node.

Design: Anatomical study.

Setting: Department of Oncogynecology, Clinic of Obstetric and Gynecology of 1st Medical Faculty of Charles University and General Hospital, Prague.

Methods: The study was performed on 19 female cadavers. After slow intradermal administration of Patent Blau into the periareolar region, into the centers and into the borders of the individual quadrants of the breast, the lymphatics were visualized and a careful resection of these lymphatics and lymph nodes was performed. The lymphatics were drawn onto a schematic map of the breast on a transparent sheet and afterwards a summation of all schematic maps was performed. A map of the lymphatic vessels of the breast was based on this summation.

Results: After subcutaneous administration of patent blue were clearly visualized the subareolar plexus and draining sentinel node in the axilla, as well as one or two supplying lymphatics. Despite great variability in the lymphatic drainage of the breast, it was demonstrated that the natural dominant drainage for the outflow of lymph from the superficial areas of the breast are the axillary nodes.

Conclusion: From the course of the lymphatic vessels it is evident that the breast cannot be divided into functionally separate segments. According to the lymphatic map of the breast, one can assume that in carcinoma of the breast it is the lymphatic drainage and not the localization of the tumor that plays a primary role in the development of metastases. One cannot ignore the existence of alternative drainage pathways of the breast, but their role in the beginning of dissemination of tumor cells in comparison with the axilla is negligible. Subdermal administration of Patent Blau is a reliable and effective method of visualizing lymphatic vessels and the draining lymph nodes of the breast. Due to the meandering course of lymphatics in the breast, we cannot underestimate the role of radiation therapy after breast conserving surgery.

Key words: lymphatics mapping, sentinel node, breast cancer

Strukturovaný souhrn

Cíl: Zmapovat povrchovou lymfatickou drenáž prsu a její vztah k sentinelové uzlině.

Typ studie: Anatomická studie.

Název a sídlo pracoviště: Gyn.-por. klinika VFN a I. LF UK, Praha, Anatomický ústav I. LF UK, Praha.

Metodika: Post mortem studie provedená na 19 kadaverech ženského pohlaví. Po subdermální aplikaci patentové modři (Patent Blau) periareolárně a do center jednotlivých kvadrantů prsu byla provedena preparace zobrazených lymfatických cév a lymfatických uzlin. Lymfatika byla zaznamenána do schematické mapy prsu na transparentní fólii a poté byla provedena sumace všech schémat. Podle sumace byla vytvořena mapa povrchových lymfatických cév prsu.

Výsledky: Při kožní a podkožní aplikaci patentové modři se spolehlivě zobrazil subareolární plexus spolu s jednou nebo dvěma odvodními cévami vedoucími do axily, které ústily do sentinelové uzliny. Přes velkou variabilitu vlastní lymfatické drenáže prsu se ukázalo, že lymfa z povrchových oblastí prsu, a to z každého jednotlivého kvadrantu, je dominantně drénována do axily.

Závěr: Z průběhu lymfatických cév je patrné, že prs nelze rozdělit do funkčně oddělených segmentů. Podle lymfatické mapy prsu lze usuzovat, že primární roli ve vzniku metastáz u karcinomu prsu hraje lymfatická drenáž prsu a nikoli lokalizace tumoru.

Nelze přehlížet existenci alternativních drenážních cest z prsu, ale jejich role v počáteční diseminaci nádorových buněk je ve srovnání s axilou zanedbatelná. Intradermální aplikace Patent Blau je spolehlivá a účinná metoda zobrazení lymfatických cév a spádových uzlin prsu.

Vzhledem k meandrovitému průběhu lymfatických cév prsu nesmíme podceňovat roli radioterapie po prs zachovávajících chirurgických výkonech.

Klíčová slova: lymfatické mapování, sentinelová uzlina, karcinom prsu

ÚVOD

V posledních deseti letech se do popředí klinického zájmu onkochirurgie dostává mapování lymfatické drenáže lidských orgánů. Cílem moderní chirurgie karcinomu prsu je omezit radikalitu operačního výkonu v axile a minimalizovat možné následky a komplikace radikální lymfadenektomie [34]. Toho lze dosáhnout nalezením a histologickým vyšetřením sentinelové uzliny (SN) – (první spádová uzlina, která drekuje nádor). V případě, že je SN negativní (nejsou v ní přítomny nádorové buňky), předpokládá se, že ani ostatní uzliny v axile nejsou metastaticky postiženy a od axilární lymfadenektomie se upouští pro vysokou pooperační morbiditu [47, 48, 49]. Postupně se biopsie sentinelové uzliny stala metodou volby chirurgické léčby iniciálních stadií karcinomu prsu pro svou nízkou pooperační morbiditu a vysokou výpovědní hodnotu o stavu axilárních uzlin, a tím i stagingu u pacientek s karcinomem prsu [26].

Současný anatomický obraz lymfatické drenáže prsu je výsledkem řady prací, které byly publikovány během dvou století. Po tuto dobu byly postupně doplňovány anatomické poznatky o topografii lymfatických cév prsu a jeho regionálních uzlin na podkladě nástřiků lymfatických cév klasickými metodami, jako je znázornění cév rtuťí, tuší a Gerotovou masou. Posledních 30 let byly lymfatické cévy v klinice znázorňovány kontrastní olejovou lymfografií, lymfoscintigrafií a intravitálními barvi-
(patentová modř).

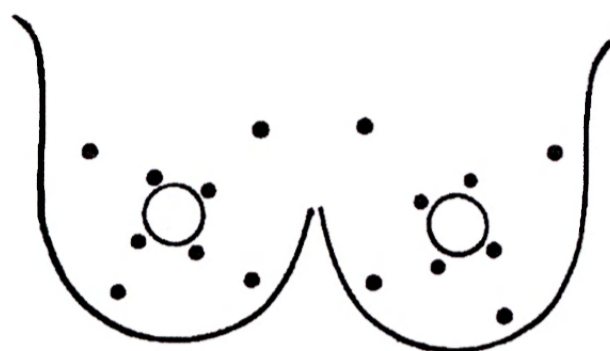
VÝVOJ ANATOMICKÝCH NÁLEZŮ LYMFATICKÉ DRENÁŽE PRSU

Cruickshank a Mascagni [1789] popsali lymfatické cévy bradavky prsu a superficiální části prsu, které přecházely laterálně do pektorálních uzlin a poté do uzlin axily. Z dorzální části žlázy vycházely lymfatické cévy, které se napojovaly na lymfatické cévy a uzliny podél arteria thoracica interna přes povrch musculus pectoralis major. Současně popsali lymfatické cévy prsu, které se napojovaly na interkostální a epigastrické uzliny a lymfatika [10]. Sappey [41] v učebnici anatomie lymfatických cév (1876) znázornil a popsal bohatý povrchový subareolární plexus tenkých lymfatických cév, který je propojen s lymfatickými hlubokými částmi žlázy. V hluboké části žlázy se jemné lymfatické cévy sbíhají do silnějších lymfatických cév, které podél mlékovodu přecházejí do lymfatických cév subareolárního plexu. Plexus je napojen na lymfatické cévy nad ním ležící kůže [41]. V roce

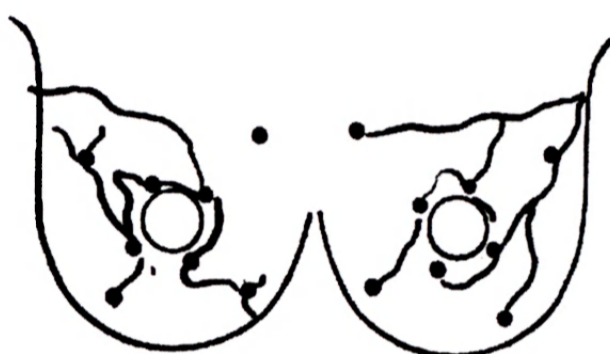
1953 znázornil Grant tento centripetální lymfatický průtok na obrázcích [16]. Hypotézu, že kůže prsu spolu s mléčnou žlázou tvoří jednotku, která má společnou lymfatickou drenáž, vysvětluje Borgstein společným ektodermálním základem obou tkání [4]. Někteří autoři uvádějí, že znázornění lymfatických cest po periareolární aplikaci kontrastní látky je shodné jako po peritumorální aplikaci, a to nezávisle na lokalizaci tumoru v prsu [4, 30, 31, 32]. Díky lymfatické propojenosti na okolní lymfatické cesty je považována subareolární injekce radiokoloidu za vhodné označení lymfatických cest a sentinelové uzliny [26, 28]. Ne všemi autory je tento názor přijímán. Při intradermální a periareolární injekci se nezobrazí cesty do mamárních uzlin [12]. Ale při aplikaci kontrastní látky intraparenchymálně se v 10–19 % současně zobrazí i extraaxilární lymfatika [5, 12, 35]. Heidenheim (1889), Rotter (1899) a Rouvier (1932) ukázali možnost šíření karcinomu z hlubší části prsu lymfatickými cévami, které prorážejí retroglandulární tukové těleso, musculus pectoralis major (hlavně jeho sternální část) a někdy i musculus pectoralis minor a napojují se na interpektorální a subpektorální uzliny [19, 38, 40]. Tato transmuskulární lymfatická spojení se anatomickými injekčními technikami těžko dokazují. Rouvier na základě Sappeyových nálezů popsal, že ze subareolárního plexu odstupují dva hlavní sběrné lymfatické kolektory, které jsou napojeny na různé skupiny axilárních uzlin [40]. Opačný názor zastává Turner-Warwick, který pokládá lymfatické cévy hlubší části prsu za hlavní a subareolárním lymfatickým cévám přisuzuje vedlejší význam [45]. Haagensen na podkladě vlastních studií o lymfatickém šíření metastáz podporuje názor Turner-Warwicka [18]. Mamární (parasternální) lymfatické uzliny, které přijímají lymfatické spojky z prsu přes interkostální prostory, se pokládají vedle axilárních uzlin za druhou důležitou lokalitu pro metastázy karcinomu prsu [14, 20, 33, 42].

