

*Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové*

***DISERTAČNÍ PRÁCE***

***VÝZNAM SUBKLASIFIKACE POSTIŽENÍ SENTINELOVÝCH  
UZLIN U KARCINOMU PRSU PRO DALŠÍ CHIRURGICKOU  
LÉČBU***

*MUDr. Vladimír Červinka*

*Hradec Králové 2011*

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Chirurgie**

**VÝZNAM SUBKLASIFIKACE POSTIŽENÍ SENTINELOVÝCH UZLIN U  
KARCINOMU PRSU PRO DALŠÍ CHIRURGICKOU LÉČBU**

**SIGNIFICANCE OF SUBCLASSIFICATION OF SENTINEL LYMPH NODE  
INVOLVEMENT IN BREAST CANCER FOR FOLLOWING SURGICAL  
TREATMENT**

**MUDr. Vladimír Červinka**

**Školitel: MUDr. Pavel Jandík, Ph.D.  
Školitel konzultant: prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.**

Hradec Králové

2011

## **Prohlášení autora**

### **Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně, že všechny použité prameny a literatura byly řádně citovány. Dále prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému University Karlovy v Praze.

**MUDr. Vladimír Červinka**

## Poděkování

Zde bych chtěl upřímně poděkovat všem, kteří se podíleli nezištnou pomocí a radou na této práci.

Především děkuji emeritnímu přednostovi Chirurgické kliniky Krajské nemocnice Pardubice, a.s. panu *doc. MUDr. Karlu Havlíčkovi, CSc.*, a stávajícímu přednostovi Chirurgické kliniky Pardubické krajské nemocnice, a.s. panu *doc. MUDr. Jiřímu Šillerovi, Ph.D.*, za vytvoření podmínek pro vznik této práce a cenné rady při její realizaci.

Stejně tak děkuji panu *MUDr. Pavlu Jandíkovi, Ph.D.*, z Chirurgické kliniky LF a FN v Hradci Králové, mému školiteli, za odbornou pomoc a vedení po celou dobu postgraduálního studia.

Neméně rád děkuji panu *prof. MUDr. Aleši Ryškovi, Ph.D.*, přednostovi Fingerlandova ústavu patologie LF a FN v Hradci Králové, mému školiteli specialistovi za vedení histopatologické analýzy souboru, za vedení při hodnocení preparátů sentinelových uzlin, za cenné rady a za poskytnutí histopatologických snímků.

Za statistické zpracování souboru a rady při hodnocení souborů děkuji panu *Mgr. Jiřímu Záhorovi, Ph.D.*, zástupci vedoucího Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Nemohu opomenout nedocenitelnou pomoc pana *prof. Charlese Coxe, M.D., Ph.D.*, z Moffittova onkologického ústavu v Tampě na Floridě v USA za výuku metodiky sentinelové biopsie.

Panu *prof. Vojtěchu Boškovi, M.D.* zástupci přednosta oddělení anesteziologie z Moffittova onkologického ústavu v Tampě na Floridě v USA, děkuji touto cestou za podporu při vzniku práce a korekturu anglické části textu.

Dále děkuji panu *prim. MUDr. Jiřímu Gatěkovi, Ph.D.*, přednostovi Chirurgického oddělení nemocnice Atlas Zlín., panu *prof. MUDr. Vladislavu Třeškovi, CSc.*, přednostovi Chirurgické kliniky v Plzni, panu *doc. MUDr. Janu Dostálíkovi, CSc.* z Chirurgické kliniky v Ostravě za umožnění vzniku české multicentrické studie sentinelových uzlin.

Za lingvistickou korekturu z hlediska českého jazyka děkuji panu *doc. PhDr. Karlu Komárkovi, Ph.D.*, z Katedry bohemistiky na Filozofické fakultě Univerzity Palackého v Olomouci.

# Obsah

<b>1. Úvod</b> .....	8
<b>2. Základní údaje o tumorech prsu</b> .....	10
2.1. Histologická klasifikace tumorů prsu .....	11
2.2. Klasifikace karcinomu prsu dle American Joint Committee on Cancer .....	13
2.3. Stadium karcinomu prsu (TNM klasifikace karcinomu prsu) .....	16
2.4. Klasifikace metastáz v uzlinách dle American Joint Committee on Cancer .....	17
<b>3. Současný stav problematiky sentinelové uzliny</b> .....	18
3.1. Anatomie lymfatického systému .....	19
3.2. Historie a význam axilárního stagingu .....	19
3.3. Definice a význam sentinelové uzliny .....	22
3.4. Historie a vývoj detekce sentinelové uzliny .....	22
3.5. Metoda barevného mapování .....	23
3.6. Radionavigační metoda .....	24
3.7. Lymfoscintigrafie .....	26
3.8. Sentinelová uzlina v povodí a. mammaria interna .....	28
3.9. Hodnocení efektivity sentinelové biopsie .....	29
3.10. Porovnání komplikací po disekci axily a sentinelové biopsii .....	30
<b>4. Soubor I Histopatologická analýza souboru</b> .....	34
4.1. Úvod .....	35
4.2. Cíle .....	35
4.3. Materiál a metodika.....	36
4.4. Výsledky .....	37
4.5. Diskuse .....	48
4.6. Závěr.....	52

<b>5. Soubor II Klinická studie</b> .....	54
5.1. Úvod .....	55
5.2. Cíle .....	56
5.3. Materiál a metodika.....	56
5.4. Výsledky.....	57
5.5. Diskuse .....	77
5.6. Závěr.....	88
<b>6. Závěry disertační práce</b> .....	90
<b>7. Summary</b> .....	93
<b>8. Literatura</b> .....	103
<b>9. Příloha</b> .....	116

## **Seznam zkratk:**

<b>AJCC</b>	<b>American Joint Committee on Cancer</b>
<b>CK</b>	<b>Cytokeratin</b>
<b>DCIS</b>	<b>Duktální karcinom in situ</b>
<b>DIC</b>	<b>Duktální invazivní karcinom</b>
<b>HE</b>	<b>Hematoxylin eosin</b>
<b>HSA</b>	<b>Humánní serum albumin</b>
<b>IHC</b>	<b>Imunohistochemie</b>
<b>ITC</b>	<b>Izolované nádorové buňky</b>
<b>LIC</b>	<b>Lobulární invazivní karcinom</b>
<b>LCIS</b>	<b>Lobulární karcinom in situ</b>
<b>MEIC</b>	<b>Medulární invazivní karcinom</b>
<b>MUIC</b>	<b>Mucinozní invazivní karcinom</b>
<b>NSU</b>	<b>Nonsentinelová uzlina</b>
<b>PIC</b>	<b>Papilární invazivní karcinom</b>
<b>SČP</b>	<b>Společnost českých patologů</b>
<b>SU</b>	<b>Sentinelová uzlina</b>
<b>Tc</b>	<b>Technecium</b>
<b>WHO</b>	<b>Světová zdravotnická organizace</b>



## **1. Úvod**

Karcinom prsu je nejčastějším maligním onemocněním u žen. V roce 2005 bylo v České republice diagnostikováno 5.533 nových nádorů. Incidence tedy byla 105,4 nádorů na 100 tisíc obyvatel. Prevalence byla v témže roce 49.539, což je 944 pacientek na 100 tisíc žen. Česká republika zaujímá ve srovnání s ostatními zeměmi světa, co se incidence týče, 23. místo, v Evropě pak 17. místo. Karcinom prsu je také nejčastější příčinou úmrtí u žen. Ročně na něj přibližně umírá 1950 žen, mortalita je tedy 37 ze 100 tisíc. Celkově jsou pak nádory prsu příčinou úmrtí ve 3,6 %. Nejčastěji jsou postiženy ženy ve věku 55-59 let [1].

Nejdůležitějším opatřením v boji s nádorovým onemocněním prsu je zavedení mamografického screeningu. Díky zavádění mamografického screeningu do diagnostiky karcinomu prsu jsou diagnostikovány stále častěji časné formy karcinomu prsu. V roce 2005 bylo první nádorové stadium v České republice diagnostikováno ve 37,4%. Diagnostika časných forem nádorů dává prostor pro rozvoj metody detekce sentinelové uzliny. Detailní zpracování pouze konkrétních uzlin vede k přesnějšímu stanovení stagingu. Axilární staging je nejdůležitějším prognostickým faktorem přežití žen s karcinomem prsu. Jeho správné stanovení ovlivňuje následnou léčbu pacientky a zvyšuje její šance na přežití.

## **2. Základní údaje o tumorech prsu**

## 2.1. Histologická klasifikace tumorů prsu

Tumory prsu dělíme na primární a sekundární (metastázy). Primární tumory pak podle biologického chování na benigní a maligní a dle histogeneze na epiteliální, myoepiteliální, mezenchymální, fibroepiteliální (s epiteliální i mezenchymální složkou), lymfomy a tumory bradavky. Karcinomy lze obecně ještě dělit na invazivní a neinvazivní (in situ léze). In situ léze mají dobře zachovaný lem myoepitelí, mají lepší prognózu než invazivní léze, mohou však progredovat do invazivního tumoru. Většinu invazivních tumorů tvoří ductální karcinom (70% invazivních karcinomů), druhým nejčastějším karcinomem je lobulární karcinom (5-15%).

Klasifikace epiteliálních tumorů dle Světové zdravotnické organizace je uvedena v tabulce 1.

### Tabulka 1 WHO klasifikace epiteliálních tumorů prsu

Invazivní ductální karcinom blíže nespecifikovaný  
Karcinom smíšený  
Pleomorfní karcinom  
Karcinom s osteoklastickými obrovskými buňkami  
Karcinom s rysy choriokarcinomu  
Karcinom s rysy melanomu  
Invazivní lobulární karcinom  
Tubulární karcinom  
Invazivní kribriformní karcinom  
Medulární karcinom  
Mucinozní karcinom a další tumory s mucinem  
Mucinozní karcinom  
Cystadenokarcinom a mucinozní karcinom z kolumnárních buněk  
Karcinom z buněk tvaru pečetního prstenu  
Neuroendokrinní tumory  
Solidní neuroendokrinní karcinom

Atypický karcinoid  
 Malobuněčný karcinom  
 Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom  
 Invazivní papilární karcinom  
 Invazivní mikropapilární karcinom  
 Apokrinní karcinom  
 Metaplastické karcinomy  
 Čistě epiteliální karcinomy
 

- Dlaždicobuněčný karcinom
- Adenokarcinom s vřetenobuněčnou metaplazií
- Adenoskvamozní karcinom
- Mukoepidermoidní karcinom

 Smíšené epiteliálně mezenchymální metaplastické karcinomy  
 Lipid rich karcinom  
 Sekretorický karcinom  
 Adenoidně cystický karcinom  
 Acinocelulární karcinom  
 Světlobuněčný (glykogen rich karcinom)  
 Sebaceózní karcinom  
 Inflamatorní karcinom  
 Lobulární neoplazie  
 Lobulární karcinom in situ

**Stupeň diferenciacie (grading) karcinomů prsu**

dobře diferencovaný karcinom .....grade 1  
 středně diferencovaný karcinom.....grade 2  
 špatně diferencovaný karcinom.....grade 3  
 nediferencovaný karcinom.....grade 4

## 2.2. Klasifikace karcinomu prsu dle American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM systém zahrnuje 4 druhy klasifikací: klinickou, patologickou, klasifikaci pro recidivu a pitevní klasifikaci.

**Klinická klasifikace (cTNM)** je založena pouze na výsledcích získaných před iniciální léčbou primárního nádoru: klinickém vyšetření, zobrazovacích metodách (mamografie, ultrazvuk, event. magnetická rezonance), na bioptickém vyšetření z prsu nebo jiných tkání, které slouží ke stanovení diagnózy karcinomu prsu.

**Patologická klasifikace (pTNM)** je užívána ke zhodnocení prognózy a k doporučení pro adjuvantní léčbu. Zahrnuje výsledky klinického stagingu společně s výsledky získanými na základě operace a výsledky detailního patologického vyšetření primárního tumoru, lymfatických uzlin a vzdálených metastáz (pokud jsou přítomny).

**Klasifikace recidivujícího tumoru (rTNM)** je užívána pro léčbu recidivy nádoru, po disease-free intervalu a zahrnuje všechny informace, které jsou k dispozici.

**Pitevní klasifikace (aTNM)** je užívána u nádorů diagnostikovaných až po smrti pacienta, když nádor nebyl nalezen před smrtí.

K upřesnění jednotlivých typů TNM klasifikace se tedy užívá označení jako např. cTNM nebo pTNM klasifikace, včetně doplňujících označení. Označení "**m**" znamená mnohočetný tumor. Označení "**y**" je užíváno ke stanovení TNM klasifikace během léčby nebo po iniciální multimodální léčbě (neoadjuvantní chemoterapii, aktinoterapii, či obojím). Potom tedy ycTNM nebo ypTNM ukazuje spíše na aktuální rozsah nádoru, nežli na velikost nádoru před iniciální neoadjuvantní léčbou. TNM klasifikace je uvedena v tabulce 2. Stadia karcinomu prsu dle WHO jsou uvedena v tabulce 3.

