

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Autoreferát 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
Přednosta: Prof. MUDr. A. Martan, DrSc.
Apolinářská 18, Praha 2

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

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, nikoliv však za 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 (3).

Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění u žen a jeho incidence každoročně stoupá. Jedná se o vysoce heterogenní onemocnění a stále není známá jeho patofyziologie. V současnosti se etiopatogeneze karcinomu prsu považuje za multifaktoriální. Vzhledem k tomu, že nádorové buňky mohou časně metastazovat nejen do lymfatického systému, ale i hematogenně, byly opuštěny principy radikální chirurgické léčby (Halstedova radikální mastektomie), které měly značné negativní důsledky, byly kosmeticky i funkčně značně mutilující a přitom ale nezaručovaly vyléčení.

Standardní operační výkon pro karcinom prsu doporučený americkým National Cancer Institut z r. 2002 je odstranění nádoru do zdravé tkáně a disekce axily v rozsahu I. a II. etáže. 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. K určení stagingu je potřeba získat nejméně 10 uzlin. Na druhé straně ale s nárůstem počtu časně diagnostikovaných karcinomů v důsledku zavedení mamografického screeningu narůstá počet pacientek, které nemají metastaticky postižené axilární uzliny. Jen 40 % všech operovaných pacientek má histologicky prokázané metastázy v axile, takže 60% pacientek je vystaveno riziku vzniku operačních a pooperačních komplikací zbytečně (1).

Současným trendem je zmenšit radikalitu operačního výkonu v axile (8). Proto vznikl koncept sentinelové uzliny, který již byl ověřen u jiných nádorů. Sentinelová uzlina (SU), „uzlina strážce“, je první spádová uzlina, která drénuje nádor. Předpokládá se, že tato uzlina je první místo, kam se nádor lymfatickou cestou šíří. 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. K lokalizaci sentinelové uzliny lze použít patentovou modř nebo scintigrafii, nejvhodnější je kombinace těchto metod. Aplikace kontrastu může být peritumorální, subdermální nebo subareolární (7). Současný výzkum prokazuje, že sentinelová uzlina může být spolehlivým 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. Výhodou biopsie sentinelové uzliny proti radikální disekci axily je významné snížení operační zátěže, chirurgických komplikací a negativních socioekonomických důsledků lymfedemu (11). Úskalím je ale podstatně vyšší nárok na koordinaci a spolupráci několika týmů najednou (radiologie, nukleární medicína, chirurgie, patologie).

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 rtutí, tuší a Gerotovou masou (6). Posledních 30 let byly lymfatické cévy v klinice znázorňovány kontrastní olejovou lymfografií, lymfoscintografií a intravitálními barvivy (Patentová modř) (2).

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 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. 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.

Na základě těchto úvah byly stanoveny čtyři zásadní předpoklady:

1. Je-li sentinelová uzlina bez metastáz, pak jsou ostatní axilární uzliny bez metastáz.

2. Biopsie sentinelové uzliny je spolehlivá metoda k provedení stagingu karcinomu prsu (posouzení stavu axilárních uzlin),

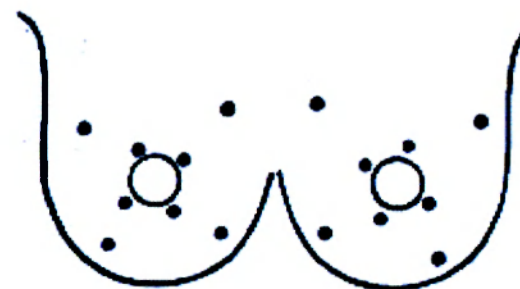
3. Existuje parametr, nebo kombinace více parametrů primárního nádoru v prsu (velikost a typ nádoru, grading, lymfangioinvaze, DCIS, EIC, KI 67, steroidní receptory, c-erb 2) pro které platí, že jsou-li splněny, pak již není metastaticky postižena ani SU a ani nejsou postiženy ostatní axilární uzliny.