Většina zde citovaných autorů, ale i řada jiných popisují i další akcesorní lymfatické cévy, které spojují lymfatické cévy prsu s interkostálními, supraklavikulárními a epigastrickými uzlinami [2, 15, 24, 36].

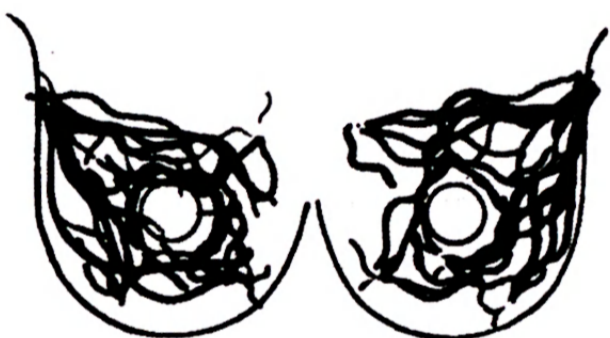
Na základě těchto morfologických výzkumů byla zjištěna řada anatomických cest, kterými může být lymfa z prsu odváděna a kudy se mohou šířit nádorové buňky. Převážná většina autorů udává šíření nádorů z mediálních a laterálních kvadrantů prsu lymfatickými cévami do ipsilaterálních axilárních uzlin včetně uzliny sentinelové [7, 8, 43, 44]. Jiná skupina autorů udává šíření metastáz nejen do axilárních uzlin, ale i do parasternálních (mamárních) uzlin. Nález metastaticky postižených parasternálních uzlin u jednotlivých autorů velmi kolísá: 1–0 % [21], 12 % [25], 17 % [6] nebo až v 50 % [40]. Metastázy do parasternálních uzlin byly nalezeny ze všech kvadrantů prsu, ale procentuálně se lišily kvadrant



Obr. 1. Místa aplikace kontrastní látky



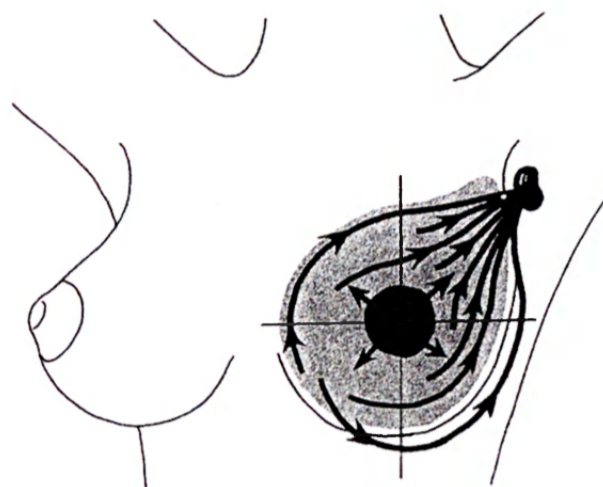
Obr. 2. Příklad zobrazených lymfatických cév po aplikaci kontrastní látky



Obr. 3. Celková sumace jednotlivých schémat

od kvadrantu. Zároveň byly prokázány metastázy i ve 13 % v supraklavikulárních uzlinách a ve 12 % v interpektorálních uzlinách [46].

Rozdílné výsledky jsou způsobeny pravděpodobně také rozdílnou metodikou klinického lymfatického mapování a biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu, která není stále plně standardizována. V klinické lokalizaci SN se nejčastěji používá kombinovaná aplikace radiokoloиду a patentové modři (Blue dye). Způsob (časový interval před operací) a místo aplikace (peritumorální, subareolární, parenchymatózní, podkožní) těchto látek se na různých pracovištích liší a některé otázky zůstávají stále nevyřešeny. Recentně publikované práce



Obr. 4. Výsledný model kožní a podkožní lymfatické drenáže prsu

jsou založeny na perioperačním lymfatickým mapování u pacientek s karcinomem prsu. Kontrast je aplikován většinou do okolí tumoru a poté je disekována spádová SN, aniž by byly vizualizovány lymfatické cévy.

I když do dnešních dnů není zcela objasněno, do jaké míry kožní lymfata komunikují s hlubokými parenchymálními lymfatickými [12], recentně publikovaný přehled multicentrických studií zabývajících se klinickým lymfatickým mapováním u karcinomu prsu podporuje názor, že lymfata parenchymu mléčné žlázy i kožního krytu prsu spolu velmi intenzivně komunikují a že primární spádovou oblastí lymfy z prsu je axila [26].

CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo topograficky zmapovat povrchovou lymfatickou drenáž prsu, včetně akcesorních cest, která není ovlivněna přítomností zhoubného nádoru a která předurčuje možná místa vzniku metastáz.

METODIKA

Studie byla provedena na 19 kadaverech ženského pohlaví průměrného stáří 65 let do 12 hodin po úmrtí na interní onemocnění s negativní anamnézou zhoubného onemocnění. Prs byl rozdělen do 4 kvadrantů (horní vnitřní – HV, horní zevní – HZ, dolní vnitřní – DV, dolní zevní – DZ) a na oblast areoly. Po pozvolném prohřátí přední hrudní stěny vodou na teplotu 37 °C byla postupně pomalu subdermálně aplikována patentová modř periareolárně, na rozhraní a do center jednotlivých kvadrantů prsu (obr. 1). Po zobrazení a šetrné preparaci lymfatických cév a uzlin byl schematicky zaznamenán jejich průběh a uložení do mapy prsu na transparentní fólii (obr. 2) a poté byla provedena sumace všech schémat (obr. 3). Podle sumace byla vytvořena mapa povrchových lymfatických prsu (obr. 4).

VÝSLEDKY

Při podkožní aplikaci patentové modři do subareolární oblasti se spolehlivě zobrazoval subareolární lymfatický plexus, jehož cévy se napojovaly na jednotlivé sběrné lymfatické cévy (kolektory) z jednotlivých kvadrantů. Při aplikaci modři do jednotlivých kvadrantů se zobrazily z každého kvadrantu odvodné kolektory. Ze zevních kvadrantů probíhaly přímo směrem do axily. Při nástřihu HV kvadrantu se zobrazovaly cévy vedoucí do DV kvadrantu a naopak. Sběrné kolektory z mediálních kvadrantů lemovaly mediální, kraniální a kaudální okraje prsu a poté ústily do axily. Ve dvou případech byl DV kvadrant drénován přímo do axily kolektorem, který probíhal v těsné blízkosti areoly.

Přes velkou variabilitu vlastní lymfatické drenáže prsu se jednotlivé odvodné lymfatické cévy v oblasti laterálního okraje velkého pektorálního svalu spojovaly do jednoho nebo dvou sběrných lymfatických kolektorů, které vstupovaly do axily v horním zevním kvadrantu a ústily do lymfatické uzliny v dolní části axily. Tuto uzlinu jsme považovali za sentinelovou. Uzlina byla lokalizovaná ventrálně od střední osy axily – střední axilární čára (která prochází uprostřed mezi přední a zadní axilární čarou) v úrovni 3.–4. žebra. Ze SN odstupoval jediný kolektor, který vedl do vyšší etáže axilárních uzlin. Na tuto situaci nemělo vliv ani místo aplikace patentové modři.

Při aplikaci kontrastní látky do vnitřních kvadrantů prsu jsme ani v jednom případě nepozorovali průnik barvy do lymfatických cév, které by ústily do parasternálních uzlin.

Příklad schématu drenáže prsu je zobrazen na obr. 2. Sumace všech schémat na obr. 3. Výsledný model lymfatické drenáže je na obr. 4.

Při aplikaci do vnitřních kvadrantů prsu jsme ani v jednom případě nepozorovali průnik barvy do lymfatických cév, které by ústily do parasternálních uzlin.

DISKUSE

Naše práce popisuje povrchovou lymfatickou drenáž prsu u osob bez zhoubného onemocnění prsu, tedy za fyziologických podmínek. Výsledky svědčí pro to, že kůže a podkoží prsu jsou drénovány primárně do axily. Mnoho autorů [4, 16, 26, 27, 41, 45] popisuje, že lymfatické cévy vedou v parenchymu mléčné žlázy podél mlékovodu a lymfa jimi proudí centripetálně, tedy směrem k areole, kde se vyprazdňuje do hustého Sappeyova subareolárního plexu. V tomto plexu se mísí lymfa z celého prsu a dále odtéká dvěma velkými superficiálními lymfatickými cévami do axily. Důvodem tohoto uspořádání je pravděpodobně nutnost zajistit odtok mnohonásobně vyššího množství lymfy během laktace. Klíčovou roli zde hraje subareolární plexus. Tuto teorii podporují nejen výsledky naší studie, ale i závěry klinických studií [3, 9, 29, 30, 31, 32]. Tyto údaje svědčí pro to, že parenchym

mléčné žlázy a její kožní kryt mají shodný lymfatický cévní systém, který tvoří společnou funkční jednotku s dominantní drenáží lymfy do axilárních uzlin. To je pravděpodobně důsledkem jejich společného embryonálního základu v ektodermu [4].

Popsané směry šíření kontrastní látky v naší práci ukazují komunikaci subareolárního plexu s jednotlivými kvadranty prsu a možný průchod sběrných lymfatických cév několika kvadranty prsu. Za předpokladu, že se nádorové buňky mohou šířit stejně jako patentová modř, je vysoká pravděpodobnost recidivy nádoru kdekoli v prsu. To vysvětluje i výrazný nárůst (z 0,3 % na 9 %) počtu lokálních recidiv u pacientek s karcinomem prsu, u kterých nebyla provedena radioterapie prsu po parciálním výkonu na prsu [48].