Tabulka 2 **TNM klasifikace**

T	Primární tumor
TX	Primární tumor nemůže být zjištěn
T0	Bez primárního tumoru
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor velikosti $\leq 2$ cm v největším rozměru
T1mic	Mikroinvaze $\leq 0,1$ cm v největším rozměru
T1a	Tumor velikosti $>0,1$ cm a $\leq 0,5$ cm v největším rozměru
T1b	Tumor velikosti $>0,5$ cm a $\leq 1$ cm v největším rozměru
T1c	Tumor velikosti $>1$ cm a $\leq 2$ cm v největším rozměru
T2	Tumor velikosti $>2$ cm a $\leq 5$ cm v největším rozměru
T3	Tumor velikosti $>5$ cm v největším rozměru
T4	Tumor jakékoliv velikosti s invazí do hrudní stěny nebo do kůže
T4a	Invaze do hrudní stěny
T4b	Edem (včetně peau d'orange) nebo ulcerace kůže prsu, nebo satelitní noduly
T4c	T4a a současně T4b
T4d	Inflamatorní karcinom
NX	Regionální lymfatické uzliny nemohou být zhodnoceny
N0	Bez postižení regionálních lymfatických uzlin
N1	Metastázy v nefixovaných ipsilaterálních axilárních lymfatických uzlinách
N2	Metastázy ve fixovaných ipsilaterálních axilárních lymfatických uzlinách či v paketech uzlin, nebo klinicky pozitivní metastázy ve stejnostranných uzlinách podél a. mammae internae bez klinicky jasně postižení axilárních uzlin
N2a	Metastázy ve fixovaných ipsilaterálních axilárních lymfatických uzlinách či v paketech uzlin
N2b	Klinicky pozitivní metastázy ve stejnostranných lymfatických uzlinách podél a. mammae internae bez klinicky jasně postižení axilárních uzlin
N3	Metastázy v ipsilaterálních infraklavikulárních mízních uzlinách, nebo klinicky pozitivní metastázy v ipsilaterálních uzlinách podél a. mammae internae a klinicky pozitivní metastázy v axilárních lymfatických uzlinách, nebo metastázy v ipsilaterálních supraklavikulárních lymfatických uzlinách s nebo bez postižení axilárních lymfatických uzlin nebo lymfatických uzlin v povodí a. mammae internae
N3a	Metastázy v ipsilaterálních infraklavikulárních lymfatických uzlinách a v axilárních lymfatických uzlinách
N3b	Metastázy v ipsilaterálních lymfatických uzlinách podél a. mammae internae a v axilárních lymfatických uzlinách
N3c	Metastázy v ipsilaterálních supraklavikulárních lymfatických uzlinách
pNX	Regionální uzliny nemohou být zhodnoceny
pN0	Bez postižení regionálních lymfatických uzlin
pN0(i-)	Bez postižení regionálních lymfatických uzlin, negativní histologicky i imunohistochemicky

pN0(i+)	Izolované tumorozní buňky identifikované histologicky či imunohistochemicky, velikosti pod 0,2 mm <sup>3</sup>
pN0(mol-)	Bez postižení regionálních uzlin pomocí histologického vyšetření, negativní molekulární nález RT-PCR
pN0(mol+)	Bez postižení regionálních uzlin, pozitivní molekulární nález RT-PCR
pN1	Metastázy v 1-3 lymfatických uzlinách a/nebo metastázy v lymfatických uzlinách podél a. mammaria interna mikroskopicky detekované, ale nikoliv klinicky pozitivní
pN1mi	Mikrometastázy (>0,2 mm)
pN1a	Metastázy v 1-3 lymfatických uzlinách
pN1b	Metastázy v uzlinách podél a. mammaria interna detekované mikroskopicky, ale nikoliv klinicky pozitivní
pN1c	Metastázy v 1-3 lymfatických uzlinách a metastázy v lymfatických uzlinách podél a. mammaria interna mikroskopicky detekované, ale nikoliv klinicky pozitivní
pN2	Metastázy ve 4-9 axilárních lymfatických uzlinách nebo v klinicky pozitivních uzlinách podél a. mammaria interna bez postižení axilárních uzlin
pN3	Metastázy v 10 či více axilárních lymfatických uzlinách nebo infraklavikulárních lymfatických uzlinách, nebo klinicky pozitivní ipsilaterální uzliny podél a. mammaria interna za přítomnosti jedné nebo více pozitivních axilárních uzlin, nebo více než 3 pozitivní axilární lymfatické uzliny s klinicky negativními, ale mikroskopicky detekovanými metastázami v uzlinách podél a. mammaria interna, nebo v ipsilaterálních supraklavikulárních mízních uzlinách
pN3a	Metastázy v 10 či více axilárních lymfatických uzlinách (alespoň jedno nádorové ložisko >2.0 mm) nebo metastázy v infraklavikulárních lymfatických uzlinách
pN3b	Klinicky pozitivní ipsilaterální uzliny podél a. mammaria interna za přítomnosti jedné nebo více pozitivních axilárních uzlin; nebo více než 3 pozitivní axilární lymfatické uzliny s klinicky negativními, ale mikroskopicky pozitivními metastázami v uzlinách podél a. mammaria interna
pN3c	Metastázy v ipsilaterálních supraklavikulárních lymfatických uzlinách
MX	Vzdálené metastázy nemohou být zhodnoceny
MO	Bez známek vzdálených metastáz
M1	Je přítomna jedna či více vzdálených metastáz



### 2.3. Stadia karcinomu prsu dle WHO

Tabulka 3 Stadia karcinomu prsu dle WHO

<b>Stadium 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stadium I</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stadium IIA</b>	<b>T0</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T1</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stadium II B</b>	<b>T2</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stadium IIIA</b>	<b>T0</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T1</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N1, N2</b>	<b>M0</b>
<b>Stadium IIIB</b>	<b>T4</b>	<b>N0, N1, N2</b>	<b>M0</b>
<b>Stadium IIIC</b>	<b>jakékoliv T</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
<b>Stadium IV</b>	<b>jakékoliv T</b>	<b>jakékoliv N</b>	<b>M1</b>

## **2.4. Klasifikace metastáz v uzlinách dle American Joint Committee on Cancer (AJCC)**

**1. Izolované nádorové buňky či submikrometastázy** jsou definovány jako jednotlivé buňky či shluky buněk, které nepřesahují 0,2 mm. Všechny tyto léze, ať již detekované za pomoci hematoxylinu-eosinu či imunohistochemického vyšetření či obou metod, jsou klasifikovány jako **pN0 (i+)**. Klasifikace pN0 (i-) je užitá, jestliže ani jednou z výše uvedených metod nejsou nádorové buňky detekovány (viz obr. 1).

**2. Mikrometastázy** jsou definovány jako ložiska tumoru větší nežli 0,2 mm, ale ne větší než 2 mm v největším rozměru. Mikrometastázy jsou označeny jako **pN1mi** (viz obr. 2).

**3. Makrometastázy** jsou metastázy velikosti nad 2 mm. Jsou označeny jako **pN1** (viz obr. 3).

### **3. Současný stav problematiky stanovení axilárního stagingu**

### 3.1. Anatomie lymfatického systému prsu

Díky společnému embryonálnímu základu v ektodermu jsou prsní žláza a kůže, která ji překrývá, považovány za jednu biologickou jednotku s dominantní lymfatickou drenáží do stejnostranných axilárních uzlin.

Lymfa z kůže pokrývající prs je drénována do *subkutánního lymfatického plexu* lokalizovaného mezi kůží a povrchovou fascií.

Kolem každého lobulu prsní žlázy je tzv. *periduktální plexus*, který se vlévá do *Sappeyova subareolárního plexu*, který je součástí subkutánního plexu. V oblasti subkutánního plexu se tedy spojuje lymfatická drenáž kůže a vlastní prsní žlázy. Odtud je lymfa drénována do přední skupiny axilárních uzlin nebo do pektorální skupiny axilárních uzlin. Menší část lymfy (dominantně z hlubších částí prsu) je drénována do uzlin podél a. mammaria interna. Je nutno dodat, že mediální část prsu je drénována také do uzlin podél a. mammaria interna a lymfatického systému druhého prsu, horní část prsu je pak drénována do apikálních axilárních uzlin a hlubokých krčních uzlin. Dolní část prsu je drénována do lymfatického systému stěny břišní.

### 3.2. Historie a význam axilárního stagingu a disekce axily

V 18. století německý chirurg Heister jako první navrhnul disekci axily jako součást léčby karcinomu prsu [2]. V roce 1875 von Volkman zaznamenal komunikaci lymfatických cév prsu s axilárními uzlinami [3]. V roce 1867 Moore z Middlesex Hospital v Londýně navrhoval jako metodu léčby karcinomu prsu kompletní odstranění prsu a postižených uzlin v axile [4]. Banks v roce 1882 podporuje Moorův názor, že v případě nádoru prsu by měly být odstraněny axilární uzliny, i když se nezdají klinicky postižené [5]. V roce 1891 Halsted popsal teorii centrifugálního šíření karcinomu prsu, nicméně přeceňoval význam lymfatického šíření nádoru, což vedlo k radikálním operacím při léčbě karcinomu prsu. Halsted udával lokální a regionální recidivu po svých výkonech 6 %, respektive 16 % [6]. V roce 1948 Patey a Dyson popsali méně mutilující přístup v léčbě karcinomu prsu, tzv. modifikovanou radikální mastektomii, kdy byl zachován m. pectoralis major, byl kompletně odstraněn prs, ale rozsah axilární disekce zůstal stejný [7].

Axilární staging je nejdůležitějším prognostickým faktorem přežití žen s karcinomem prsu. Přesnost stagingu u axilární disekce závisí na množství odstraněných uzlin, identifikaci těchto uzlin ve vzorku tkáně a histopatologickém zhodnocení uzliny.

Při axilární disekci, která zahrnuje pouze I. etáž axilárních uzlin (skupinu uzlin laterálně od m. pectoralis minor), je udávaná chyba ve stanovení stagingu v 10-12%. Při axilární disekci v rozsahu I. a II. etáže je chybné stanovení stagingu udáváno v 2-3%. Při axilární disekci I.-III. etáže je správné stanovení stagingu ve 100%. Blind sampling, neboli odstranění zvětšených či podezřelých uzlin v axile, vede k chybnému stanovení stagingu ve 14%-45% [8]. Z výše uvedených možností byla disekce axily v rozsahu I-II. etáže s ohledem na přesnost stanovení stagingu, výskytu recidivy v axile a množství komplikací doporučována na základě společného prohlášení National Cancer Institute jako metoda volby.

Jestliže není pochyb o významu disekce axily při stanovení stagingu, zůstává stále kontroverzní otázka vlivu disekce axily na přežití pacientek s karcinomem prsu.

Podle National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP B-04) a následného follow-up nemá disekce axily vliv na přežití pacientek s karcinomem prsu [9]. Naproti tomu Cabanes, Orr a Bland [10,11,12] prokazují benefit provedení disekce axily na přežití žen s karcinomem prsu.

Cabanes provedl prospektivní studii čítající 658 pacientek. Pacientky sledoval 72 měsíců. Ve studii porovnal pacientky s karcinomem prsu s palpačně negativním nálezem v axile, které podstoupily prs zachovávající výkon a dále buďto samotnou disekci axily či iradiaci axily. Byl prokázán 4% benefit přežití u pacientek, které měly provedenu disekci axily. Tento fakt může být dán použitím adjuvantní chemoterapie u pacientek u nichž byly uzliny po disekci axily pozitivní, neboť pacientky, které disekci axily nepodstoupily, nebyly léčeny adjuvantní chemoterapií [10].

Orrova metaanalýza čítala šest studií s 2936 pacientkami postiženými časným karcinomem prsu. Délka sledování byla 60-120 měsíců. Studie měla dvě ramena. V prvním rameni byly pacientky, které měly provedenu disekci axily, a ve druhém rameni byly pacientky, které podstoupily iradiaci axily či byly pouze sledovány. V obou ramenech nebyla pacientkám podána adjuvantní chemoterapie. Orr prokázal 5% rozdíl přežití ve prospěch pacientek s axilární disekcí [11].

Dále je nutno zmínit největší Blandovu metaanalýzu 70 tisíc pacientek s karcinomem prsu, které byly sledovány 120 měsíců. V této studii byly porovnány pacientky s disekcí axily a bez disekce axily ve 3 větvích. V první větvi nebyla podána žádná adjuvantní léčba, ve druhé větvi následovala pouze radioterapie a ve třetí větvi následovala radioterapie a chemoterapie. Byl prokázán vždy benefit disekce axily na přežití. V první větvi je udáváno zvýšení přežití po provedené disekci axily o 20%, ve druhé větvi je udáváno zvýšení přežití po disekci axily o 10% a ve třetí větvi je udáváno zvýšení přežití po disekci axily dokonce 30 % [12].