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 a na oblast areoly. Po pozvolném prohlátní 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 a poté byla provedena sumace všech schémat. Na základě sumace byl vytvořen model povrchových lymfatických prsu.



Obr. 1. Místa aplikace kontrastní látky.

Lokalizace uložení sentinelové uzliny v axile byla detailně zkoumána na 24 axilách. 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. Pro snadnější orientaci v oblasti dolní axily byly stanoveny následující orientační body: laterální okraj velkého prsního svalu, III. interkostobrachialní nerv (jeho větev) a vena thoracica lateralis, která je větví vena axilaris.

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

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 nehmavné 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.

Scintigrafie byla provedena 18 – 24 hodin před operací po peritumorální aplikaci 1 ml radiokoloиду (99mTc-koloid lidského albuminu Senti-Scint) s celkovou aktivitou do 30 MBq. Scintigram byl proveden ve dvou rovinách (frontální a laterální) a na kůži byla zakreslena projekce sentinelové uzliny. Před zarouškovaním operačního pole byl injikován 1 ml patentové modři (Patent Blue V SODIUM firmy Guerbert) do té části lůžka tumoru, která byla přivrácena směrem k axile. Pomocí přenosné detekční sondy Gamma Detection System Neo 2000® firmy Ethicon (Johnson & Johnson) byla peroperačně detekována sentinelová uzlina. Po vyjmutí SU 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 (12). U všech pacientek byla následně po rozšíření kožního řezu provedena disekce axilárních uzlin v úrovni I. a II. etáže.

Histopatologické vyšetření zahrnovalo definitivní histologické vyšetření primárního nádoru, sentinelové uzliny a axilárních uzlin I a II etáže. U SU, u kterých nebylo zjištěno metastatické postižení po standardním obarvení hematoxilin-eozinem, bylo provedeno ještě imunohistochemické vyšetření.

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 parafinové bloky dále prokrájeny po vrstvách o šířce 250 mikrometrů. Z každé úrovně byly 5-6 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

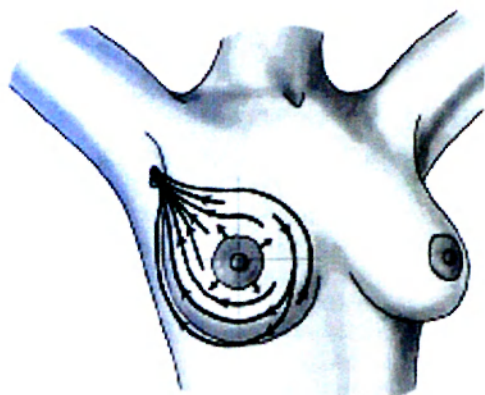
Při podkožní aplikaci patentové modři do subareolární oblasti se spolehlivě zobrazoval subareolární lymfatický plexus, jehož cévy se napojovaly na jednotlivé sběrné lymfatické cévy (kolektory) z jednotlivých kvadrantů. Při aplikaci modři do jednotlivých kvadrantů se zobrazily z každého kvadrantu odvodné kolektory. Ze zevních kvadrantů probíhaly přímo směrem do axily. Při 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. Ve dvou případech byl DV kvadrant drenován 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 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. 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 SU 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.2.



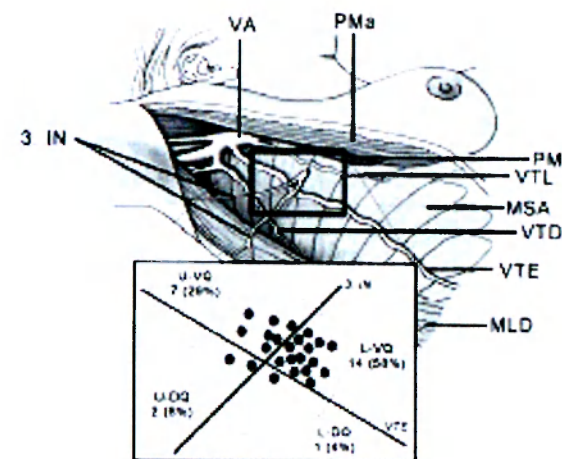
Obr.2. Výsledný model kožní a podkožní lymfatické drenáže prsu.