Naše výsledky svědčí pro to, že popsáný způsob odtoku lymfy je přirozený za fyziologických okolností a že se prvotně uplatňuje v iniciálních stádiích karcinomu prsu. Tato pozorování nevylučují ani jiné cesty drenáže lymfy, které se pravděpodobně uplatňují sekundárně až při omezení průtoku primární lymfatickou cestou. Mohou být ovlivněny velikostí tumoru a větším metastatickým postižením axilárních uzlin [5, 20]. V minulosti byl kladen velký důraz na alternativní cesty lymfatické drenáže prsu, především do mediastinálních uzlin (internal mammary nodes) [20, 38, 45]. V nedávné době bylo publikováno několik prací, se zjištěním SN mimo axilu [1, 17, 25]. Znázornění těchto uzlin je závislé na místě aplikace radiokoloidu. Při aplikaci peritumorální jsou tyto uzliny detekovatelné v 35 % [43, 48, 50]. Z literárních údajů vyplývá, že odtok lymfy z prsu je komplikovaný a není jednotného schématu a stoprocentní jistoty, kam a do kolika míst (sentinelových uzlin) se nádorové buňky budou šířit. Naše pozorování se soustředilo na možnou anatomickou variaci průběhu povrchových lymfatických cév prsu za fyziologických podmínek a neřeší komplexně podmínky a příčiny různorodého šíření karcinomu prsu.

Pozn.: Pasivní lymfatická drenáž je funkční i post mortem, za předpokladu udržení tělesné teploty, použití kontrastní látky s malou velikostí částic a pomalou intradermální a subdermální aplikací [13, 14].

ZÁVĚR

Naše výsledky svědčí o tom, že za fyziologických okolností jsou přirozenou dominantní spádovou oblastí pro odvod lymfy z kůže a podkoží prsu axilární uzliny. Ve všech našich případech se zobrazila sentinelová uzlina, která byla lokalizována ventrálně od střední axilární čáry. Tento způsob odtoku se zřejmě prvotně uplatňuje v iniciálních stádiích karcinomu prsu. Tato pozorování nevylučují ani jiné cesty drenáže lymfy, které se pravděpodobně uplatňují sekundárně až při omezení průtoku primární lymfatickou cestou. I když je každý kvadrant dominantně drénován jedním nebo dvěma vlastními kolektory, je zároveň propojen přes subareolární plexus s ostatními kvadranty prsu. Vzájemným propojením jed-

notlivých kvadrantů prsu jedním nebo dvěma lymfatickými kolektory, které obkružují prs, ale probíhají mimo subareolární plexus, se riziko vzniku lokoregionálních recidiv ještě více zvyšuje. V oblasti vstupu hlavních lymfatických kolektorů do axily je pravidelně lokalizována jedna nebo více sentinelových uzlin.

Z průběhu lymfatických cév je patrné, že prs nelze rozdělit do funkčně oddělených segmentů. Přijmeme-li názor, že kožní kryt a parenchym mléčné žlázy mají společnou, vzájemně komunikující lymfatickou drenáž, pak primární roli ve vzniku lokoregionálních metastáz u karcinomu prsu má lymfatická drenáž prsu a nikoli lokalizace tumoru. Vzájemná propojenost lymfatického systému všech kvadrantů prsu dává možnost vzniku metastáz kdekoli v prsu a vysvětluje významnou roli radioterapie po chirurgických výkonech zachovávajících prs.

Intradermální aplikace patentové modři je spolehlivá a účinná metoda zobrazení lymfatických cév a spádových uzlin prsu.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR č. NH/6975-3/2002 a záměru MŠTV č. 0021620807.

LITERATURA

- Bale, A., Gardner, B., Shende, M., et al. Can interpectoral nodes be sentinel nodes? *Am. J. Surg.*, 1999, 178, p. 360–361.
- Bartels, P. Das Lymphgefäßsystem. In Bardeleben, K. Handbuch der Anatomie des Menschen, vol. 3. Jena: Gustav Fischer Verl., 1909.
- Beitsch, P., Clifford, E., Whitworth, P., et al. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J.*, 2001, 7, p. 219–223.
- Borgstein, P., Meijer, S., Pijpers, R., et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. Echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann. Surg.*, 2000, 232, p. 81–89.
- Borgstein, P., Pijpers, R., Comans, E., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J. Am. Coll. Surg.*, 1998, 186, p. 275–283.
- Byrd, D., Dunnwald, L., Mankoff, D., et al. Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by lymphoscintigraphy. *Ann. Surg. Oncol.*, 2001, 8, p. 234–240.
- Chao, C., Wong, S., Wo, C. Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am. J. Surg.*, 2001, 182, p. 307–311.
- Chua, B., Ung, O., Taylor, R., et al. Treatment implications of a positive sentinel node biopsy for patients with early stage breast carcinoma. *Cancer*, 2001, 92, p. 1769–1774.
- Cox, C., Bass, S., Reintgen, D. Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 1999, 8, p. 447–468.
- Cruishank, W., Mascagni, P. Cruishank's W, und P. Mascagni's Geschichte- und Beschreibung der Saugadern des menschlichen Körpers. Ed: Ludwig CF, Leipzig, 1789.
- Cserni, G., Szekeres, J. Internal mammary lymph nodes and sentinel biopsy in breast cancer. *Surg. Oncol.*, 2001, 10, p. 25–33.
- Dupont, E., Cox, C., Nguyen, K. Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. *Ann. Surg. Oncol.*, 2001, 8, p. 833–836.
- Liska, O., Laskova, M. Morphology of lymphatics in human venous crural ulcers with lipodermatosclerosis. *Lymphology*, 2001, 34, p. 111–123.
- Gerota, D. Zur Technik der Lymphgefäßinjektion – Eine neue Injektionsmasse fuer Lymphgefäße-Polychrome Injektion. *Anat. Anz.*, 1896, 12, S. 216–224.
- Gerota, D. Nach welchen Richtungen kann sich der Brustkrebs verbreiten. *Arch. Klin. Chir.*, 1897, 54, p. 280–288.
- Grant, R., Tabah, E., Adair, E. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery*, 1953, 33, p. 71–78.
- Guo, L., Myers, M., Kirk, M. Incidental malignancy in internal thoracic artery lymph nodes. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 72, p. 625–627.
- Haagensen, C. Diseases of the breast. 3rd ed. W. B., Saunders Company, 1986.
- Heidenhain, L. Über die Ursachen der lokalen Krebsrecidive nach Amputatio Mammae. *Arch. Klin. Chir.*, 1889, 39, S. 97–166.
- Hultborn, K., Larsson, L., Ragnhult, I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au¹⁹⁸. *Acta Radiol.*, 1955, 43, p. 52–64.
- Jansen, L., Doting, M., Rutgers, E., et al. Clinical prevalence of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.*, 2000, 87, p. 920–925.
- Jeffrey, S., Birdwell, J., Ikeda, D., et al. Multiple lymphatic drainage pathways in breast cancer and its implication for sentinel lymph node (SLN) biopsy and internal mammary (IM) lymph node biopsy or radiation. *Eur. J. Cancer, Suppl.* 5, 1998, 34, p. 51.
- Johnson, A., Soot, L., Nelson, J., et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am. J. Surg.*, 2000, 179, p. 386–388.
- Jossifow, G. Das Lymphgefäßsystem des Menschen. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1930.
- Kaplan, W., Andersen, J., Siddon, R., et al. The three-dimensional localization of internal mammary lymph nodes by radionuclide lymphoscintigraphy. *J. Nucl. Med.*, 1988, 29, p. 473–478.
- Kelley, M., Hansen, N., Mc Master, K., et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am. J. Surg.*, 2004, 188, p. 49–61.
- Kern, K. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J. Am. Coll. Surg.*, 1999, 189, p. 539–545.
- Kern, K. Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J. Am. Coll. Surg.*, 2001, 193, p. 601–608.
- Kersey, T., Van Eyk, J., Lannin, D. Comparison of intradermal and subcutaneous injections in lymphatic mapping. *J. Surg. Res.*, 2001, 96, p. 255–259.
- Kett, K., Szilagyi, K., Anga, B. Using Sappey's for identifying sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br. J. Surg., Suppl.*, 1998, 85, p. 146.
- Klimberg, V., Rubio, L., Henry, R., et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann. Surg.*, 1999, 229, p. 860–865.
- Mertz, L., Mathelin, C., Chalabreysse, C., et al. Subareolar injection of ^{99m}Tc sulfur colloid for sentinel node identification in breast cancer. *Médecine Nucléaire*, 1998, 22, p. 297–303.
- Oelsner, L. Anatomische Untersuchungen über die Lymphwege der Brust mit Bezug auf die Ausbreitung des Mammacarcinoms. *Arch. Klin. Chir.*, 1901, 64, S. 134–158.
- Pavlista, D., Duskova, M., Novotny, J., et al. Complications of axillary dissection in breast carcinoma. *Čes. Gynek.*, 2002, 6, p. 333–337.
- Pijpers, R., Meijer, S., Hoekstra, O., et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium 99m-colloidal albumin in breast cancer. *J. Nucl. Med.*, 1997, 38, p. 366–368.
- Poirier, P., Cunéo, B. Etudes speciale des lymphatiques. In: Poirer, P., Charpy A.: Traite d'Anatomie Humaine, Tome 2. Paris: Masson, 1909.
- Ronka, R., Krogerus, L., Leppanen, E. Sentinel nodes outside level I–II of the axilla and staging in breast cancer. *Anticancer Res.*, 2002, 22, p. 3109–3112.
- Rotter, J. Zur Topographie des Mamma Carcinoms. *Arch. Klin. Chir.*, 1899, 58, p. 346–356.
- Roumen, R., Geuskens, L. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.*, 1999, 25, p. 347–351.
- Rouviere, H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson, 1932.