Revolučním zásahem do léčby karcinomu prsu bylo zavedení mamografického screeningu. Díky tomu se zvýšil záchyt časných forem karcinomu prsu. Karcinom prsu velikosti do 1 cm má postiženy lymfatické uzliny ve 20-30%. Včasná diagnostika karcinomu prsu vedla tedy k zvýšení počtu pacientek s nepostiženými uzlinami v axile. Tento fakt dal v 90. letech 20. století předpoklad k možnosti uplatnění nové metody stanovení axilárního stagingu karcinomu prsu, která komplikace s disekcí axily nejen eliminuje, ale i zpřesňuje stanovení axilárního stagingu. Tato metoda byla nazvána metodou **sentinelové biopsie**.

### 3.3. Definice a význam sentinelové uzliny

**Sentinelová uzlina je obecně definována jako první spádová uzlina v lymfatickém povodí tumoru** (viz obr. 4). Koncept sentinelové uzliny vychází z podloženého faktu, že lymfatický tok z prsu do axily je uniformní z první do třetí Bergovy etáže (první etáž laterálně od m. pectoralis minor, druhá etáž pod m. pectoralis minor a třetí etáž mediálně od m. pectoralis minor) a „skip metastázy jsou řídké“ [13,14,15].

Detekce se provádí pomocí metody barevného mapování, radionavigační metody nebo kombinací obou metod.

Během operační detekce je sentinelová uzlina definována jako **uzlina akumulující modré barvivo a/nebo jako uzlina akumulující radiofarmakum** [16].

Pokud je sentinelová uzlina detekována pouze metodou barevného mapování, je detekována pouze v 75 % případů. Pokud je detekována pouze radionavigační metodou, je detekována v 90 % případů. Kombinací obou technik je detekována v 95 % případů.

**Pokud je sentinelová uzlina po barvení hematoxylinem eosinem a po imunohistochemickém zhodnocení negativní, není nutné provádět disekci axily.** Tato skutečnost nastává v 75 % případů. **Pokud je uzlina pozitivní, je nutné provést disekci axily v rozsahu I-II. etáže.**

**Pokud sentinelová uzlina není nalezena, je nutné také provést disekci axily.** Předpokládá se, že lymfatika jsou obturována tumorozními buňkami a barvivo či radiofarmakum do uzliny neproniklo a uzlina se tedy nezobrazila.

### 3.4. Historie a vývoj detekce sentinelové uzliny

Stanovení positivity či negativity spádových uzlin nádoru je součástí stanovení stagingu.

V roce 1907 Jamieson a Dobson popsali význam šíření nádorových buněk do tzv. primární žlázy. Termín sentinelová uzlina byl poprvé použit v roce 1960 Gouldem, který ji definoval jako první lymfatickou uzlinu drénující karcinom příštítného tělíska.

Klasické lymfatické mapování bylo poprvé použito Cabanasem v roce 1977 v jeho studii týkající se karcinomu penisu. Cabanas pomocí modrého barviva detekoval uzliny u karcinomu penisu [17]. Udával pětileté přežití v 90% u pacientů, u nichž byla sentinelová

uzlina negativní, dále 70% přežití u pacientů s pozitivní sentinelovou uzlinou a 50% přežití pacientů s pozitivní sentinelovou uzlinou a další pozitivní uzlinou v třísle. Domníval se tehdy, že pokud je sentinelová uzlina negativní, není nutná žádná další chirurgická léčba. Chybně však předpokládal, že sentinelová uzlina je lokalizována stále v jednom a téže místě.

Morton jako první užil koncept sentinelové uzliny u maligního melanomu, když používal intradermální aplikaci isosulfanového modrého barviva k detekci spádových uzlin tohoto kožního nádoru [18]. Později použil Giuliano metodu barevného mapování u karcinomu prsu [19]. Krag k detekci sentinelové uzliny u karcinomu prsu rozvinul radionavigační metodu pomocí Tc 99 sulfur radiocolloidu [20]. Albertini a Cox použili při detekci sentinelových uzlin u karcinomu prsu kombinaci metody barevného mapování a radionavigační metody [21].

V České republice rozvinuli metodu sentinelové biopsie Gatěk [22,23,24] a Fait [25,26,27].

### **3.5. Metoda barevného mapování**

Principem této metody je detekce barevně označených mízních uzlin. Po uvedení pacienta do celkové anestezie je dezinfikováno a zarouškováno operační pole. Poté se aplikuje modré barvivo. Peritumorálně či intradermálně nad nádor se injekčně aplikují 2 ml Bleu patenté v Evropě či 5 ml Lymfazurinu ve Spojených státech. Při aplikaci je vhodné prs elevovat tak, aby se barvivo nedostalo subfasciálně mimo prs. V případě, že pacient již podstoupil předchozí excizionální biopsii, je nutné se vyvarovat aplikace modrého barviva do kavity po předchozí operaci. V případě, že je karcinom lokalizován v horním zevním kvadrantu, je vhodnější aplikovat menší objem barviva, aby se nadměrným množstvím modrého barviva neznehlednila axila.

Po aplikaci barviva následuje manuální masáž prsu. Délka manuální masáže závisí na lokalizaci léze. U lézí lokalizovaných v horním zevním kvadrantu by masáž neměla být kratší než 3 minuty. Zato u lézí lokalizovaných v dolním vnitřním kvadrantu by měla být masáž prováděna alespoň 7 minut. V dalších lokalizacích postačí 5minutová masáž.

Během masáže modré barvivo doteče lymfatiky do lymfatických uzlin, které obarví (viz obr. 5 a 6).



Většina (94%) sentinelových uzlin je lokalizována v 5 cm okruhu, jehož středem je apex axilární hranice ochlupení. Zbýlých 6% je nejčastěji ve II. Bergově etáži. Ve výše uvedeném 5 cm okruhu je doporučováno vést incizi. Optimální je provést incizi cca 1 cm pod hranicí ochlupení v axile.

Preparace je vedena směrem kolmým ke stěně hrudní. Vnitřní orientační body k detekci setinelové uzliny jsou v. thoracica lateralis a laterální větev interkostobrachiálního nervu. Tyto anatomické struktury jsou lokalizovány pod klavipektorální fascií. V. thoracica lateralis vede směrem k axilárnímu výběžku prsu. Tuto žílu kříží laterální větev III. interkostobrachiálního nervu. V trojúhelníku definovaném v. thoracica lateralis, m. pectoralis major a laterální větví třetího interkostálního nervu je maximum sentinelových uzlin (viz obr. 7).

Vizualizace lymfatických kanálů vyžaduje dobrý přístup a bezkrevné pole, proto je nutno pečlivě stavět krvácení. Modře zbarvená lymfatika či modrá barva uzliny navedou operátora k sentinelové uzlině.

Během preparace je nutné se vyvarovat přerušování lymfatik, aby nedošlo ke znečištění operačního pole modrou barvou. Proto je vhodné lymfatika před protětím ligovat či klipovat. Vlastní exstirpaci uzliny je vhodné provést elektrokauterem či exstirpovat po skeletizaci peány, aby se předešlo krvácení z přírodních cév. Po exstirpaci je nutné uzlinu zbavit okolního tuku, aby patologie mohla být lépe zpracována.

### 3.6. Radionavigační metoda

Podstatou radionavigační metody je detekce tzv. „**horké uzliny**“, tedy uzliny akumulující radiofarmakum. Základem pro radionavigační metodu je aplikace radiofarmaka Technecia 99 (Tc 99), které se aplikuje během předoperační lymfoscintigrafie.

Aplikaci radiofarmaka lze provést stejně jako v případě metody barevného mapování buďto *peritumorálně* či *intradermálně*.

*Intratumorální aplikace* se nedoporučuje proto, že během růstu nádoru dochází k poškození lymfatik a následně nedostatečnému transportu radiofarmaka, ale i barviva do sentinelových uzlin.

Veronessi mikrokoloidální albumin značený Tc 99 aplikuje subdermálně nad nádor, a to maximálně 24 hodin před operací [28]. Podobně Cody podává Tc 99 intradermálně nad

nádor [29]. Naproti tomu Cox a Krag aplikují Tc 99 peritumorozně [16,20]. Autoři se však shodují, že s ohledem na výše popsanou anatomii lymfatického systému prsu a kůže není zásadní rozdíl mezi jednotlivými druhy aplikace.

Při *peritumorozní aplikaci* lze provést sentinelovou biopsii či lymfoscintigrafii za 2-4 hodiny, protože transport z periduktálních plexů, přes Sappeyův plexus do subdermálního plexu, je delší než při *intradermální aplikaci*, kdy lze provést sentinelovou biopsii či lymfoscintigrafii již za 30 minut. Je to dáno kratší lymfatickou cestou k subdermálnímu plexu a následně do spádových uzlin po intradermální aplikaci.

Při peritumorozní aplikaci se injikuje radikoofarmakum do 4-6 míst cca 2 mm vzdálených od tumoru. Do každého místa se aplikuje 7-18 MBq Tc 99. Při intradermální aplikaci se nad tumor aplikuje jednorázově 10-20 MBq Tc 99.

Vzhledem k větší hloubce podání Tc 99 u intraparenchymatozní aplikace jsou zachyceny až ve 20 % sentinelové uzliny v povodí a. mammaria interna.

V případě, že se provádí aplikace Tc 99 následně po excizionální biopsii či lumpektomii, je nutné sonograficky zkontrolovat, zda v ráně není reziduální serom či kavita. Případná aplikace Tc 99 do seromu či kavity brání vstřebávání do lymfatik a způsobuje tzv. **“knotový efekt“**, tedy stav, kdy většina radiokoloidu migruje směrem na povrch kůže. Knotový efekt nejen že snižuje dávku nutnou k zobrazení uzlin, ale působí i kontaminaci kožního povrchu radiofarmakem, což je zavádějící pro chirurga při vlastní detekci sentinelové uzliny.

Během radionavigační metody se chirurg orientuje podle zvukového signálu radionavigační sondy. Gamasonda vydává při zachycení radiofarmaka zvukový signál. Intenzita zvukového signálu se zvyšuje souběžně s akumulací radiofarmaka. Manipulací se sondou se vyhledávají místa s nejvyšší akumulací radiofarmaka, tedy místa vydávající nejsilnější zvuk. Uzlina se po detekci extirpuje stejným způsobem jako při metodě barevného mapování (viz obr. 8).

Definice pro „horkou“- tedy radiofarmakum akumulující sentinelovou uzlinu je dána pravidlem deseti procent [16]. Toto pravidlo udává, že každou uzlinu, která má in vivo větší radioaktivitu než 10% radioaktivity uzliny s maximální radioaktivitou měřené ex vivo, je nutno považovat za sentinelovou. Dále je za „horkou uzlinu“ považována uzlina, jejíž in situ aktivita je 3x větší než aktivita axily.

Během vlastní detekce sentinelové uzliny pomocí gamasondy je nutno se vyvarovat tzv. **„shine through“** efektu. Tento efekt spočívá v tom, že pokud je sonda nasměrována k místu původní peritumorozní či intradermální aplikace radiofarmaka, detekuje toto původně

aplikované radiofarmakum a následně vysílá zvukový signál stejný jako při nálezů sentinelové uzliny. Tomuto efektu je nutno se vyhnout správným nasměrováním sondy tak, aby její konec směřoval od místa původní aplikace a tímto se eliminovalo falešné ovlivnění sondy radioaktivitou vyzařující z tohoto místa.

### 3.7. Lymfoscintigrafie

Lymfoscintigrafie je součástí procesu detekce sentinelové uzliny. Je prováděna předoperačně, v rámci procesu aplikace radiofarmaka. Ukazuje chirurgovi lymfatické povodí tumoru a místo sentinelových uzlin. Podle Pijperse a Mariani tím snižuje operační čas, nutnost disekce axily a pravděpodobnost pozdější morbidity. Dále upozorní chirurga na potencionální přítomnost sentinelových uzlin podél a. mammaria interna [30,31]. Naproti tomu McMasters se staví k významu lymfoscintigrafie rezervovaně [32] a nedomnívá se, že by předoperační lymfoscintigrafie zvyšovala záchyt sentinelových uzlin. Z vlastní zkušenosti víme, že předoperační lymfoscintigrafie je dobrým vodítkem při detekci sentinelové uzliny, i když zobrazení lokalizace axilárních uzlin je na scintigrafických snímcích pouze orientační. Počet sentinelových uzlin a přítomnost sentinelových uzlin v povodí a. mammaria interna však s předoperační lymfoscintografií korespondují.