Lokalizace sentinelové uzliny

SU byla lokalizovaná v tukové tkáni v blízkosti clavi-pectoral fascia ve většině případů v kaudálně-ventrálním kvadrantu axily (14 resp. 58% případů z 24 preparovaných axil). V 7 případech, resp. v 29% byla SU lokalizována v kranioventrálním kvadrantu, ve 2 případech resp. v 8% v kraniodorsálním a ve 1 případě v kaudálně dorzálním. SU lokalizované ve třech posledně jmenovaných kvadrantech byly vzdáleny do 2 cm od křížení intercostobrachiiálních nervů a lateral thoracic vein. Sumace poloh zobrazených SU všech případů a topografie axily je na obr. 3.

Ze SU odstupoval ve všech případech jediný kolektor, který vedl do vyšší etáže axilárních uzlin. Ve všech případech se zobrazila SU spolu s lymfatickými kolektory. SU byly lokalizovány v blízkosti clavi-pectoral fascia a spíše povrchově, žádná SU nebyla nalezena 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 SU měly jednu nebo dvě přívodné cévy, podle kterých bylo možné uzlinu objevit. Extraaxilárně nebyla nalezena žádná modře zbarvená sentinelová uzlina.

Rekonstrukce projekce polohy SU 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.3. Sumace lokalizace detekovaných SU. Legenda: 3.IN – 3.interkostobrachiiální nerv, VA – vena axilaris, PMA – musculus pectoralis maior, PMi – musculus pectoralis minor, VTL – vena thoracica lateralis, MSA – musculus serratus anterior, VTL – vena thoracodorsalis, VTE – vena thoracoepigastica, MLD – musculus latissimus dorsi.

5. 2. Výsledky chirurgické části a histopatologického zpracování

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 SU.

| metoda detekce | počet pacientek | % zastoupení | počet úspěšných biopsí | % 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 |

Výsledky histopatologické části.

Celkem bylo vyšetřeno 199 sentinelových lymfatických uzlin získaných od 126 pacientek. Histologické vyšetření primárního nádoru bylo provedeno komplexně dle mezinárodních standardů (velikost nádoru, typ nádoru, grading, popis angiolymfoinvaze, 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.

Hypotézy 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)?

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 %).

Hypotézy 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.

Shrnutí:

Nepodařilo se statisticky prokázat platnost hypotézy č. 3 ani hypotézy č. 4.

6. Diskuse

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 studii. 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 časové zatížení patologa hodnocením sentinelových uzlin), která je v současné době v českém zdravotním systému limitní.

Zavedení techniky detekce a vyšetřování sentinelové uzliny 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 (9). Nejčastěji jsou nalezeny jedna až tři sentinelové uzliny, přičemž nemožnost identifikovat sentinelovou uzlinu nepřesahuje ve velkých studiích 2% (10). Základním faktorem, který ovlivňuje senzitivitu a specifitu metody, tedy konkordanci mezi stavem sentinelových a axilárních uzlin, je erudice chirurga (4). Zkušební operatěři dosahují senzitivity nad 95% a specifity blízké 100%. S těmito údaji se shodují i naše výsledky. Pokud takovéto výstupy některé pracoviště nemá, je třeba vystopovat a napravit chyby, kterých se tým dopouští, nikoliv hledat důvody k odmítnutí metodiky biopsie sentinelové uzliny coby metodiky prvotně nesprávné.

Při lokalizaci sentinelové uzliny se jako nevhodnější jeví kombinace peroperační detekce aplikovaného radioizotopu a modrého barviva, která má největší úspěšnost.

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

Návrh chirurgického postupu při biopsii sentinelové uzliny.