41. Sappey, P. Traite d'anatomie descriptive. V Adrian Delahaye Ed. Paris. 1876.
42. Stibbe, E. The internal mammary lymphatic glands. J. Anat., 1918, 52, p. 257–264.
43. Tanis, P., Nieweg, O., Valdés, R., et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. J. Am. Coll. Surg., 2001, 192, p. 399–409.
44. Tassenoy, A., van der Veen, P., Bossuyt, A., et al. Lymphatic pathways of the upper medial quadrant of the breast in healthy women: radiotracer study of the sentinel lymph node. Lymphology, 2002, 35, p. 153–160.
45. Turner-Warwick, R. The lymphatics of the breast. Brit. J. Surg., 1959, 46, p. 574.
46. Uren, R., Howman-Giles, R., Renwick, S. Lymphatic mapping of the breast. Locating the sentinel lymph nodes. World J. Surg., 2001, 25, p. 789–793.
47. Veronesi, U., Galimberti, V., Zurrada, S., et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. Eur. J. Cancer, 2001, 37, p. 454–458.
48. Veronesi, U., Paganelli, G., Galimberti, V., et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph – nodes. Lancet, 1997, 349, p. 1864–1867.
49. Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. J. Nat. Cancer Inst., 1999, 91, p. 368–373.
50. Zurrada, S., Galimberti, V., Orvieto, E., et al. Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. Ann. Surg. Oncol., 2000, 7, p. 28–31.

MUDr. David Pavlišta
Gynekologicko-porodnická klinika
VFN a 1. LF UK
Apoliniářská 18
128 00 Praha 2

K problematice vyšetření sentinelových lymfatických uzlin u karcinomu prsu

Čes. Gynek.
70, 2005, č. 3
s. 197-200

On the Problem of Sentinel Lymphatic Nodes Examination in Mammary Cancer

Pavlišta D.¹, Dudorkinová D.², Novotný J.³

¹Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. A. Martan, DrSc.

²Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. C. Povýšil, DrSc.

³Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha, přednosta doc. MUDr. L. Petruželka, CSc.

Structured Abstract

Objective: Evaluation of present approaches to the investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer.

Design: A review article.

Setting: Obstetrics and Gynecology Department, Institute of Pathology and Department of Clinical Oncology of 1st Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague.

Subject: Sentinel lymph node biopsy can change surgical management of breast cancer and evaluation of regional lymph nodes. Sentinel nodes are reached first by the process of metastasis. Their status has been shown to rather accurately reflect the presence or absence of metastases in the axillary lymph nodes. The macrometastases (larger than 2 mm) are the most important ones. Step or serial sectioning and cytokeratins detection are necessary for findings of micrometastases (0.2–2 mm) or isolated tumor cells. Their prognostic significance is until now unclear and standard examination does not exist.

Conclusion: Pathological examination of sentinel lymph nodes ought to identify all macrometastases (larger than 2 mm) as a minimum standard. Further investigations are necessary in order to evaluate the significance of micrometastases and isolated tumor cells and to find an optimal and standard processing.

Key words: sentinel lymph node, breast cancer, metastasis

Strukturovaný souhrn

Cíl studie: Posouzení současných způsobů vyšetření sentinelových lymfatických uzlin u karcinomu prsu.

Typ studie: Přehledný článek.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika, Ústav patologie a Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha.

Předmět studie: Biopsie sentinelových lymfatických uzlin zásadně mění přístup k operační léčbě karcinomu prsu a vyšetřování regionálních uzlin. V sentinelových uzlinách vznikají první metastázy. Histopatologické vyšetření těchto uzlin podává poměrně přesnou informaci o stavu ostatních axilárních uzlin. Metodika histopatologického vyšetření sentinelové uzliny se na různých pracovištích značně liší, proto zůstává význam nálezu okulních metastáz stále nejasný. Nejdůležitější jsou makrometastázy (vět-

si než 2 mm). Pro zastižení mikrometastáz (0,2–2 mm) a izolovaných nádorových buněk je nezbytné postupně nebo sériově prokrájení uzliny s průkazem cytokeratinů. Jejich prognostický význam však zatím není znám a vyšetření není standardizováno.

Závěr: Patologické vyšetření sentinelových lymfatických uzlin by mělo postihnout všechny makrometastázy (větší než 2 mm) jako minimální standard. Pro posouzení významu mikrometastáz a izolovaných nádorových buněk jsou třeba další pozorování, která by také přispěla k optimalizaci a standardizaci tohoto vyšetření.

Klíčová slova: sentinelová lymfatická uzlina, karcinom prsu, metastáza

ÚVOD

Histopatologické vyšetření axilárních lymfatických uzlin pro zjištění metastáz při operaci pro karcinom prsu je základní součástí TNM systému. Metastatické postižení axilárních lymfatických uzlin má negativní prognostický význam [20]. Pro závažné pooperační komplikace po provedení axilární lymfadenektomie (poruchy hybnosti, citlivosti nebo edém příslušné končetiny) [13, 18, 20] jsou u pacientek v počátečních stádiích karcinomu prsu přednostně vyšetřovány sentinelové lymfatické uzliny. Sentinelová uzlina (SLU) je první spádová uzlina, která drénuje nádor. Biopsie sentinelové uzliny je již v některých státech standardní technikou v managementu karcinomu prsu. Výskyt metastáz v sentinelové uzlině či uzlinách je pravděpodobnější než v ostatních regionálních uzlinách. Je-li sentinelová uzlina bez metastáz, je vysoce pravděpodobné, že i ostatní spádové uzliny budou nádoru prosté. Biopsie SLU je citlivá a specifická metoda pro předpověď postižení regionálních uzlin a snižuje morbiditu kompletní exenterace axily [18, 20].

Pro identifikaci SLU během operace se nejčastěji používá kombinace aplikace modrého vitálního barviva a radioizotopu, která zvyšuje pravděpodobnost zjištění sentinelové uzliny, a snižuje tím riziko falešně negativních nálezů [10, 15]. V české literatuře se problémem detekce sentinelových uzlin při operaci zabýval Kraft [9].

PŘEDMĚT STUDIE

Metastázy karcinomu mléčné žlázy v lymfatických uzlinách se podle velikosti dělí na makrometastázy, jejichž průměr je větší než 2 mm, a mikrometastázy o průměru 0,2–2 mm. Okultní metastázy jsou ty, které nebyly zastiženy při standardním barvení hematoxylinem-eozinem (HE), ale zachytilo je až následné imunohistopatologické vyšetření. Při tomto vyšetření se používají různé druhy monoklonálních protilátek proti cytokeratinům. Okultní metastázy mohou být různě velké a jejich nález zhoršuje prognózu onemocnění [2, 4, 6, 20] a je pravděpodobně příčinou recidiv [17]. Je zřejmé, že žádný dosud publikovaný protokol histopatologického vyšetření SLU není schopen detekovat všechny přítomné metastatické buňky [5], teoreticky by bylo zapotřebí stovek řezů.

Snaha po zachytu co největšího počtu metastáz v SLU při běžném barvení hematoxylinem-eozinem (HE) vedla ke zvyšování počtu histologických preparátů, které byly odebrány z různých lokalit uzliny. V zásadě jsou uzliny vyšetřovány dvěma způsoby prokrájování. Při použití metody sériových řezů jsou uzliny prokrájovány ve stejných vzdálenostech z jedné strany na druhou. Při použití metody step-řezů, jsou naopak prokrájovány v různých úrovních, jejichž vzdálenost závisí od použité metodiky [17]. Ještě větší úspěšnosti detekce metastáz bylo dosaženo pomocí identifikace nádorových buněk za použití imunohistochemického průkazu cytokeratinů [2, 3, 6, 8, 11, 15, 18, 19, 20]. Při imunohistochemickém vyšetření jsou v sinech uzlin prokazatelné i malé skupiny nádorových buněk, nebo dokonce i jednotlivé cytokeratinpozitivní buňky, které při barvení HE patrně nejsou. Klinický význam těchto jednotlivých buněk zatím není jasný [7]. Je také otázka, zda v takovýchto případech skutečně jde o metastatické nádorové buňky. Některé práce z poslední doby vyjadřují názor, že se může jednat o arteficiální mechanický přenos nádorových nebo normálních epitelových buněk do sinů lymfatické uzliny související s předchozím operačním zákrokem na prsu [1, 12]. U některých pacientek se však tyto buňky vyskytovaly v uzlinách před manipulací s prsem, a zřejmě tedy nešlo o artefakt [12].

Podrobné imunohistochemické vyšetření je ve srovnání s běžným vyšetřením řezu v barvení HE velmi náročné na čas, na množství a cenu materiálu a chemikálií. Rutinní imunohistochemické vyšetření všech axilárních uzlin se z těchto důvodů standardně neprovádí a používá se jen při vyšetření SLU (obvykle jde o jednu nebo dvě uzliny). Rada autorů se snaží toto vyšetření optimalizovat a pokouší se doporučit určitou standardní metodu [3, 4, 11, 15, 18, 19, 20].