Pro lymfoscintigrafii je zásadní správný výběr radiofarmaka. **Radiofarmakum** je **radionuklid** navázaný na **nosič**. Lymfoscintigrafie je obvykle prováděna za použití **Technecia 99**, které je ideální radionuklid pro zobrazení uzlin. Technecium vydává nízké záření, které je neškodné vůči pacientům a personálu. Jedná se pouze o **gama zářič**, na rozdíl od radioaktivního iodu I 131, který je beta zářič. Technecium má navíc krátký poločas rozpadu, přibližně 6 hodin. Tento fakt opět snižuje ozáření pacienta a personálu a navíc v případě nutnosti je možné provést aplikaci Technecia v krátké době za sebou.

Ve většině evropských zemí se užívá jako nosič pro radionuklid **Humánní serum albumin (HSA)**. Jeho výhodou je uniformní velikost částic, které se pohybují mezi 4 a 100 nm, 95% částic je menších nežli 80 nm. Ve vazbě na Technecium 99 je výsledné radiofarmakum, tzv. **Technecium značený nanokoloid, 99mTc- nanokoloid**, stabilní nejen při pokojové teplotě, ale i in vivo a in vitro.

Další radiofarmakum, **Technecium antimoni trisulfid koloid, 99m Tc-antimonitrisulfid**, je používáno v Austrálii. Má velikost částic od 3 do 30 nm, které dobře procházejí lymfatiky.

Třetím často používaným radiofarmakem je **Technecium sulfur koloid, 99m Tc sulfur koloid**. Je filtrováno tak, aby velikost částic byla 20 nm. V této velikosti ideálně prochází lymfatiky a vychytává se v mízní uzlině. Je používáno ve Spojených státech.

Při aplikaci technecia je užíván buďto jednodenní nebo dvoudenní protokol.

**Při jednodenním protokolu** je radiofarmakum aplikováno v den operace. Jednodenní protokol je náročnější na organizaci aplikace radiofarmaka, provedení lymfoscintigrafie a včasného transportu pacienta na operační sál.

**Při dvoudenním protokolu** je radiofarmakum aplikováno den před operací a následující den je pacient operován. Dvoudenní protokol eliminuje organizační nevýhodu jednodenního protokolu. Proto je mnohými experty jako např. Yeungem, Veronessim či Pipjersem doporučován právě dvoudenní protokol [33,34,35]. Yeung a Cody při porovnávání obou protokolů udávají stejnou úspěšnost v chirurgické detekci sentinelové uzliny, udávají stejný počet detekovaných sentinelových uzlin a vyšší úspěšnost provedení lymfoscintigrafie u dvoudenního protokolu. Pokud se však jako nosiče Technecia používá částice s menší molekulou, prochází radiofarmakum po 15 hodinách do 2. - 3. echelonu lymfatických uzlin, což vede ke zvýšenému počtu „horkých uzlin“ [29,33].

Dvoudenní protokol navíc umožňuje provádět sentinelovou uzlinu i na pracovištích, kde není k dispozici oddělení nukleární medicíny.

Lymfoscintigrafie se provádí v poloze vleže. Paže je při vyšetření elevována nad hlavu a ruka umístěna pod hlavou, tak aby došlo k co nejvyššímu zpřístupnění axily a co nejlepšímu zobrazení uzlin.

### 3.8. Sentinelová uzlina v povodí a. mammaria interna

V roce 1898 Halsted identifikoval skupinu uzlin podél a. mammaria interna jako místo metastatického rozsevu karcinomu prsu. V roce 1960 referuje Cox a Burton o tom, že 10,7% uzlin v povodí a. mammaria interna je u karcinomu prsu pozitivních [36]. Veronessi udává, že uzlina v povodí a. mammaria interna je pozitivní ve 29,1%, pokud jsou pozitivní uzliny v axile, a dále že je pozitivní v 9,1%, pokud uzliny v axile nejsou pozitivní [37].

Dupont a Cox udávají záchyt parasternálních uzlin ve 36 z 1470 případů, tedy pouze ve 2,4%. Z těchto 36 pacientů mělo 5 (14%) pacientů pozitivní sentinelovou uzlinu. A dále 60% z pozitivních parasternálních uzlin mělo metastázy pouze v parasternální lokalizaci, nikoliv v axile [38]. K podobným výsledkům dochází i Intra, Chen a Coombs [39,40,41].

Na základě výše uváděné relativně vysoké pozitivitě parasternálních sentinelových uzlin je v případě zmapování těchto uzlin jednoznačně doporučována jejich disekce [39,40,41].

Léčba metastaticky postižených lymfatických uzlin spočívá v disekci viditelných ipsilaterálních uzlin ve druhém, třetím a čtvrtém mezižebří společně s iradiací parasternálních oblastí. Pokud je sentinelová uzlina negativní, iradiace se neprovádí [42,43].

Iradiace jako samotná metoda léčby při zmapování parasternální sentinelové uzliny není vhodná z důvodů možnosti rozvoje postiradiační pneumonitidy a kardiálního selhávání.

Disekce parasternálních uzlin se provádí separací svalových vláken velkého pektorálního svalu a dále interkostálních svalů. Při metodě barevného mapování je velmi obtížné najít sentinelovou uzlinu v povodí a. mammaria interna. Naproti tomu má v tomto případě velkou výhodu radionavigační metoda, pomocí které lze snadno uzlinu identifikovat. Během preparace je nutné se vyvarovat otevření pleurálního prostoru. Výskyt pneumothoraxu při sentinelové biopsii parasternálních uzlin se udává v 8 % [38].

Disekce parasternálních uzlin nezlepší přežití žen s karcinomem prsu, ale přispěje k léčbě choroby [44], zejm. správnému stanovení stágingu.

### 3.9. Hodnocení efektivity sentinelové biopsie

Chirurg, který začíná provádět sentinelovou biopsii, by měl projít I. fází detekce sentinelové uzliny, tedy **fází přípravnou**. V této fázi by měl provést 30 sentinelových biopsií, které jsou následovány disekcí axily. Na základě těchto 30 operací by měla být stanovena úspěšnost detekce a falešná negativita [45].

K hodnocení efektivity sentinelové biopsie se tedy užívají dvě veličiny: jednak úspěšnost detekce sentinelové uzliny a jednak falešná negativita.

**Úspěšnost detekce** sentinelové uzliny je schopnost najít sentinelovou uzlinu. Matematicky je vyjádřena jako poměr součtu pacientů s pozitivní sentinelovou uzlinou a negativní sentinelovou uzlinou ku počtu všech pacientů ze souboru [46].

$$\text{Úspěšnost detekce} = \frac{\text{Počet pacientů s pozitivní SU} + \text{počet pacientů s negativní SU}}{\text{Počet všech pacientů v souboru}}$$

Podle American Society of Breast Surgeons by chirurg provádějící sentinelovou biopsii měl mít úspěšnost detekce sentinelové uzliny **85% a více** [47].

**Falešná negativita** je stav, kdy na základě sentinelové biopsie je pacient klasifikován jako N0, ve skutečnosti je však v disekátu axily nalezena pozitivní uzlina. Matematicky je tento stav vyjádřen poměrem počtu pacientů s falešnou negativitou ku součtu počtu falešně negativních pacientů a pacientů s pozitivní sentinelovou uzlinou [48]. Falešná negativita ve fázi I by neměla být vyšší než 5%. To znamená, že v prvních 30 případech by začínající chirurg neměl mít více než 1 falešně negativní případ [45,46].

$$\text{Falešná negativita} = \frac{\text{Počet pacientů s falešnou negativitou}}{\text{Počet pacientů s falešnou negativitou} + \text{Počet pacientů s pozit. SU}}$$

### 3.10. Porovnání komplikací po disekci axily a sentinelové biopsie

#### 1. Lymfedém

Lymfedém je nejčastěji publikovanou komplikací axilární disekce. Rozvine se v souvislosti s poraněním lymfatik při zákroku v axile (viz obr. 9).

Definice lymfedému není standardizovaná, některé studie definují lymfedém jako zvýšení obvodu nad 10% v porovnání s kontralaterální stranou [48,49], jiné ho definují jako zvýšení obvodu o více než 2 cm oproti kontralaterální straně [50]. Lymfedém po disekci axily je udáván v rozmezí 7-20% [51,52,53,54].

Výskyt lymfedému po sentinelové biopsii je udáván studií ACOSOG Z0010 kolem 7% [44]. Mezi klinické parametry zvyšující lymfedém patří zvyšující se věk a zvyšující se BMI. Každá dekáda věku zvyšuje 1,4krát pravděpodobnost výskytu lymfedému. Každé zvýšení BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> zvyšuje 1,1krát incidenci pooperačního lymfedému [50]. Obezitu za zásadní faktor rozvoje lymfedmu považují i další studie [48,49].

#### 2. Ranná infekce

Infekce rány po axilární disekci jsou udávány Boldem a Rotsteinem od 6 do 19% [53,54].

Podle studie ACOSOG Z0010 se vyskytuje ranná infekce po sentinelové biopsii v 1%. Současně bylo zjištěno, že u pacientů, u nichž bylo odstraněno více než 5 uzlin, byl signifikantně vyšší výskyt ranné infekce, než u pacientů, kterým byly odstraněny 4 a méně uzlin (2,1% vs 9%,  $p=0,02$ ) [50].

Výsledky studie ALMANAC ukazují, že incidence axilární infekce byla signifikantně menší u pacientek, které podstoupily pouze sentinelovou biopsii ve srovnání s pacientkami, které podstoupily sentinelovou biopsii a disekci axily ( $p=0,035$ ) [55]. Z výše uvedeného vyplývá, že čím rozsáhlejší zásah v axile, tím vyšší je riziko infekce.

### **3.Axilární serom**

Axilární seromy jsou průvodním jevem axilární disekce. Vyskytují se v souvislosti s poraněním lymfatických uzlin a následnou transudací lymfy. Zavotsky a Roses udávají výskyt seromů po axilární disekci v rozmezí 30-60% [56,49]. V každé z těchto studií bylo odstraněno více než 10 uzlin. Studie ACOSOG Z0010 uvádí pouze 7,1% výskyt seromů po sentinelové biopsii [50]. Podobné výsledky potvrzuje Giuliano [57], když uvádí 1,5% výskyt seromů po sentinelové biopsii a 15% výskyt seromů po axilární disekci.

Schrenk porovnal výskyt seromů po sentinelové biopsii a výskyt seromů po sentinelové biopsii, která byla následována axilární disekcí. Zjistil, že po sentinelové biopsii samotné nebyl přítomen serom v axile a po sentinelové biopsii s následnou disekcí axily byl výskyt seromů ve 48% [58]. Tvorba seromů po operačních zákrocích v axile zůstává nadále nevyřešeným problémem. Lze definovat faktory, které podporují výskyt seromů, jako jsou věk pacienta, jeho váha a počet odstraněných uzlin. Samotnou tvorbu seromu však nelze ovlivnit ani např. podáváním bovinního trombinu [59].

Ve studii ACOSOG Z0010 bylo dále zjištěno, že věk více než 70 let, 5 a více odebraných sentinelových uzlin a použití samotného radiofarmaka k detekci sentinelové uzliny je spojeno se signifikantně vyšší pravděpodobností rozvoje seromu [50].

Konkrétně studie ACOSOG uvádí, že pacienti, starší 70 let, mají 2,4krát vyšší pravděpodobnost rozvoje seromu nežli jejich mladší protějšci. Pacienti, jimž bylo odebráno více nežli 5 sentinelových uzlin, mají 3,1krát vyšší výskyt seromu v axile nežli nemocní, jimž byly odebrány 4 uzliny a méně. Nemocní, jimž byla provedena detekce sentinelové uzliny pouze radiofarmakem, mají 1,8krát vyšší výskyt seromů v axile nežli ti, u nichž byla detekce sentinelové uzliny provedena pomocí barevného mapování nebo kombinací obou technik.

### **4.Parestezie**

Parestezie či „postmastectomy pain syndrom“ po disekci axily vznikají následkem poranění interkostobrachialního nervu. Jejich maximum je v oblasti mediální strany paže.

Roses, Schrenk a Veronesi uvádí poměrně široký rozsah ve výskytu parestezií po disekci axily, a to od 7 do 85% [49,58,59].



Studie ACOSOG Z0010 uvádí, že 307 z celkových 3573 pacientů, kteří podstoupili sentinelovou biopsii, tedy pouze 8,6% má výskyt parestezií v axile. Veronesi udává dokonce pouze 2% výskyt parestezií po sentinelové biopsii.

Použití radiofarmaka samotného v detekci sentinelové uzliny a snižující se věk byly parametry spojené se signifikantně vyšším výskytem parestezií [50,51].

Jedinou studií, která má podobné výsledky ve výskytu parestezií po sentinelové biopsii a axilární disekci, je studie Rietmanova [61]. Tato studie uvádí 64% výskyt parestezií u pacientů po sentinelové biopsii a 70% výskyt parestezií po disekci 6 týdnů po výkonu. Kritici této studie však poukazují na relativní nezkušenost chirurgů provádějících sentinelovou biopsii, která vedla k razantnějšímu zákroku při sentinelové biopsii a větší predispozici výskytu parestezií.