Incize o délce 2 -3 cm je vedena 1 cm pod hranici axilárního ochlupení. V případě předchozího označení polohy SU na kůži, se provádí tato incize vždy mezi prsem a tímto označením. Výhodné je ověřit polohu radioaktivní SU pomocí přenosného detektoru těsně před provedením řezu. 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 SU. Je-li k dispozici přenosný detektor, pak průběžně lze korigovat směr preparace k místě uložení SU.

SU se nechopuje do žádného nástroje, aby se jejím poškozením nesnížila kvalita histopatologického vyšetření. SU se exciduje s malým lemlem tukovévazivové tkáně, pomocí kterého s uzlinou manipulujeme. Přívodnou lymfatickou cévu před přerušením klipujeme, ligujeme nebo koagulujeme. 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 (5). 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. 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.3).

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.

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

Alergické reakce na patentovou modř nejsou časté, ale musíme na ně být připraveni. V žádném případě se nesmí míchat použité kontrastní látky s radiokolloidem.

Indikace k provedení biopsie sentinelové uzliny není závislá na věku, lokalizaci tumoru nebo typu operace (konzervativní výkon, mastektomie, onkoplastika) (1). 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. 2 : Kontraindikace biopsie sentinelové uzliny

| |
|---|
| 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 supekce na ně a rozsáhlé výkony v axile |

Statisticky byly zhodnoceny údaje od 126 pacientek u nichž byla provedena biopsie SU. 55 % z nich mělo SU i ostatní axilární uzliny 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 (nepostížená metastázou) je dostatečně spolehlivou alternativou disekce ostatních axilárních uzlin. Falešně negativní výsledek se vyskytl u jedné pacientky ze 126 analyzovaných.

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 modelových případech se zobrazila sentinelová uzlina, která byla lokalizována ventrálně od střední axilární čáry. Tento způsob odtoku se zřejmě prvotně uplatňuje v iničiálních stádiích karcinomu prsu. Tato pozorování nevylučují 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. 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 lymfatického 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 SU.

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 kritéria mezinárodních standardů. 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 (prokázali jsme platnost hypotézy 1 a 2).

Imunohistochemické vyšetření sentinelových uzlin významně zvyšuje záchyt okultních 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 (nepodařilo se prokázat platnost hypotéz 3 a 4).

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

8. 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 include 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.

9. Literatura:

1. Axelsson, C., Mouridsen HT, During M. Axillary staging during surgery for breast cancer. *Br. J. Surg.*, 2007 Jan 29; [Epub ahead of print]
2. 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. *Annals of Surg.*, 232, 2000, s. 81-89.
3. Clark S, Bowen R. Positive and negative aspects of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Future Oncol.*, 3, 2007, s.65-72.
4. Clarke, D., Newcombe, R., Mansel, R.: The Learning Curve in Sentinel Node Biopsy: The ALMANAC Experience. *Ann. Surg. Oncol.*, 11, 2004, s. 211-215.
5. 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.
6. Gerota, D.: Nach welchen Richtungen kann sich der Brustkrebs verbreiten. *Arch. f. klin. Chir.*, 54, 1897, s. 280-288.
7. 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.
8. Kelley, M., Hansen, N., Mc Master, K. et al.: Lymphatic mappingn and sentinel lymphanectomy for breast cancer. *Am. J. Surg.*, 188, 2004, s. 49-61.
9. Keshtgar, M., Ell, P.: Clinical role of sentinel-lymph-node biopsy in breast cancer. *Lancet Oncology*, 3, 2002, s. 105-110.
10. 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.
11. Pavlista, D., Duskova, M., Novotny, J. et al.: Complications of axillary dissection in breast carcinoma. *Ceska Gynekol.*, 6, 2002, s. 333-337.
12. Tuttle, T.: Technical advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am. Surg.*, 70, 2004, s. 407-13.

10. Seznam prací publikovaných k tématu disertační práce:

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.

Praha 2007