Vzhledem k rozdílům ve způsobu vyšetření SLU a různým i kontroverzním výsledkům, provedla European Working Group for Breast Screening Pathology srovnání literárních dat [7]. Do studie byly zahrnuty pouze práce, které sledovaly více než 100 pacientek, celkem byly zhodnoceny nálezy od 4550 pacientů. Pro nalezení sentinelové uzliny bylo použito vitální barvivo a radiokoloid nebo obojí. Metodika histologického zpracování se na jednotlivých pracovištích značně lišila. Na 60 % pracovištích byly sentinelové uzliny vyšetřovány peroperačně (zmrazené rezy nebo otisková cytologie). Na ostatních pracovištích byly uzliny vyšetřovány standardně po obarvení HE. Celkem

70 % pracovišť provádělo rutinně imunohistochemické vyšetření na přítomnost cytokeratinů [7].

Analýza těchto prací ukázala, že histopatologický a imunohistochemický nálezy v SLU měl předpovědní hodnotu o stavu ostatních axilárních uzlin u 96,8 % pacientek. To znamená, že neadekvátní staging, ve většině případů falešně negativní nálezy, měly méně než 4 % pacientek. Podrobné vyšetření SLU s použitím sériového nebo postupného prokrájení a průkazu cytokeratinů umožnilo identifikaci metastáz, které nezachytily konvenční histologie (tzv. okultních metastáz). Většinou šlo o mikrometastázy nebo o jednotlivé nádorové buňky, resp. jejich shluky, jež jsou některými autory označovány jako submikrometastázy. Podle TNM klasifikace jde o jednotlivé nádorové buňky nebo jejich shluky, jejichž průměr je menší než 0,2 mm a které jsou lokalizované v sítěch uzliny bez známek nezávislého růstu (invaze, reakce tkáně). S výskytem okultních metastáz jsou spojeny dvě otázky. První se týká jejich významu pro prognózu onemocnění a vlivu na staging a z něj vyplývající indikace systémové léčby. Druhá se zabývá významem okultních metastáz v predikci postižení ostatních axilárních uzlin.

Prognostický význam okultních metastáz závisí pravděpodobně na jejich velikosti. Identifikace okultních metastáz je velmi náročná, a proto se zjišťováním jejich významu zabývalo jen několik prací [7]. Větší a déle trávající studie považují nálezy okultních metastáz za nepříznivý prognostický faktor. Jiné publikace však tato zjištění nepotvrdily a ukazují, že tato otázka není vyřešena. Jestliže mají pacientky s okultními metastázami horší prognózu, nejspíše to platí pro větší metastázy. Při nálezu mikrometastáz je SLU považována za pozitivní a je zároveň indikací k rozšíření chirurgického výkonu nebo k ozáření axily. Význam nálezu jednotlivých nádorových buněk nebo jejich shluků není dosud objasněn. Nová TNM klasifikace je nepovažuje za metastázy v pravém slova smyslu a zavedla pro ně označení pN0 (i+) [5].

Chu et al. pozoroval, že pokud je metastáza v sentinelové uzlině menší než 2 mm a je zachycena pouze imunohistochemicky, nebyly další axilární uzliny metastaticky postiženy. Podobné závěry publikoval i Czerniecki: negativní axilární uzliny při velikosti metastázy v SLU pod 2 mm a primárního tumoru v prsu pod 2 cm [17].

Význam nálezu okultních metastáz v SLU pro predikci stavu ostatních axilárních uzlin zatím není vyřešen. Přínos biopsie SLU spočívá především v její negativitě, tedy nejsou-li v ní přítomny metastázy. V případě nálezu mikrometastáz nebo submikrometastáz se odhaduje postižení ostatních axilárních uzlin na 18 % případů. Tato data jsou však jen z malých souborů, navíc mohou být zatížena chybou vlastní identifikace SLU (jsou-li přítomny okultní metastázy v SLU a zároveň makrometastázy v nesentinelové uzlině, pak původní uzlina nebyla pravděpodobně sentinelovou uzlinou).

PEROPERAČNÍ VYŠETŘENÍ SLU

SLU byly v analýze European Working Group for Breast Screening Pathology v 60 % vyšetřovány peroperačně, protože v případě nálezu metastáz může být provedena disekce axily v jedné době a odpadá reoperace. Používají se zmrazené řezy a/nebo cytologie otisků rozkrojené sentinelové uzliny. Výhody a nevýhody těchto metod jsou dobře známy. Obě metody mají přibližně stejné výsledky týkající se pozitivních i falešně negativních nálezů. Falešná negativita je však silně ovlivněna způsobem definitivního vyšetření uzliny. Největší shoda peroperačního a definitivního vyšetření je udávána v těch případech, kdy se definitivně vyšetřuje pouze plocha uzliny, která byla vyšetřena peroperačně. V případě, že jsou zhotoveny další řezy, narůstá počet detekovaných metastáz. Největší nevýhodou zmrazeného řezu je větší zhmoždění a poškození uzliny, které snižuje výtěžnost definitivního histopatologického zpracování [14].

MOLEKULÁRNÍ ANALÝZA SLU

Pro vyšetření SLU se používá i molekulární analýza. Obvykle jde o reverzní transkripční polymerázovou řetězovou reakci (RT-PCR). Je ještě citlivější než imunohistochemické vyšetření, ale chybí specifické markery k identifikaci cytokeratinů. Vznikají problémy interpretace částečně pozitivního výsledku vyšetření při použití mnohočetných markerů přítomnosti nádorových buněk, nedostatku morfologické kontroly a výskytu falešně pozitivních testů. Dilema, jak posuzovat imunohistochemicky negativní a současně PCR pozitivní nálezy je ještě více sporná než nálezy okultních metastáz. Molekulární analýza by měla být aplikována pouze experimentálně, protože výsledky jsou velmi rozdílné a jejich význam není dosud jasný [7].

Z výsledků analýzy European Working Group for Breast Screening Pathology [7] vychází publikace o konkrétních rozdílech ve vyšetření a hodnocení SLU na různých pracovištích v Evropě [5]. Bylo dotazováno 382 pracovišť. Celkem 240 z nich vyšetřuje SLU, 60 % z nich peroperačně, a to převážně ze zmrazených řezů. Zcela ojediněle je při peroperační biopsii prováděno imunohistochemické vyšetření. Při definitivním vyšetření zpracovává většina laboratoří (96 %) celé uzliny, buď rozkrájené v několika úrovních, nebo rozdělené na polovinu. Z toho 12 % pracovišť vyšetří pouze jeden řez barvený HE z každého bloku. Zbýlých 84 % pracovišť prokrájuje bloky sériově v různých vzdálenostech (10–500 μm), některá (25 %) bloky zpracují celé. Celkem 71 % pracovišť používá rutinně imunohistochemické vyšetření ve všech případech negativního nálezu při barvení HE. Používané protilátky proti cytokeratinům se však na jednotlivých pracovištích velmi liší, někdy jsou prokazovány pouze pancytokeratiny. Z tohoto výčtu vyplývají značné rozdíly v použitých metodách. V řadě případů

imunohistochemické vyšetření nepokryje spektrum všech cytokeratinů, které by mohly nádorové buňky exprimovat.

ZÁVĚR

Způsob vyšetření SLU se na různých pracovištích značně liší a při hledání mikrometastáz nebo izolovaných nádorových buněk je dosti náročný. Publikované výsledky se velmi těžko porovnávají, protože metodika zpracování SLU a nomenklatura nálezů se velmi liší. Aby bylo možno posoudit význam a prognózu jednotlivých nálezů, musí být metodika vyšetření standardizována. Standardizované vyšetření SLU by mělo s jistotou zajistit identifikaci makrometastáz (větší než 2 mm). Pro posouzení významu mikrometastáz a izolovaných nádorových buněk jsou nutné další studie. Peroperační vyšetření SLU je jednoznačně doporučeno pro provedení operačního výkonu v jedné době.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR č. NH/6975-3/2002.

LITERATURA

1. Carter, B. A., Jensen, R. A., Simpson, J. F., et al. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2000, 113, p. 259–265.
2. Cote, R. J., Peterson, H. F., Chaiween, B., et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet*, 1999, 354, p. 896–900.
3. Cserni, G. Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J. Clin. Pathol.*, 2002, 55, p. 926–931.
4. Cserni, G. A model for determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer. *J. Clin. Pathol.*, 2004, 57, p. 467–471.
5. Cserni, G., Amendoeira, I., Apostolikas, N., et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J. Clin. Pathol.*, 2004, 57, p. 695–701.
6. Czerniecki, B. J., Scheff, A. M., Callans, L. S., et al. Immunohistochemistry with Pancytokeratins Improves the Sensitivity of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Carcinoma. *Cancer*, 1999, 85, p. 1098–1103.
7. European Working Group for Breast Screening Pathology: Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur. J. Cancer*, 2003, 39, p. 1654–1667.
8. Hermanek, P., Ilutter, R. V. P., Sobin, L. H., Wittekind, Ch.: Classification of Isolated Tumor Cells and Micrometastasis. *Cancer*, 1999, 86, p. 2668–2673.
9. Kraft, O. Problematika detekce a biopsie sentinelové uzliny u maligních melanomů a karcinomu prsu. *Čas. lék. čes.* 2004, 143, s. 396–400.
10. Liberman, L. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer*, 2000, 88, p. 971–977.
11. Liu, L. H., Siziopikou, K. P., Gabram, S., et al. Evaluation of axillary sentinel lymph node biopsy by immunohistochemistry and multilevel sectioning in patients with breast carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124, p. 1670–1673.
12. Moore, K. H., Thaler, H. T., Tan, L. K., et al. Immunohistochemically detected tumor cells in the sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma. *Cancer*, 2004, 100, p. 929–934.
13. Pavlišta, D., Dušková, M., Novotný, J., et al. Complications of axillary dissection in breast carcinoma. *Ces. Gynek.*, 2002, 6, p. 333–337.
14. Povýšil, C. K článku O. Krafta: Problematika detekce a biopsie sentinelové uzliny u maligních melanomů a karcinomu prsu. *Čas. lék. čes.*, 2004, 143, s. 400.
15. Stitzenberg, K. B., Calvo, B. F., Iacocca, M. V., et al. Cytokeratin immunohistochemical validation of the sentinel node hypothesis in patients with breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2002, 117, p. 729–737.
16. Torrens, H., Rahusen, F. D., Meijer, S., et al. Sentinel node investigation in breast cancer: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J. Clin. Pathol.*, 2001, 54, p. 550–552.
17. Treseler, P., Tauchi, P. Pathologic analysis of the sentinel lymph node. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 2000, 7, p. 1695–1719.
18. van Diest, P. J., Torrens, H., Meijer, S., et al. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes. *Semin. Surg. Oncol.*, 2001, 20, p. 238–245.
19. Viale, G., Maiorano, E., Mazzarol, G., et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 2001, 92, p. 1378–1384.
20. Weaver, D. L. Sentinel Lymph Nodes and Breast Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2003, 27, p. 842–845.
21. Yared, M. A., Middleton, L. P., Smith, T. L., et al. Recommendations for sentinel lymph node processing in breast cancer. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, 26, p. 377–382.