Z výše uvedených studií vyplývá, že při sentinelové biopsii je výskyt parestezií výrazně menší v souvislosti s méně razantním zákrokem v axile v porovnání s disekcí axily.

### ***5. Poranění brachiálního plexu***

Poranění brachiálního plexu patří k raritním komplikacím spojeným s detekcí sentinelové biopsie. Výskyt je udáván v 0,2%. Tato léze většinou regreduje do 6 měsíců [46], a proto je velmi pravděpodobné, že se jedná spíše o následek nevhodného uložení horní končetiny nežli o vlastní trauma spojené s revizí axily.

### ***6. Omezení hybnosti horní končetiny***

Omezení hybnosti horní končetiny, definované ve studii ACOSOG Z0010 jako nemožnost abdukce horní končetiny nad 45°, je touto studií zaznamenáno ve 3,8% případů z hodnocených 3071 pacientů. U 67% těchto pacientů byl deficit hybnosti ramene roven či menší nežli 20° u provedené abdukce. Stejně jako u výše uvedených komplikací sentinelové biopsie měli pacienti, u nichž byla provedena detekce sentinelové uzliny pouze radiofarmakem, signifikantně vyšší výskyt omezení hybnosti končetiny.

Swenson popsal nízkou incidenci poruch hybnosti po sentinelové biopsii v porovnání se sentinelovou biopsií, která byla následována disekcí axily. Swenson udává, že u sentinelové biopsie s následnou disekcí axily byl 6 měsíců po výkonu zaznamenán výskyt omezení hybnosti až v 15% [51]. Shrenk nezaznamenal výskyt zhoršené hybnosti ani v jednom případě po sentinelové biopsii, zatímco po disekci axily zaznamenal zhoršení hybnosti v 17% [58].

### ***7. Alergická reakce***

Je jedinou možnou komplikací, která je zvýrazněna u sentinelové uzliny v porovnání s disekcí axily.

Mezi alergické reakce spojené s podáním modrého barviva patří: flush, dyspnoe, hypotenze a anafylaktická reakce. Incidence alergické reakce dle jednotlivých studií nepřesahuje 2% [62,63]. Nebylo zaznamenáno úmrtí po podání modrého barviva.

#### **4. Soubor I - Histopatologická analýza souboru**

## 4.1. Úvod

Metoda sentinelové biopsie je akceptovanou metodou ve stanovení stadiu karcinomu prsu. Stejně jako není zcela jednotná metodika provádění sentinelové biopsie, jsou rozdíly v pohledu na histopatologické a imunohistochemické zpracování sentinelových uzlin.

## 4.2. Cíle

*Cílem histopatologické analýzy souboru bylo porovnat:*

*1. detekci makrometastáz pomocí hematoxylin-eosinového vyšetření na jedné straně a imunohistochemického vyšetření na straně druhé při semi-sériovém zpracování uzlin podle doporučení Společnosti českých patologů (SČP) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně,*

*2. detekci mikrometastáz pomocí hematoxylin-eosinového vyšetření na jedné straně a imunohistochemického vyšetření na straně druhé při semi-sériovém zpracování uzlin podle doporučení SČP,*

*3. detekci submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu pomocí hematoxylin-eosinového vyšetření na jedné straně a imunohistochemického vyšetření na straně druhé při semi-sériovém zpracování uzlin podle doporučení SČP.*

### 4.3. Materiál a metodika

Sentinelové uzliny, které byly detekovány na operačních sálech Chirurgické kliniky v Pardubicích, byly selektivně vloženy do zkumavek, fixovány ve formolu 10%, uzavřeny, transportovány do Fingerlandova ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové, kde byly dále zpracovávány podle doporučení SČP [58], vyhodnoceny a následně v pravidelných časových intervalech byly hodnoceny doktorandem pod supervizí školitele specialisty. Pacientky byly dále na základě pozitivivity či negativity sentinelové uzliny, resp. u pozitivních uzlin na základě velikosti detekované metastázy stratifikovány do kategorií submikrometastáz, mikrometastáz a makrometastáz dle AJCC [65].

#### *Metodika histopatologického zpracování sentinelové uzliny na základě doporučení SČP:*

1. Uzliny jsou označeny operátérem a jsou dodány v samostatné nádobě.
2. Uzlina je přikrojena v podélné ose na bločky 2-3 mm silné. Malé uzliny jsou zpracovány celé v jednom bloku, u větších uzlin je vždy zpracována veškerá tkáň do odpovídajícího množství bločků.
3. Z každého tkáňového bločku se zhotoví celkem 4 řezy s rozstupem 5-10 mikronů: tři řezy jsou barvené hematoxylinem eosinem a jeden řez je zpracován imunohistochemicky s průkazem cytokeratinů. K průkazu cytokeratinů je použito protilátek proti širokému spektru cytokeratinů (AE1/AE3).
4. Je-li sentinelová uzlina v základních řezech negativní, doporučuje se extenzivní zpracování uzliny sérií HE řezů s odstupem 50-100  $\mu\text{m}$ , a to až do vykrájení uzliny v bloku. HE řezy se doplní o imunohistochemickou reakci s cytokeratiny (nejčastěji paralelně s HE řezy v intervalu 100 až 500  $\mu\text{m}$ ). Imunohistochemická detekce je vhodná zvláště u karcinomů s nekohezivním typem růstu (klasický lobulární karcinom) k vizualizaci disociovaných nádorových buněk v uzlině [64].

#### 4.4. Výsledky

Od 1. 1. 2006 do 31. 12. 2008, tedy za 3 roky, bylo na Chirurgické klinice v Pardubicích odoperováno a následně ve Fingerlandově ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové zhodnoceno celkem 173 pacientek. Jedna nemocná byla postižena oboustranným karcinomem. Odoperováno bylo tedy 174 karcinomů. Z celkového počtu 174 výkonů na prsu bylo provedeno 162 prs zachovávajících výkonů a 12 totálních mastektomií, tedy výkonů, kdy je odstraněn celý prs. Dále bylo provedeno 174 sentinelových biopsií a následně celkem 47 disekcí axily.

##### *Výsledky celkového souboru*

Průměrný věk pacientek byl 58,4 let, minimální věk byl 33 let, maximální věk byl 84 let, medián věku byl 58 let, směrodatná odchylka věku byla 10,2 (viz. tab. 4 a 5).

Tabulka 4 **Jednotlivé ukazatele**

Ukazatele		Relativní četnost (%)
Průměrný věk pacientek (roky)	58,4	
Průměrná velikost nádoru (mm)	13,6	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,7	
Průměrný počet uzlin po disekci (n)	9,4	
Prs zachovávající výkony (n)	162,0	68,9
Totální mastektomie (n)	12,0	31,1
Počet pacientek s disekcí axily (n)	47,0	

Tabulka 5 **Věk pacientek (roky)**

Průměrný věk	58,4
Minimální věk	33,0
Maximální věk	84,0
Medián věku	58,0
Směrodatná odchylka	10,2

Průměrná velikost nádoru byla 13,6 mm, minimální velikost nádoru byla 3 mm, maximální velikost nádoru byla 70 mm, medián velikosti nádoru byl 12 mm, směrodatná odchylka velikosti nádoru byla 8,1 (viz. tab. 4 a 6).

**Tabulka 6 Velikost nádoru**

Průměr nádoru (mm)	13,6
Minimální velikost (mm)	3,0
Maximální velikost (mm)	70,0
Medián (mm)	12,0
Směrodatná odchylka velikosti nádoru	8,1

Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,7 uzlin, minimální počet sentinelových uzlin byl 1, maximální počet sentinelových uzlin byl 7, medián sentinelových uzlin byl 3 a směrodatná odchylka sentinelových uzlin byla 1,2 (viz. tab. 4 a 7).

**Tabulka 7 Sentinelové uzliny**

Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,7
Minimální počet (n)	1,0
Maximální počet (n)	7,0
Medián (n)	3,0
Směrodatná odchylka sentinelových uzlin	1,2

Průměrný počet uzlin po disekci axily, která následovala po sentinelové biopsii byl 9,4, minimální počet uzlin po disekci axily byl 1, maximální počet uzlin po disekci axily byl 22, medián uzlin po disekci axily byl 8, směrodatná odchylka uzlin po disekci axily byla 4,6 (viz. tab. 4 a 8).

**Tabulka 8 Uzliny po disekci**

Počet disekcí axily (n)	47,0
Průměrný počet uzlin získaných při disekci (n)	9,4
Minimální počet uzlin (n)	22,0
Medián (n)	8,0
Směrodatná odchylka uzlin po disekci	4,6

Celkem bylo provedeno 162 prs zachovávajících výkonů, 12 totálních mastektomií a 47 disekcí axily.

Ze 174 nádorů bylo 116 pacientek se 117 (67,2%) karcinomy zařazeno do skupiny N0. Do skupiny N0I+ bylo zařazeno 17 (9,8%) pacientek. Do skupiny N1Mi bylo zařazeno 22 (12,6%) pacientek. Do skupiny N1 bylo zařazeno 18 (10,4%) pacientek (viz tab. 9).

**Tabulka 9 Počty nádorů v jednotlivých skupinách dle AJCC v histopatologické analýze souboru**

Skupina pacientek	Počet nádorů v jednotlivých skupinách (n)	Relativní četnost (%)
N0	117	67,2
N0I+	17	9,8
N1Mi	22	12,6
N1	18	10,4
Celkový počet nádorů	174	

Ve stadiu Tis bylo 11 (6,2%) pacientek, ve stadiu T1a bylo 9 (5,3%) pacientek, ve stadiu T1b bylo 67 (38,5%) pacientek, ve stadiu T1c bylo 67 (38,5%) pacientek, ve stadiu T2 bylo 19 (10,9%) pacientek a ve stadiu T3 byla 1 (0,6%) pacientka (viz tab. 10).

**Tabulka 10 Počty nádorů dle T stadia**

T stádium	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Tis	11	6,2
T1a	9	5,3
T1b	67	38,5
T1c	67	38,5
T2	19	10,9
T3	1	0,6
Celkem	174	



Nejčastěji byl zaznamenán duktální invazivní karcinom (DIC) (viz obr.10 ) ve 132 (75,8%) případech, dále duktální karcinom in situ (DCIS) (viz obr. 11,12 ) v 10 (5,7%) případech, lobulární invazivní karcinom (LIC) (viz obr. 13 ) také v 10 (5,7%) případech, papilární invazivní karcinom (PIC) v 9 (5,2%) případech, mucinozní invazivní karcinom (MUIC) v 5 (2,9%) případech, smíšený duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom ve 4 (2,3%) případech, medulární invazivní karcinom (MEIC) v 1 (0,6%) případě, adenomyoepiteloidní karcinom v 1 (0,6%) případě, smíšený duktální karcinom in situ s duktálním invazivním karcinomem v 1 (0,6%) případě, smíšený duktální karcinom in situ s lobulárním karcinomem in situ (LCIS) (viz obr. 14) také v 1 (0,6%) případě (viz. tab. 11).

**Tabulka 11 Histologické typy jednotlivých nádorů**

Histologické typy nádoru	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	132	75,8
Duktální karcinom in situ	10	5,7
Lobulární invazivní karcinom	10	5,7
Papilární invazivní karcinom	9	5,2
Mucinozní invazivní karcinom	5	2,9
Smíšený duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom	4	2,3
Medulární invazivní karcinom	1	0,6
Adenomyoepiteloidní karcinom	1	0,6
Smíšený duktální karcinom in situ s duktálním invazivním karcinomem	1	0,6
Duktální karcinom in situ a lobulárním karcinomem in situ	1	0,6
Celkem	174	

Grade 1 byl přítomen ve 19 (11,0%) případech, grade 2 ve 118 (66,7%) případech, grade 3 ve 36 (20,7%) případech a grade 4 v 1 (0,6%) případě (viz tab.12).

**Tabulka 12 Grading**

Stupeň gradingu	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Grade 1 - Dobře diferencovaný	19	11,0
Grade 2 - Středně diferencovaný	118	67,7
Grade 3 - Špatně diferencovaný	36	20,7
Grade 4 - Nediferencovaný	1	0,6
Celkem	174	

Vztah T stadia a pN skupin je uveden v tabulce 13.

**Tabulka 13 Vztah T stadia a pN skupin**

T stadium	N0		NOI+		N1Mi		N1		Celkem	
Tis	8	4,5%	3	1,7%	0	0%	0	0%	11	6,2%
T1a	6	3,5%	0	0%	1	0,6%	2	1,2%	9	5,3%
T1b	48	27,6%	4	2,3%	8	4,6%	7	4,0%	67	38,5%
T1c	41	23,5%	9	5,2%	11	6,3%	6	3,5%	67	38,5%
T2	13	7,4%	1	0,6%	2	1,2%	3	1,7%	19	10,9%
T3	1	0,6%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0,6%

Vztah Gradingu a pN skupin je uveden v tabulce 14.