MUDr. David Pavlišta
Gynekologicko-porodnická klinika I. LF UK a VFN
Apolinářská 18
128 00 Praha 2



KAPESNÍ SLOVNÍK MEDICÍNY

Martin Vokurka, Jan Hugo

Kapesní verze lékařského slovníku, do které jsme vybrali – obohaceni o 11 let zkušeností – přibližně 3000 nejdůležitějších lékařských termínů, je zdrojem základních informací o zdraví a nemocech skutečně pro nejširší čtenářskou obec.

Vydal Maxdorf v roce 2005, ISBN 80-7345-053-4, formát A6, brož., 176 str., cena 245 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

Histologický grading v managementu karcinomu endometria

Čes. Gynek.
70, 2005, č. 3
s. 201-205

Histological Grade in Management of Carcinoma of Endometrium

Dzvinčuk P.¹, Pilka R.¹, Kudela M.¹, Dušková M.²

¹Gynekologicko-porodnická klinika, LF UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. M. Kudela, CSc.

²Ústav patologické anatomie LF UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. Z. Kolář, CSc.

Structured Abstract

Objective: To correlate histological differentiation of endometrial cancer assessed from material obtained at diagnostic operation (hysteroscopy and targeted biopsy or curettage) and definitive radical surgical treatment.

Design: A prospective multicentric study.

Setting: Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Pathology, Palacký University Medical School and University Hospital, Olomouc.

Material and Methods: 237 patients with endometrial adenocarcinoma diagnosed between 1997–2001 were enrolled into this study. Histopathologic differentiation of tumoral tissue obtained at diagnostic and definitive radical operation were compared.

Results: Discrepancies in histopathologic differentiation of tumoral tissue obtained at diagnostic and definitive operation were found to be present in 42.2 % of grade 1 (G1), 34.8% of grade 2 (G2), and 25.6% of grade 3 (G3) samples. When divided into subgroups, we observed discrepancies in 37.1% of G1, 31.5% of G2, and 26.7% of G3 tumors diagnosed at hysteroscopy and targeted biopsy. In patients with D&C the discrepancies were present in 53.1% of G1, 41.4% of G2, and 23.1% of G3 tumors.

Conclusions: Low correlation between histopathologic differentiation of tumoral tissue obtained at diagnostic and definitive surgery supports the necessity of surgical staging in all patients with endometrial cancer. Primary radiotherapy should be reserved only for patients, in which the surgery is contraindicated.

Key words: endometrial adenocarcinoma, hysteroscopy, D&C, grading, preoperative and surgical staging

Strukturovaný souhrn

Cíl práce: Vyhodnotit korelaci mezi stupněm histologické diferenciaci karcinomu endometria stanoveném při diagnostické operaci (hysteroskopie a cílená biopsie, izolovaná probatorní kyretáž) a při definitivní chirurgické léčbě.

Typ studie: Prospektivní multicentrická studie.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika, Ústav patologie, LF a FN UP, Olomouc.

Materiál a metodika: Do studie bylo zařazeno celkem 237 pacientek s adenokarcinomem endometria diagnostikovaným v období 1997–2001. Byly porovnány výsledky definitivního histopatologického vyšetření s nálezy při diagnostické operaci.

Výsledky: V celém souboru byla zjištěna neshoda mezi gradingem při diagnostické a definitivní operaci ve 42,2 % v případě G1, ve 34,8 % u G2 a ve 25,6 % u G3. Ve skupině pacientek, u kterých byla diagnóza stanovena hysteroskopií a cílenou biopsií, byla neshoda při G1 ve 37,1 %, při G2 ve 31,5 % a při G3 ve 26,7 %. U pacientek s kyretáží byla neshoda při G1 dokonce ve 53,1 %, při G2 ve 41,4 % a u G3 byla neshoda ve 23,1 %.

Závěr: Nízká korelace mezi gradingem stanoveným při diagnostické a definitivní operaci podporuje preferenci chirurgického stagingu u všech pacientek s karcinomem endometria. Primární radioterapie na základě klinického stagingu by měla být vyhrazena jen pro pacientky zcela neschopné podstoupit operační výkon.

Klíčová slova: karcinom endometria, hysteroskopie, probatorní kyretáž, grading, předoperační a chirurgický staging

Komplikace disekce axily pro karcinom prsu

Čes. Gynek.
67, 2002, č. 6
s. 333 - 337

Complications of Dissection of the Axilla on Account of Breast Cancer

Pavlišta D.¹, Dušková M.², Novotný J.³, Zikán M.¹, Strunová M.¹, Freitag P.¹, Živný J.¹

¹Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. J. Živný, DrSc.

²Klinika plastické chirurgie 3. LF UK a FNKV, přednosta doc. MUDr. J. Tvrdek, CSc.

³Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, přednosta doc. MUDr. L. Petruželka, CSc.

Structured Abstract

Objective: The objective of the work was to evaluate the incidence and type of postoperative complications after radical exenteration of the axilla in conjunction with an implemented surgical operation.

Design: Retrospective clinical study.

Setting: Gynaecological and Obstetric Clinic, First Medical Faculty Charles University and General Faculty Hospital Prague, Apolinářská 18, Prague.

Method: The authors made a retrospective analysis of postoperative complications in 116 selected patients, who underwent partial breast surgery or ablation of the breast with dissection of the axilla at the Gynaecological and Obstetric Clinic, First Medical Faculty Charles University and General Faculty Hospital in Prague in 1994–2000 on account of breast cancer stage I and II according to FIGO. The group comprised patients where radiotherapy or chemotherapy of the axilla was not used. The patients were at least 12 months after operation without signs of locoregional relapse of the disease and in the dissected axillary tissue at least 10 lymph nodes were found. The operations were implemented by nine different surgeons. Early (infection, seroma, haematoma) as well as late (oedema, paraesthesia, stiffness, pain, weakness of the upper extremity) complications were also evaluated. The authors compared the incidence of complaints in relation to age, the number of dissected nodes and extent of the breast surgery. The statistical significance of the phenomena was evaluated by Fisher's exact test.

Results: At least one complication was recorded in 65% of the patients. In early complications (haematoma, infection, seroma) neither the correlation with the patient's age nor with the number of removed nodes was significant. There was a statistically significant relationship ($P < 0.05$) between the incidence of infection and the extent of the breast surgery which probably was associated with the wound area. As to late complications (oedema, paraesthesia, stiffness, pain and weakness of the upper extremity) a significant relationship was found with lower painfulness in patients above 55 years ($P < 0.05$) and lower sensation of weakness and paraesthesias in patients with partial breast operations ($P < 0.05$). The more frequent complaints of younger patients were probably due to their greater everyday physical activity as compared with older women. The higher number of subjective complications in patients after ablation of the breast is explained not only by the size of the wound area but also by psychosocial reasons.

Conclusion: Dissection of the axilla is part of standard surgical treatment of breast cancer. The surgical operation without radio- or chemotherapy is associated in 65% cases with long-term morbidity of the patients. With regard to the shift of diagnosis of breast cancer to earlier stages it is important to seek a less invasive staging method which will reduce the patient's morbidity. The sentinel node biopsy method seems perspective.

Key words: breast cancer, arm morbidity, axillary dissection, sentinel node biopsy

Strukturovaný souhrn

Cíl studie: Cílem práce je zhodnotit výskyt a typ pooperačních komplikací po radikální exenteraci axily, které mají souvislost s provedeným chirurgickým výkonem.

Typ studie: Retrospektivní klinická studie.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, Praha 2.

Metodika: Byla provedena retrospektivní analýza pooperačních komplikací u 116 vybraných pacientek, které podstoupily parciální nebo ablační výkon na prsu s disekcí axily na Gynekologicko-porodnické klinice 1. LF UK a VFN v Praze v letech 1994–2000 pro karcinom prsu v I. a II. stadiu podle FIGO. Do souboru byly zařazeny nemocné, u kterých nebyla aplikována radioterapie axily, ani chemoterapie, byly po dobu nejméně 12 měsíců po operaci bez známek lokoregionální recidivy onemocnění a u kterých bylo v disekátu axily prokázáno nejméně 10 lymfatických uzlin. Operace byly prováděny 9 různými operatéry. Hodnoceny byly časné (výskyt infekce, seromu, hematomu) a pozdní (otok, parestezie, ztuhlost, bolest a slabost horní končetiny) komplikace. Porovnán byl výskyt obtíží v závislosti na věku pacientek, na počtu disekovaných uzlin a na rozsahu operačního výkonu na prsu. Statistická významnost jevů byla hodnocena Fisherovým exaktním testem.

Výsledky: Alespoň jedna komplikace se vyskytla u 65 % pacientek. U časných komplikací (hematom, infekce, serom) nebyla statisticky významná jejich závislost ani na věku pacientky, ani na množství odstraněných uzlin. Statisticky významný ($p < 0,05$) byl výskyt infekce v závislosti na rozsahu výkonu na prsu, který pravděpodobně souvisel s velikostí ranné plochy. Z pozdních kom-

plikaci (otok, parestezie, ztuhlost, bolest a slabost horní končetiny) byla významná nižší bolestivost u pacientek nad 55 let ($p < 0,05$) a nižší výskyt pocitu slabosti a parestezií u pacientek s parciálním výkonem na prsu ($p < 0,05$). Větší obtíže u mladších pacientek byly pravděpodobně způsobeny jejich vyšší každodenní fyzickou aktivitou, oproti starším ženám. Vyšší počet subjektivních komplikací u pacientek po ablaci prsu je vysvětlován nejen rozsahem ranné plochy, ale i psychosociálními důvody.

Závěr: Disekce axily je součástí standardní chirurgické léčby karcinomu prsu. Samotný chirurgický výkon bez následné radio- či chemoterapie je spojený v 65 % s dlouhodobou morbiditou pacientek. Vzhledem k posunu diagnostiky karcinomu prsu do nižších stadií, je třeba hledat méně invazivní stagingovou metodu, která sníží morbiditu pacientek. Perspektivní se ukazuje metoda sentinelové uzliny.

Klíčová slova: karcinom prsu, ochablost končetiny, disekce axily, biopsie sentinelové uzliny

ÚVOD

Exenterace axily v primární chirurgické léčbě karcinomu prsu je stále předmětem intenzivních diskusí a kontroverzních názorů, především pro narůstající počet nádorů diagnostikovaných v počátečních stadiích onemocnění s histologicky negativními uzlinami. Nehledě na silící tendence, směřující ke konzervativnějšímu přístupu k vlastní prsní žláze, zůstává axilární lymfadenektomie již druhé století součástí standardní chirurgické léčby karcinomu prsu [9].

Odstranění axilárních lymfatických uzlin u karcinomu prsu začal na začátku 19. století prozrazovat německý chirurg Lorenz Heister. Samuel Gross v roce 1880 navrhuje provádět lymfadenektomii jen u pacientek s klinicky pozitivními uzlinami. O rok později Kuster a Banks doporučují provádět rutinní lymfadenektomii u pacientek s karcinoma prsu [2, 5].

Histologické vyšetření uzlin je svojí spolehlivostí i senzitivitou nezaměnitelné. Ostatní metody, které by mohly zjistit nádorové postižení uzlin (UZ, CT, NMR, PET, scintigrafie), více méně selhaly [9]. Do současnosti je považováno postižení lymfatických uzlin v axile za jeden z nejdůležitějších prognostických a onkologickou terapii ovlivňujících faktorů. Přítomnost metastáz v uzlinách je spojena se snížením nejen celkového přežití, ale i času do výskytu recidivy (bezpříznakové období – disease free survival). Důležitou roli zde má i počet postižených uzlin [14].

Velmi diskutovaným tématem je rozsah výkonu, který se pohybuje od prostého samplingu uzlin až ke kompletní exenteraci axily. Exenterace provedená až do rozsahu III. etáže (mediálně od vnitřního okraje malého prsního svalu) sice znamená výbornou lokoregionální kontrolu onemocnění (méně než 2% lokoregionální rekurence) [16], ale za vysokou cenu závažných komplikací (lymfedem, omezení pohyblivosti paže, chronická bolest, parestezie, sociální handicap) a prolongované hospitalizace s rehabilitací. Tyto obtíže se zhoršují radioterapií axily [10]. V současné době je za standard považováno odstranění axilárních uzlin v úrovni I. a II. etáže (tedy až po mediální okraj malého pectorálního svalu).

MATERIÁL A METODIKA

U 116 pacientek operovaných pro karcinom prsu stadia T1 a T2 na Gynekologicko-porodnické klinice I. LF UK a VFN v letech 1994–2000 byl retrospektivně zhodnocen výskyt a typ časných a pozdních pooperačních komplikací. Na prsu byl proveden podle rozsahu onemocnění buď prs zachovávací výkon (segmentektomie, kvadrantektomie), nebo ablační výkon. U všech pacientek byla provedena disekce axily v rozsahu I. a II. etáže. Do souboru byly zařazeny nemocné, u kterých nebyla provedena radioterapie axily, ani aplikována chemoterapie, byly po dobu nejméně 12 měsíců po operaci bez známek lokoregionální rekurence a u kterých bylo v disekátu axily zjištěno nejméně 10 lymfatických uzlin. Operace provedlo 9 různých chirurgů. Byly vyloučeny pacientky s předchozím onemocněním kloubů, svalů a s úrazem horní končetiny v anamnéze.

Věkové rozpětí pacientek bylo 45–72 let (medián 57 let). Počet odebraných lymfatických uzlin n byl 10–22 (medián 15).

Podle údajů ve zdravotní dokumentaci byl hodnocen výskyt časných komplikací do 7. dne po operaci:

1. Infekce (teplota přes 38 st. C s aplikací antibiotik),
2. seromu (nutnost punkce),
3. hematomu (chirurgická revize operační rány pro krvácení během hospitalizace).

Pomocí dotazníků byly od pacientek získány údaje o pozdních komplikacích nejméně šest měsíců po operaci. Dotaz byl směřován na obtíže v oblasti horní končetiny a části hrudní stěny na straně operovaného prsu:

1. Bolest při pohybu horní končetiny.
2. Ztuhlost (omezená pohyblivost ramenního kloubu).
3. Otok horní končetiny.
4. Svalová slabost horní končetiny.
5. Poruchy kožního cití v oblasti jizev a horní končetiny na straně postiženého prsu.

Porovnán byl výskyt obtíží v závislosti na věku pacientek (věková hranice 55 let), na počtu disekovaných uzlin (hranice 15 odebraných uzlin) a rozsahu operačního výkonu na prsu (parciální nebo totální mastektomie).

Významnost obtíží byla hodnocena Fisherovým exaktním testem. Za statisticky významný ukazatel byly považovány hodnoty $p \leq 0,05$.

VÝSLEDKY

Jednotlivé výsledky jsou uvedeny v tabulkách. Tabulky 1–3 obsahují absolutní i relativní počet časných a pozdních komplikací. Jejich statistické zhodnocení je uvedeno v tabulkách 4 a 5.

Tab. 1. Časné komplikace disekce axily

n = 116	n	%
Serom (alespoň 1x evakuace po operaci)	24	21
Infekce (ATB v pooperačním období)	15	13
Hematom (revizeoperační rány)	0	0
Nejméně jedna časná komplikace	35	30

Tab. 2. Pozdní komplikace disekce axily

n = 116	n	%
Otok	17	15
Ztuhlost	19	16
Slabost	29	25
Bolest	35	30
Porucha čítí	64	55
Nejméně jedna pozdní komplikace	69	59

Tab. 3. Časné i pozdní komplikace disekce axily

n = 116	n	%
Nejméně jedna časná či pozdní komplikace	75	65

Tab. 4. Pozdní komplikace podle počtu odebraných uzlin, podle věku a podle rozsahu výkonu na prsu v %

n = 116	n	Serom	p	Infekce	p
≤15 uzlin	62	18	0,4923	15	0,7825
< 15 uzlin	54	24		11	
≤55 let	41	23	0,8080	10	0,4118
> 55 let	75	19		16	
Par.výkon	64	22	0,8195	6	0,0447
Ablace	52	20		20	

Tab. 5. Pozdní komplikace podle počtu odebraných uzlin, podle věku a podle rozsahu výkonu na prsu v %

n = 116	n	Bolest	p	Ztuhlost	p	Otok	p	Slabost	p	Parest- zie	p
≤15 uzlin	62	32	0,06866	14	0,6204	15	1,0000	21	0,2930	53	0,8449
> 15 uzlin	54	28		18		15		29		57	
≤ 55 let	41	39	0,0517	16	1,0000	17	0,5930	30	0,2623	59	0,4425
> 55 let	75	21		16		17		29		57	
Par. výkon	64	22	0,1040	13	0,2208	16	0,7972	6	0,0000	34	0,0000S
Ablace	52	38		19		14		44		76	

DISKUSE

Rozsah disekce axily je stále kontroverzním tématem, především u pacientek s histologicky negativními uzlinami. Naším záměrem bylo zjistit výskyt komplikací po samotném chirurgickém výkonu v axile, který není akcentovaný radiační terapií axily, ani podáním cytostatik [1]. Komplikace po disekci axily byly i v našich výsledcích časté. Časné komplikace se vyskytly téměř u třetiny pacientek, pozdní komplikace u téměř dvou třetin. Alespoň jedna z hodnocených časných nebo pozdních komplikací se vyskytla u 65 % pacientek.

U časných komplikací nebyla statisticky významná jejich závislost ani na věku pacientky, ani na počtu odstraněných uzlin. Statisticky významný ($p < 0,05$) je výskyt infekce v závislosti na rozsahu výkonu na prsu, který pravděpodobně souvisí s velikostí ranné plochy.

Z pozdních komplikací byla významná nižší bolestivost u pacientek nad 55 let ($p < 0,05$) a nižší výskyt slabosti a parestezií u pacientek s parciálním výkonem na prsu ($p < 0,05$).