**Tabulka 14 Vztah Gradingu a pN skupin**

Grading	N0		NOI+		N1Mi		N1		Celkem	
Grade 1	15	8,6%	2	1,2%	2	1,2%	0	0%	19	11%
Grade 2	79	45,4%	11	6,3%	14	8,0%	14	8,0%	118	67,7%
Grade 3	22	12,6%	4	2,3%	6	3,5%	4	2,3%	36	20,7%
Grade 4	1	0,6%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0,6%

### ***Výsledky skupiny pN0***

Ve skupině pN0 bylo 117 pacientek. Průměrný věk pacientek byl 59,2 let. Průměrná velikost nádoru byla 13,6 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,6 uzlin, celkem bylo provedeno 108 prs zachovávajících výkonů a 9 totálních mastektomií (viz. tab.15).

**Tabulka 15 Jednotlivé ukazatele skupiny pN0**

Ukazatele		Relativní četnost (%)
Počet pacientek (n)	117,0	
Průměrný věk (roky)	59,2	
Průměrná velikost nádoru (mm)	13,6	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,6	
Počet prs zachovávajících výkonů (n)	108,0	92,3
Počet totálních mastektomií (n)	9,0	7,7

Nejčastěji byl zastoupen ve skupině pN0 ductální invazivní karcinom, a to v 88 (75,2%) případech, ductální karcinom in situ byl zastoupen v 7 (6,0%) případech, lobulární invazivní karcinom byl zastoupen v 7 (6,0%) případech, papilární invazivní karcinom byl zastoupen v 7 (6,0%) případech, mucinozní invazivní karcinom byl zastoupen ve 4 (3,5%) případech, smíšený ductální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom byl zastoupen ve 2 (1,7%) případech, adenomyoepiteloidní karcinom byl zastoupen v 1 (0,8%) případě a smíšený ductální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ byl zastoupen v 1 (0,8%) případě (viz tab.16).

**Tabulka 16 Histologické typy nádorů ve skupině pN0**

Histologické typy nádoru	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	88	75,2
Duktální karcinom in situ	7	6,0
Lobulární invazivní karcinom	7	6,0
Papilární invazivní karcinom	7	6,0
Mucinozní invazivní karcinom	4	3,5
Smíšený ductální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom	2	1,7
Adenomyoepiteloidní karcinom	1	0,8
Smíšený ductální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ	1	0,8
Celkem	117	

Grade 1 byl ve skupině pN0 zastoupen v 15 (12,8%) případech, grade 2 v 79 (67,5%) případech, grade 3 ve 22 (18,8%) případech a grade 4 v 1 (0,9%) případě (viz tab.17).

**Tabulka 17 Grading ve skupině pN0**

Stupeň gradingu	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Grade 1 - Dobře diferencovaný	15	12,8
Grade 2 - Středně diferencovaný	79	67,5
Grade 3 - Špatně diferencovaný	22	18,8
Grade 4 - Nediferencovaný	1	0,9
Celkem	117	

### **Výsledky skupiny pN0I+**

Ve skupině pN0I+ bylo 17 pacientek. Průměrný věk pacientek byl 56,2 let. Průměrná velikost nádoru byla 13,5 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 3,3, disekci axily podstoupilo 8 pacientek, průměrný počet uzlin po disekci axily, která následovala po sentinelové biopsii byl 11,1 uzlin, celkem bylo provedeno 16 prs zachovávajících výkonů a 1 totální mastektomie (viz. tab.18 ).

Duktální invazivní karcinom byl zastoupen ve skupině pN0 v 11 (64,7%) případech, duktální karcinom in situ ve 3 (17,6%) případech, papilární invazivní karcinom ve 2 (11,8%) případech, lobulární invazivní karcinom v 1 (5,9%) případě (viz tab.19).

**Tabulka 18 Jednotlivé ukazatele ve skupině pN0I+**

Ukazatele		Relativní četnost(%)
Počet pacientek (n)	17,0	
Průměrný věk (roky)	56,2	
Průměrná velikost nádoru (mm)	13,5	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	3,3	
Počet pacientek podstoupivších disekci axily (n)	8,0	
Průměrný počet uzlin po disekci (n)	11,1	
Počet prs zachovávajících výkonů (n)	16,0	94,1
Počet totálních mastektomií (n)	1,0	5,9

Duktální invazivní karcinom byl ve skupině pN0 I+ zastoupen v 11 (64,7%) případech, duktální karcinom in situ ve 3 (17,6%) případech, papilární invazivní karcinom ve 2 (11,8%) případech a lobulární invazivní karcinom v 1 (5,9%) případě (viz tab.19).

**Tabulka 19 Histologické typy nádorů ve skupině pN0I+**

Histologické typy nádoru	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	11	64,7
Duktální karcinom in situ	3	17,6
Papilární invazivní karcinom	2	11,8
Lobulární invazivní karcinom	1	5,9
Celkem	17	

Grade 1 byl zastoupen ve skupině pN0 I+ ve 2 (11,8%) případech, grade 2 v 11 (64,7%) případech, grade 3 ve 4 (23,5%) případech, grade 4 nebyl zastoupen (viz tab.20).

Tabulka 20 **Grade ve skupině pN0I+**

Stupeň gradingu	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Grade 1 - Dobře diferencovaný	2	11,8
Grade 2 - Středně diferencovaný	11	64,7
Grade 3 - Špatně diferencovaný	4	23,5
Grade 4 - Nediferencovaný	0	0,0
Celkem	17	

### ***Výsledky skupiny p N1Mi***

Ve skupině pN1Mi bylo 22 pacientek. Průměrný věk pacientek byl 58,1 let. Průměrná velikost nádoru byla 14 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,3, disekci axily podstoupilo všech 22 pacientek, průměrný počet uzlin po disekci axily, která následovala po sentinelové biopsii byl 7,4 uzlin, celkem bylo provedeno 20 prs zachovávajících výkonů a 2 totální mastektomie (viz. tab. 21).

Tabulka 21 **Jednotlivé ukazatele ve skupině pN1Mi**

Ukazatele		Relativní četnost (%)
Počet pacientek (n)	22,0	
Průměrný věk (roky)	58,1	
Průměrná velikost nádoru (mm)	14,0	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,3	
Počet pacientek s disekcí axily (n)	22,0	
Průměrný počet uzlin po disekci (n)	7,4	
Počet prs zachovávajících výkonů (n)	20,0	90,9
Počet totálních mastektomií (n)	2,0	9,1
Počet pacientek s nálezem submikrometastázy v SU při nálezu mikrometastázy v SU (n)	2,0	9,1

Duktální invazivní karcinom byl ve skupině pN1Mi zastoupen v 19 (86,4%) případech, smíšený duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom byl zastoupen v 1 (4,5%) případě a lobulární invazivní karcinom byl zastoupen ve 2 (9,1%) případech (viz tab. 22).

Tabulka 22 **Histologické typy nádorů ve skupině pN1Mi**

Histologické typy nádoru	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	19	86,4
Duktální invazivní karcinom+lobulární invazivní karcinom	1	4,5
Lobulární invazivní karcinom	2	9,1

Grade 1 byl ve skupině pN1Mi zastoupen ve 2 (9,1%) případech, grade 2 ve 14 (63,6%) případech, grade 3 v 6 (27,3%) případech, grade 4 nebyl zastoupen. (viz tab. 23).

Tabulka 23 **Grading ve skupině pN1Mi**

Stupeň gradingu	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Grade 1 - Dobře diferencovaný	2	9,1
Grade 2 - Středně diferencovaný	14	63,6
Grade 3 - Špatně diferencovaný	6	27,3
Grade 4 - Nediferencovaný	0	0
Celkem	22	

### *Výsledky skupiny p N1*

Ve skupině pN1 bylo 18 pacientek. Průměrný věk pacientek byl 55,5 let. Průměrná velikost nádoru byla 13,8 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 3,2 uzlin, průměrný počet uzlin po disekci axily, která následovala po sentinelové biopsii byl 11,1 uzlin, celkem bylo provedeno 18 prs zachovávajících výkonů a žádná totální mastektomie (viz tab.24).

Tabulka 24 **Jednotlivé ukazatele ve skupině pN1**

Ukazatele		Relativní četnost (%)
Počet pacientek (n)	18,0	
Průměrný věk (roky)	55,5	
Průměrná velikost nádoru (mm)	13,8	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	3,2	
Počet pacientek s disekcí axily (n)	17,0	
Průměrný počet uzlin po disekci (n)	11,1	
Počet prs zachovávajících výkonů (n)	18,0	100
Počet totálních mastektomií (n)	0,0	

Ve skupině pN1 byl zastoupen ductální invazivní karcinom ve 14 (78,0%) případech, smíšený ductální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom v 1 (5,5%) případě, stejně i ductální karcinom in situ a ductální invazivní karcinom v 1 (5,5%) případě, mucinozní invazivní karcinom také v 1 (5,5%) případě, medulární invazivní karcinom v 1 (5,5%) případě (viz tab.25).

**Tabulka 25 Histologické typy nádorů ve skupině pN1**

Histologické typy nádoru	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	14	78,0
Smíšený ductální invazivní karcinom+Lobulární invazivní karcinom	1	5,5
Duktální karcinom in situ+ Duktální invazivní karcinom	1	5,5
Mucinozní invazivní karcinom	1	5,5
Medulární invazivní karcinom	1	5,5
Celkem	18	

Ve skupině pN1 grade 1 nebyl zastoupen, grade 2 byl zastoupen ve 14 (78%) případech, grade 3 byl zastoupen ve 4 (22,0%) případech, grade 4. zastoupen nebyl (viz tab. 26).

**Tabulka 26 Grading ve skupině pN1**

Stupeň gradingu	Počet nádorů (n)	Relativní četnost (%)
Grade 1 - Dobře diferencovaný	0	0%
Grade 2 - Středně diferencovaný	14	78%
Grade 3 - Špatně diferencovaný	4	22%
Grade 4 - Nediferencovaný	0	0%
Celkem	18	

Pokud byla v sentinelové uzlině přítomna makrometastáza, byla současně mikrometastáza přítomna pouze u 3 pacientek, tedy 16,7% případů.

Pokud byla v sentinelové uzlině přítomna makrometastáza, byla současně submikrometastáza přítomna v 1 (5,5%) případě (viz tab. 27).

Tabulka 27 **Současný výskyt jednotlivých typů metastáz v sentinelových uzlinách**

Počet pacientek s mikrometastázou v sentinelové uzlině při současném nálezem makrometastázy v sentinelové uzlině	3	16,7%
Počet pacientek se submikrometastázou v sentinelové uzlině při současném nálezem makrometastázy v sentinelové uzlině	1	5,5%

Sentinelové uzliny byly po semi-sériovém zpracování obarveny HE. Pomocí tohoto vyšetření bylo zaznamenáno **135 HE negativních pacientek**. Pomocí HE byly v sentinelových uzlinách detekovány **2 pacientky s nálezem submikrometastáz, 19 pacientek s nálezem mikrometastáz a 18 pacientek s nálezem makrometastáz**.

Při dalším IHC vyšetření bylo nalezeno dalších 15 pacientek s nálezem submikrometastáz, 3 pacientky s nálezem mikrometastáz. Pomocí IHC vyšetření nebyla nalezena žádná další pacientka s nálezem makrometastáz.

Celkem bylo pomocí HE a následně pomocí IHC vyšetření při semi-sériovém zpracování bločků detekováno **17 pacientek s nálezem submikrometastáz, 22 pacientek s nálezem mikrometastáz a 18 pacientek s nálezem makrometastáz** (viz tab. 28). Počet pacientek s negativními uzlinami v axile se na základě následného IHC vyšetření snížil ze **135 na 117, tedy o 13,3%**.

Tabulka 28 **Navýšení detekce mikrometastáz, submikrometastáz a makrometastáz pomocí IHC vyšetření z původně 135 HE negativních pacientek**

Typy metastáz	Diagnostika metastáz pouze na základě H&E	Počet nových metastáz diagnostikovaných na základě následného IHC vyšetření	Celkový počet pacientek s metastázou diagnostikovaných na základě HE a IHC vyšetření	Percentuální navýšení detekce jednotlivých typů metastáz pomocí IHC
Submikrometastázy	2	15	17	15 ze 174 (8,6%)
Mikrometastázy	19	3	22	3 ze 174 (1,7%)
Makrometastázy	18	0	18	0 %



## 4.5. Diskuse

Czerni uvádí, že podle European Working Group for Breast Screening Pathology jsou v Evropě diskrepance v hodnocení sentinelových uzlin. Rozdíly jsou: 1. na úrovni objemu zpracované uzliny, 2. v množství řezů uzlinou, 3. v množství řezů hodnocených HE a IHC, 4. v používání různých druhů protilátek proti cytokeratinům, 5. v různých definicích jednotlivých druhů metastáz v uzlině [66].