Vyšší počet subjektivních komplikací u pacientek po ablaci prsu je vysvětlován nejen rozsahem ranné plochy, ale i psychosociálními důvody [5, 12, 13]. Žena po ablaci prsu si každodenně uvědomuje svou nemoc, a z toho důvodu ji i více prožívá. Rovněž snížení společenského sebevědomí po odstranění prsu zvyšuje citlivost k subjektivním obtížím [5].

Komplikace po disekci axily pro karcinom prsu se vyskytovaly podle citované literatury ve 40–80 % případů [4, 7, 10]. Ve srovnání se zahraničními publikacemi byly komplikace u hodnoce-

ného souboru v průměru stejně četné [4, 6, 7, 10, 12, 14, 15]. Vzniku seromu podle některých autorů nezabrání ani dlouhodobá drenáž po operaci [4, 14]. Infekční komplikace u parciálních výkonů na prsu byly ve srovnání s ablací méně časté [11]. Při hodnocení jejich výskytu je nutno vycházet i ze skutečnosti, že operace nebyly u všech pacientek překryty profylakticky systémově podávaným antibiotikem. Velký výskyt parestezií je pravděpodobně způsoben poraněním interkostobrachialního nervu a četných kožních nervů [12, 13]. Mladší pacientky si častěji stěžovaly na slabost a omezenou hybnost končetiny na postižené straně, pravděpodobně důsledkem větší fyzické aktivity oproti starším ženám [5, 6, 10, 12]. Některé studie dokazují, že i když nálezy při objektivním vyšetření jsou mnohem méně výrazné než subjektivní stesky pacientek, nelze podceňovat jejich vliv na kvalitu života [5, 8].

Na základě výše uvedených výsledků, bylo zavedeno několik opatření:

1. Před operací je pacientkám vysvětlena možnost a pravděpodobnost vzniku výše uvedených komplikací.
2. U pacientek s ablací prsu je podána profylakticky peroperačně jedna dávka antibiotika intravenózně (chráněné koagulum) ke snížení počtu infekčních komplikací.
3. Po operaci jsou pacientky časně rehabilitovány a poučeny rehabilitační sestrou o dalších možnostech fyzioterapie v ambulantním zařízení.

Nárůst případů karcinomu prsu diagnostikovaných v časných stádiích spolu s možnostmi minimálně invazivní chirurgie byl příčinou rozvoje konceptu sentinelové uzliny [2]. Tento koncept předpokládá, že sentinelovou uzlinou, která je první spádovou uzlinou nádoru, a tím i předpokládaným prvním místem metastáz, lze označit, vyhledat a exstirpovat. Detekce je možná scintigraficky (i peroperačně) a pomocí patentové modři po předchozí aplikaci těchto látek do okolí tumoru [3]. Histologické vyšetření sentinelové uzliny se provádí nejen v klasickém barvení, ale i imunohistochemicky na přítomnost mikrometastáz. Přínos vyšetřování sentinelové uzliny spočívá v menší morbiditě výkonu proti standardní blokované disekci axilárních uzlin při zachování její stagingové hodnoty,

a to především u pacientek s negativním histologickým nálezem na uzlinách. Předpokládá se tedy, že při histologicky negativní sentinelové uzlině jsou negativní i ostatní axilární uzliny [2, 3].

Zavedení techniky sentinelové uzliny a ústup od axilární disekce u vybraných nemocných výrazně přispěje ke snížení výskytu komplikací chirurgické léčby karcinomu prsu. V poslední době nabývají na významu podle závěrů velkých studií i další prognostické faktory (steroidní receptory, DNA ploidie, grading, HER-2/neu, katepsin D), na jejichž základě je indikována adjuvantní chemoterapie i v případě negativních axilárních uzlin [2]. Na základě výše uvedených úvah probíhají i klinické studie, ve kterých se posuzuje korelace těchto prognostických faktorů se stavem sentinelové uzliny a ostatních axilárních uzlin [2].

ZÁVĚR

Disekce axily v úrovni I. a II. etáže je standardní součástí chirurgické léčby karcinomu prsu, je důležitým stagingovým a prognostickým faktorem a zlepšuje lokoregionální kontrolu onemocnění. Komplikace po chirurgickém výkonu v axile jsou velmi časté. Statisticky významnými faktory pro vznik komplikací po disekci axily byly v naší studii nižší věk a ablace prsu. Naproti tomu počet získaných uzlin (v intervalu 10–22) nekoreloval s výskytem subjektivních, ani objektivních komplikací po disekci axily. Pacientky by měly být před operací upozorněny na komplikace spojené s disekcí axily.

Epidemiologické studie poukazují na posun diagnostiky k časnějším stádiím karcinomu prsu, stoupá počet disekcí s nálezem negativním uzlin. Tyto výsledky jsou výzvou k hledání alternativy disekce především proto, že výskyt časných i pozdních komplikací je velmi vysoký.

Ukáže-li se sentinelová uzlina jako spolehlivý indikátor stavu ostatních uzlin v axile, bude to pravděpodobně poslední argument pro opuštění disekce axily u pacientek v počátečních stádiích rakoviny prsu. Stále však zůstane disekce axily metodou volby u pokročilejších stadií karcinomu prsu.

LITERATURA

1. Bentzen, S., Dische, S.: Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta. Oncol.*, 39, 2000, s. 337–347.
2. Bremers, A., Rutgers, T.: Cancer surgery: the last 25 years. *Cancer treatment reviews*, 25, 1999, s. 333–353.
3. Brenner, W., Ostertag, H.: Lymph scintigraphy and pre- and intraoperative gamma probe measurements for localization of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Nuklearmedizin*, 39, 2000, s. 82–87.
4. Chetty, U., Presett, R. et al.: Management of the axilla in patients with operable breast cancer being treated by breast conservation: a randomised trial. *Br. J. Surg.*, 87, 2000, s. 163–169.
5. Hack, T., Cohen, L., Katz, J.: Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 17, 1999, s. 143–149.
6. Isaksson, G., Feuk, B.: Morbidity from axillary treatment in breast cancer – a follow-up study in a district hospital. *Acta Oncol.*, 39, 2000, s. 335–336.
7. Ivens, H., Hoe, A., Podd, C.: Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br. J. Cancer*, 66, 1992, s. 136–138.
8. Kakuda, J., Stuntz, M., Trivedi, V.: Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. *Am. Surgeon*, 65, 1999, s. 995–998.

9. Lin, P., Allison, D., Wainstock, J. et al.: Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993, s. 1536–1544.
10. Liljegren, G., Holmberg, L.: Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala – Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur. J. Cancer.*, 33, 1997, s. 193–199.
11. Platt, R., Zucker, J., Zaleznik, D. et al.: Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. *J. Antimicrob. Chemother.*, 31, 1993, s. 43–48.
12. Roses, D., Brooks, A., Harris, M., Shapiro, R.: Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann. Surg.*, 230, 1999, s. 194–201.
13. Salmon, R., Ansquer, Y., Asselain, B.: Preservation versus section of intercostobrachial nerve in axillary dissection for breast cancer – a prospective randomised trial. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 24, 1998, s. 158–61.
14. Shaw, J., Rumball, E.: Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br. J. Surg.*, 77, 1990, s. 760–4.
15. Siegal, B., Mayzel, K., Love, S.: Level I and II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. *Arch. Surg.*, 125, 1990, s. 1144–1147.
16. Sosa, J., Diener-West, M., Gusev, Y.: Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 5, 1998, s. 140–149.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA č. NH/6975-3.

*MUDr. D. Pavlišta
Gynek.-porod. klinika VFN
Apolinářská 18
120 00 Praha 2*

Hormonální substituční léčba, proliferace prsu a riziko karcinomu

Čes. Gynek.
67, 2002, č. 6
s. 337–343

Hormonal Substitution Treatment, Proliferation of the Breast and the Risk of Breast Cancer

Strnad P.¹, Rob L.¹, Zuntová A.², Moravcová Z.³, Chod J.¹, Halaška M.¹

¹Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, přednosta prof. MUDr. J. Hořejší, DrSc.

²Ústav patologické anatomie 2. LF UK a FN Motol, ředitel doc. M. Kuba, CSc.

³Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol, přednosta doc. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc.

Structured Abstract

Objective: The objective of the study was to investigate the changes of histopathological and immunohistochemical parameters of breast tissue among the HRT users.

Design: Prospective, pilot study.

Setting: Departments of Gynecology and Obstetrics, Pathology and Radiology of the 2nd Medical School, Charles University and the Teaching Hospital Motol, Praha 5, Czech Republic.

Methods: The samples of breast tissue were obtained by core cut biopsy and during the breast surgery procedures in the study group of HRT users (n=48) and in the control group of women without HRT (n=22). Proliferation index (Ki-67), expression of ERB2 oncoprotein and hormonal receptors (ER, PR) were examined in the breast tissue in addition to routine histopathological examinations.

Results: We did not record increasing frequency of proliferative and precancerous lesions in the group of HRT users. Ki-67 expression was very low both in HRT users and in the control group of women. The values of estrogen receptors expression in breast tissue samples of women with HRT were similar to the findings in the normal breast. The values of progesterone receptor expression were higher among the HRT users than non-users, but it can be considered as a normal response of breast tissue to hormonal influence. Expression of ERB protein in HRT users was similar to that found in non-users.

Conclusion: The findings indicate that HRT has not increased the proliferation rate of the breast tissue in our study group, so this mechanism certainly does not increase the risk of breast cancer.

Key words: HRT, Ki-67, breast tissue proliferation, breast cancer risk

Strukturovaný souhrn

Cíl studie: Cílem práce bylo zjištění histologických a imunohistochemických změn tkáně prsu mezi uživateli hormonální substituční léčby.

Typ studie: Prospektivní, pilotní studie.