Ad 1. Celkem 96% pracovišť v Evropě používá k vyšetření celou sentinelovou uzlinu. Pouze 4 % z evropských pracovišť zpracovávají sentinelovou uzlinu jenom z části.

Ad 2. Rozdíly jsou ve zpracování jednotlivých bločků. Některá pracoviště používají řezy ve vzdálenosti 50  $\mu\text{m}$ , některá 100  $\mu\text{m}$ , některá ve vzdálenosti 150  $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$  a 250  $\mu\text{m}$ . Relativně velká část pracovišť (25%) uzlinu prokrájí do úplného spotřebování materiálu, jiná provedou pouze 3 řezy. Celkově však 88% pracovišť užívá semi-sériové vyšetření sentinelových uzlin. Přes variabilitu řezů je nutno konstatovat, že řezy ve vzdálenostech 200  $\mu\text{m}$  umožní bezpečně detekovat jakoukoliv mikrometastázu, která již zařazuje pacienta do kategorie N1Mi. Takové řezy eliminují riziko podstážování pacienta.

Ad 3. Celkem 71% evropských pracovišť používá IHC vyšetření v případě negativního HE vyšetření. Dále 25% pracovišť používá IHC vyšetření pouze v případě pochybností, a to zejm. při detekci metastáz lobulárního karcinomu.

Ad 4. Nejčastěji jsou protilátky detekovány pomocí koktailu AE1/AE3. Jako druhé nejčastější byly protilátky CAM 5.2. (protilátky proti cytokeratinu CK 8), dále pak MNF-116 (protilátky proti cytokeratinům CK 5,6,8,17,19) a KL-1 (protilátky proti cytokeratinům CK 1,2,5,6,7,8,11,14,16,17,18).

Ad 5. Některá pracoviště sledují aktuální WHO či AJCC klasifikace, jiná nikoliv. Všeobecně není jednotný název pro metastázy v uzlinách pod 0,2 mm. Užívají se názvy jako subkapsulární depozita, malé skupiny agregovaných buněk, IHC detekované nodální postižení apod. Některá pracoviště neuvádějí termín submikrometastáza. Nové WHO a AJCC klasifikace používají již termín submikrometastáza pro izolované tumorozní buňky (ITC) či shluky buněk [65]. Některé izolované tumorozní buňky mohou být přítomny v sentinelových uzlinách spíše jako následek náhodného uvolnění z nádoru, např. při masáži po aplikaci barviva, než jako následek vlastního metastatického procesu. Submikrometastázy mají jisté kvalitativní rysy jako např.: mají *minimální stromální reakci, nedostatek proliferace, nedostatek invazivity do krevních či mízních cév*. Submikrometastázy jsou klasifikovány jako pN0(i+). Dříve (i+) znamenalo IHC detekovanou mikrometastázu, nyní se tento symbol používá pro nález metastáz pod 0,2 mm.

Doporučený postup Společnosti českých patologů spočívá v prokrájení uzliny na 2-3 mm bločky, z každého bločku se zhotoví 4 řezy. Tři se obarví HE a jeden IHC. Je-li uzlina v základních řezech negativní, bločky se prokrájí a zhodnotí HE v odstupech 50 – 100 µm a dále se zhodnotí IHC v intervalech 100- 500 µm [64].

Lymfatické uzliny *po klasické disekci axily* jsou hodnoceny tak, že se provede centrální řez uzlinou a tento je zhodnocen pomocí HE. Takto je zhodnoceno přibližně 10-20 uzlin. Při pouhém zhodnocení centrálního řezu lze minout mikrometastázy či submikrometastázy často lokalizované v oblasti *subkapsulárního sinu* (viz obr. 15,16). Toto vede k **podstážování** pacientky, jenž může mít za následek nedostatečnou onkologickou léčbu a ohrožení pacientky na životě. Detailní zhodnocení sentinelových uzlin pomocí seriového zhodnocení 2-3 mm bločků v kombinaci s imunohistochemickým vyšetřením prakticky tuto chybu vylučuje.

Z našich výsledků vyplývá, že *v kategorii N1 jsou makrometastázy detekovány stejně pomocí HE vyšetření jako pomocí IHC vyšetření*. Pomocí HE vyšetření byly detekovány makrometastázy v sentinelových uzlinách u 18 pacientek. Pomocí IHC vyšetření nedošlo dále v kategorii N1 ke zvýšení detekce makrometastáz.

V *kategorii N1Mi* byly pomocí HE vyšetření detekovány mikrometastázy u 19 pacientek. *Pomocí IHC vyšetření v kombinaci se seriovým vyšetřením došlo k detekci dalších 3 pacientek s mikrometastázou. Detekce se tedy zvýšila o 1,7 %.*

V *kategorii N0 I+* jsme pomocí HE vyšetření našli 2 pacientky se submikrometastázou. IHC vyšetření detekovalo z původně 135 HE negativních pacientek

dalších 15, které měly submikrometastázy. ***Pomocí IHC vyšetření se záchyt submikrometastáz tedy zvýšil o 8,6%.***

Někteří autoři jako např. Lee a Weaver doporučují vyšetřit sentinelovou uzlinu standardním způsobem jako ostatní uzliny [61,62]. S těmito závěry však nelze s přihlédnutím k výsledkům histopatologické analýzy souboru souhlasit. Cserni prokázal, že ***pokud je veden pouze jeden řez uzlinou a ten se zhodnotí HE, identifikuje se pouze 60-70% uzlin postižených metastázou*** [66], což vystavuje zbylých 30-40% pacientek riziku podstážování a následně nedostatečné léčbě. Ačkoliv nejsou unifikované guidelines pro histopatologické zpracování sentinelových uzlin [66], je nutné, aby sentinelové uzliny byly zpracovány pomocí sériového vyšetření a imunohistochemicky. Dle Turnera a Cserniho [69,70] jsou metastázy v uzlinách často lokalizovány mimo centrální části uzliny a proto jeden centrální řez nemůže nahradit semi-sériové vyšetření uzlin. Centrálním řezem jsou obvykle detekovány makrometastázy, zatímco mikrometastázy a submikrometastázy nikoliv. Uzliny je proto nutno zpracovat až do úplného vykrájení tkáně, aby bylo možno detekovat metastázy lokalizované často subkapsulárně.

Pokud porovnááme naše výsledky s dalšími zahraničními studiemi, nacházíme závěry podobné závěrům naší práce. Dle těchto studií samotné IHC vyšetření zvyšuje detekci mikrometastáz o 2,6-19% [69,72]. Způsob semi-sériového vyšetření sentinelové uzliny v kombinaci s IHC vyšetření uzlin zvyšuje záchyt mikrometastáz a submikrometastáz o 4,8-30,7% [69,72,73,74,75]. Tyto studie udávají různé způsoby prokrájení v kombinaci s rozdílným množstvím řezů hodnocených HE a IHC.

Přestože ***doporučené postupy Společnosti českých patologů jsou specifické a nikde ve světové literatuře nenacházíme zcela identický postup*** ve zpracování sentinelových uzlin co se týče počtu a množství řezů zhodnocených pomocí HE a IHC vyšetření, výsledky detekce v kategorii submikrometastáz a mikrometastáz odpovídají ostatním studiím zabývajícím se touto problematikou.

Nejčastěji byly zastoupeny pacientky ve skupině pN0 117(67,2%) případů. Lze tedy říci, že 67,2% pacientek ze souboru nemocných operovaných na Chirurgické klinice v Pardubicích benefituje z detekce sentinelové uzliny a nemusí podstoupit disekci axily a je ušetřeno potencionálních komplikací z ní vyplývajících.

Průměrný věk nemocných operovaných na našem pracovišti byl 58,4 let.

Průměrná velikost nádoru 13,6 mm, stejně i počty pacientů v jednotlivých skupinách dle velikosti, kde dominují stadia T1b 67(38,5%) pacientek a T1 c 67(38,5%) pacientek, odrážejí to, že na Chirurgické klinice v Pardubicích jsou indikovány k sentinelové biopsii

pacientky dominantně ve skupině T1. Nádor ve stadiu T2 byl zastoupen pouze v 19(10,9%) případech a nádor ve stadiu T3 pouze v 1(0,6%) případě.

Nejčastějším typem nádoru byl duktální invazivní karcinom ve 132(75,8%) případech, nejčastějším typem gradingu je středně diferencovaný karcinom ve 118(67,7%).

Zajímavostí je, že pokud byly sentinelové uzliny postiženy makrometastázou, byl současný výskyt mikrometastáz v sentinelových uzlinách pouze v 16,7% případů a submikrometastázy pouze v 5,5% případů. Dále pokud byly v sentinelových uzlinách detekovány mikrometastázy, byl současný výskyt submikrometastáz v 9,1% případů.

#### 4.6. Závěr

V histopatologické analýze souboru jsme prokázali nutnost provádění IHC vyšetření bločků při hodnocení sentinelových uzlin tak, jak deklarují guidelines Společnosti českých patologů pro zpracování sentinelových uzlin specificky na českých pracovištích.

Z našich výsledků vyplývá:

1. pomocí IHC vyšetření v porovnání s HE vyšetřením v našem souboru **nedošlo ke zvýšené detekci makrometastáz,**
2. pomocí IHC vyšetření v porovnání s HE vyšetřením v našem souboru **došlo ke zvýšení detekce mikrometastáz o 1,7%,**
3. pomocí IHC vyšetření v porovnání s HE vyšetřením v našem souboru **došlo ke zvýšení záchyty submikrometastáz v sentinelových uzlinách o 8,6%,**
4. sentinelové uzliny by měly být zpracovány semi-sériově. Výsledky ukazují, že detekce metastáz v sentinelových uzlinách by měla být prováděna nejenom pomocí HE vyšetření, ale i pomocí IHC vyšetření,
5. soubor pacientek, které byly histopatologicky analyzovány činí, 174 pacientek,
6. nejčastěji byly zastoupeny pacientky ve skupině pN0 117(67,2%) případů, dále následovaly pacientky ve skupině pN1Mi 22(12,6%) případů, dále pacientky ve skupině pN1 18 ( 10,4%) případů a nejméně pacientek bylo zastoupeno ve skupině pN 0 I+ 17(9,8%) případů,
7. průměrný věk pacientek byl 58,4 let,
8. průměrná velikost nádoru byla 13,6 mm, nejčastěji byl přítomen nádor ve stadiu T1b v 67(38,5%) případech a nádor ve stadiu T1c v 67(38,5%) případech, dále nádor ve stadiu T2 v 19(10,9%) případech, dále nádor ve stadiu Tis v 11(6,2%) případech, dále nádor ve stadiu T1a v 9(5,3%) případech a nádor ve stadiu T3 v 1(0,6%) případě,
9. nejčastějším typem nádoru byl ductální invazivní karcinom ve 132 (75,8%) případech,
10. nejčastějším typem gradingu je středně diferencovaný karcinom ve 118(67,7%) případech, dále špatně diferencovaný karcinom ve 36(20,7%) případech, dále dobře diferencovaný karcinom v 19(11,0%) případech a nejméně zastoupeným typem byl nediferencovaný karcinom v 1(0,6%) případě,

11. pokud byly sentinelové uzliny postiženy makrometastázou, byl současný výskyt mikrometastáz v sentinelových uzlinách pouze v 16,7% případů a submikrometastázy v 5,5% případů,
12. pokud byly v sentinelových uzlinách detekovány mikrometastázy, byl současný výskyt submikrometastáz v 9,1% případů.

## **5. Soubor II - Klinická studie**

## 5.1. Úvod

Ve světové literatuře panuje konsensus v otázce nutnosti provedení disekce axily při nálezů makrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu. Shoda však již nepanuje v otázce provedení disekce axily při nálezů mikrometastáz a submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu. Názory se různí, některá pracoviště zastávají názor, že není nutné provést disekci axily při nálezů mikrometastáz ani submikrometastáz v sentinelových uzlinách, jiná podporují názor, že disekci axily je nutno provést pouze v případě mikrometastáz, a další pracoviště se domnívají, že je nutné provést disekci axily jak při nálezů mikrometastáz, tak při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.



## 5.2. Cíle

Vzhledem k tomu, že zpracování sentinelových uzlin dle doporučení České patologické společnosti je zcela specifické, bylo cílem klinické studie stanovit optimální postupy lokoregionální léčby při nálezů jednotlivých druhů metastáz v sentinelových uzlinách právě při tomto způsobu zpracování v co největším souboru pacientů.

### *Konkrétní cíle klinické studie:*

- 1. Vytvořit multicentrickou studii sentinelových uzlin karcinomu prsu v České republice.*
- 2. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezů makrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.*
- 3. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezů mikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.*
- 4. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.*
- 5. Hledat prediktivní faktory postižení nonsentinelových uzlin.*

## 5.3. Materiál a metodika

Do multicentrické studie byly zařazeny pacientky s karcinomem prsu, které podstoupily sentinelovou biopsii v době od 1. 1. 2006 do 31. 12. 2008, tedy za 3 roky na Chirurgické klinice v Pardubicích, Chirurgickém oddělení Nemocnice Atlas Zlín, Chirurgické klinice v Plzni a Chirurgické klinice FN Ostrava. Ze studie byly vyloučeny pacientky, které podstoupily detekci sentinelové uzliny po neoadjuvantní léčbě.

Vzorky karcinomů, sentinelových uzlin a uzlin získaných po disekci byly hodnoceny ve Fingerlandově ústavu patologie LF a FN v Hradci Králové, na patologickém oddělení v Pardubické krajské nemocnici a. s., v Biopstické a cytologické laboratoři Zlín, v Šiklově patologicko-anatomickém ústavu v Plzni a v Ústavu patologie FN v Ostravě.

Statistická analýza byla provedena na Katedře biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

## 5.4. Výsledky:

### *Souhrnné výsledky multicentrické studie*

Celkem bylo na výše uvedených pracovištích odoperováno 636 pacientek. Provedeno bylo 637 operací. Jedna nemocná byla operována pro oboustranný karcinom. Průměrný věk nemocných byl 58,7 let. Průměrná velikost nádoru byla 14,2 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,2. Počet prs zachovávajících výkonů byl 581 (91,2%), počet totálních mastektomií byl 56 (8,8%) (viz tab. 29).

Tabulka 29 **Jednotlivé ukazatele v celkovém souboru**

Ukazatele		Relativní četnost (%)
Celkový počet nádorů (n)	637,0	
Celkový počet pacientů (n)	636,0	
Průměrný věk pacientů (roky)	58,7	
Průměrná velikost nádorů (mm)	14,2	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,2	
Prs zachovávající výkony (n)	581,0	91,8%
Totální mastektomie (n)	56,0	8,8%

Počty nádorů v jednotlivých skupinách jsou následující: ve skupině N0 bylo 448 (70,3%) nádorů, ve skupině N0I+ bylo 25 (3,9%) nádorů, ve skupině N1Mi bylo 72(11,3%) nádorů a ve skupině N1 bylo 92(14,5%) nádorů (viz tab. 30).

**Tabulka 30 Počty nádorů v jednotlivých skupinách (celkem 637 nádorů)**

Skupina	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Skupina N0	448	70,3
Skupina N0 I+	25	3,9
Skupina N1Mi	72	11,3
Skupina N1	92	14,5

Počty pacientů dle T stadia tumoru jsou následující: ze 637 karcinomů bylo v kategorii carcinoma in situ Tis 30 (4,7%) nádorů. V kategorii T1a bylo 30 (4,7%) nádorů, v kategorii T1b bylo 194 (30,5%) nádorů, v kategorii T1c bylo 285 (44,7%) nádorů, v kategorii T2 bylo 97 (15,2%) nádorů, v kategorii T3 byl 1 (0,2%) nádor (viz tab. 31).

**Tabulka 31 T stadium v jednotlivých skupinách**

T stadium	N0		N0I+		N1Mi		N1		Celkem	
Tis	26	4.1%	4	0.6%	0	0.0%	0	0.0%	30	4.7%
T1a	25	3.9%	1	0.2%	1	0.2%	3	0.5%	30	4.7%
T1b	159	25.0%	8	1.3%	17	2.7%	10	1.6%	194	30.5%
T1c	178	27.9%	11	1.7%	45	7.1%	51	8.0%	285	44.7%
T2	59	9.2%	1	0.2%	9	1.4%	28	4.4%	97	15.2%
T3	1	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.2%

Počty jednotlivých typů nádorů jsou následující:

Duktální invazivní karcinom se vyskytl v 484 (76%) případech, lobulární invazivní karcinom se vyskytl v 57 (8,9%) případech, duktální karcinom in situ se vyskytl v 26 (4,1%) případech, duktální invazivní karcinom a duktální karcinom in situ se vyskytl v 8 (1,2%) případech, smíšený duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom se vyskytl v 9 (1,4%) případech, smíšený duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ se vyskytl ve 2 (0,3%) případech, smíšený lobulární invazivní karcinom, lobulární karcinom in situ a duktální karcinom in situ se vyskytl v 1 (0,2%) případě, smíšený lobulární invazivní karcinom a lobulární karcinom in situ se vyskytl ve 3 (0,4%), lobulární karcinom in situ se vyskytl v 1 (0,2%) případě. Mucinozní invazivní karcinom se vyskytl ve 27 (4,2%) případech. Papilární invazivní karcinom se vyskytl ve 12 (1,9%) případech, papilární karcinom in situ se vyskytl v 1 (0,2%) případě, medulární invazivní karcinom se vyskytl ve 4 (0,6%) případech, adenoidněcystický karcinom v 1 (0,2%) případě a adenomyoepiteliální karcinom v 1 (0,2%) případě (viz tab. 32).

Tabulka 32 **Histologické typy jednotlivých tumorů v celkovém souboru**

Histologické typy nádoru	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	484	76,0
Lobulární invazivní karcinom	57	8,9
Duktální karcinom in situ	26	4,1
Duktální invazivní karcinom a Duktální karcinom in situ	8	1,2
Duktální invazivní karcinom a Lobulární invazivní karcinom	9	1,4
Duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ	2	0,3
Lobulární invazivní karcinom, duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ	1	0,2
Lobulární invazivní karcinom a lobulární karcinom in situ	3	0,4
Lobulární karcinom in situ	1	0,2
Mucinozní invazivní karcinom	27	4,2
Papilární invazivní karcinom	12	1,9
Papilární karcinom in situ	1	0,2
Medulární invazivní karcinom	4	0,6
Adenoidněcystický karcinom	1	0,2
Adenomyoepiteliální karcinom	1	0,2
Celkem	637	

Počty pacientů v jednotlivých kategoriích gradingu byly následující: v kategorii dobře diferencovaných nádorů bylo 180 (28,2%) pacientek, v kategorii středně diferencovaných nádorů bylo 330 (51,8%) pacientek, v kategorii špatně diferencovaných nádorů bylo 126 (19,8%) pacientek a v kategorii nediferencovaných nádorů byla 1 (0,2%) pacientka, viz tabulka (viz tab. 33).

**Tabulka 33 Grading v celkovém souboru**

Stupeň gradingu	Počet(n)	Relativní četnost (%)
Dobře diferencovaný karcinom	180	28,2
Středně diferencovaný karcinom	330	51,8
Špatně diferencovaný karcinom	126	19,8
Nediferencovaný karcinom	1	0,2

### ***Výsledky ve skupině N0***

Do skupiny N0 bylo zařazeno 447 pacientek, jedna nemocná měla oboustranný tumor, provedeno bylo tedy 448 výkonů. Průměrný věk nemocných byl 59,4 let. Průměrná velikost nádoru byla 13,5 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,1. Provedeno bylo 414(92,4%) prs zachovávajících výkonů a 34(7,6%) totálních mastektomií (viz tab. 34).

**Tabulka 34 Jednotlivé ukazatele ve skupině N0**

Ukazatele		Relativní četnost(%)
Celkový počet nádorů (n)	448,0	
Celkový počet pacientek (n)	447,0	
Průměrný věk pacientek (roky)	59,4	
Průměrná velikost nádoru (mm)	13,5	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,1	
Prs zachovávající výkony (n)	414,0	92,4
Totální mastektomie (n)	34,0	7,6

Počty nádorů v jednotlivých tumorozních kategoriích byly následující. Karcinom in situ byl přítomen v 26 (5,8%) případech, T1a byl přítomen ve 25 (5,6%) případech, T1b byl přítomen ve 159 (35,5%) případech, T1c byl přítomen ve 178 (39,7%) případech, T2 v 59 (13,2%) případech a T3 v 1 (0,2%) případě (viz tab. 35).

**Tabulka 35 Počty pacientek v jednotlivých tumorozních kategoriích ve skupině N0**

T stadium	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Tis	26	5,8
T1a	25	5,6
T1b	159	35,5
T1c	178	39,7
T2	59	13,2
T3	1	0,2
Celkový počet nádorů	448	

Typy nádorů byly následující: duktální invazivní karcinom byl zastoupen 328krát (73,3%), lobulární invazivní karcinom 42krát (9,4%), duktální karcinom in situ 22krát (5,0%), duktální invazivní karcinom společně s duktálním karcinomem in situ 5krát (1,1%), smíšený duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom 6 krát (1,3%), smíšený duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ 2krát (0,4%), smíšený lobulární invazivní karcinom spolu s lobulárním karcinomem in situ a duktálním karcinomem in situ 1krát (0,2%), lobulární invazivní karcinom spolu s lobulárním karcinomem in situ 2krát (0,4%), lobulární karcinom in situ 1krát (0,2%), mucinozní invazivní karcinom 24krát (5,4%), papilární invazivní karcinom 10krát (2,3%), papilární karcinom in situ 1krát (0,2%), medulární invazivní karcinom 2krát (0,4%), adenoidně cystický karcinom 1krát (0,2%) a adenomyoepiteliální karcinom 1krát (0,2%) (viz tab. 36).

Tabulka 36 **Histologické typy tumorů ve skupině N0**

Histologické typy nádorů	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	328	73,3
Lobulární invazivní karcinom	42	9,4
Duktální karcinom in situ	22	5,0
Duktální invazivní karcinom a duktální karcinom in situ	5	1,1
Duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom	6	1,3
Duktální karcinom in situ a Lobulární karcinom in situ	2	0,4
Lobulární invazivní karcinom, Duktální karcinom in situ a Lobulární karcinom in situ	1	0,2
Lobulární invazivní karcinom a Lobulární karcinom in situ	2	0,4
Lobulární karcinom in situ	1	0,2
Mucinozní invazivní karcinom	24	5,4
Papilární invazivní karcinom	10	2,3
Papilární karcinom in situ	1	0,2
Medulární invazivní karcinom	2	0,4
Adenoidnécystický karcinom	1	0,2
Adenomyoepiteliální.karcinom	1	0,2

Dobře diferencovaný karcinom byl zastoupen ve 148(33,0%) případech, středně diferencovaný karcinom byl zastoupen v 218(48,7%) případech, špatně diferencovaný karcinom byl zastoupen v 81(18,1%) případech a nediferencovaný karcinom v 1(0,2%) případech (viz tab. 37).

Tabulka 37 **Grading ve skupině N0**

Stupeň gradingu	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Dobře diferencovaný	148	33,0
Středně diferencovaný	218	48,7
Špatně diferencovaný	81	18,1
Nediferencovaný	1	0,2
Celkový počet nádorů	448	

### Výsledky ve skupině N0 I+

Do skupiny submikrometastáz bylo zařazeno celkem 25 pacientek. Jejich průměrný věk byl 57,2 let. Průměrná velikost nádoru byla v této skupině 12,3 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,9 mm. Celkem 24 (96%) pacientek podstoupilo prs zachovávající výkon, 1 (4%) pacientka podstoupila totální mastektomii.

Z této skupiny podstoupilo 15 (60%) pacientek disekci axily a 10 (40%) nemocných disekci axily odmítlo nebo disekce nebyla lékaři doporučena. Průměrný počet součtu sentinelových uzlin a uzlin získaných při disekci byl 14,4. V jednom případě z 15, tedy v 6,7% byla zaznamenána pozitivita nonsentinelových uzlin. V tomto případě byla zaznamenána v sentinelové uzlině makrometastáza (viz tab. 38).

Tabulka 38 **Jednotlivé ukazatele ve skupině N0I+**

Ukazatele		Relativní četnost (%)
Celkový počet nádorů (n)	25,0	
Celkový počet pacientek (n)	25,0	
Průměrný věk pacientek (roky)	57,2	
Průměrná velikost nádoru (mm)	12,3	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,9	
Prs zachovávající výkony (n)	24,0	96
Totální mastektomie (n)	1,0	4
Počet pacientek s disekcí axily (n)	15,0	60
Počet pacientek bez disekce axily (n)	10,0	40
Průměr součtu uzlin po sentinelové biopsii a disekci axily (n)	14,4	
Počet pacientů s pozitivitou nonsentinelových uzlin (n) (z 15 pacientek)	1,0	6,7

V tumorózní kategorii Tis byly 4 (16%) pacientky, v kategorii T1a byla 1 (4%) pacientka, v kategorii T1b bylo 8 (32%) pacientek, v kategorii T1c bylo 11 (44%) pacientek a v kategorii T2 byla 1 (4%) pacientka (viz tab. 39).



Tabulka 39 **Počty pacientek v jednotlivých tumorozních kategoriích ve skupině N0I+**

T stadium	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Tis	4	16
T1a	1	4
T1b	8	32
T1c	11	44
T2	1	4
Celkový počet pacientek	25	

Histologická klasifikace jednotlivých tumorů byla následující: DCIS byl zastoupen ve 4 (16%) případech, DIC byl zastoupen v 16 (64%) případech, LIC byl zastoupen ve 2 (8%) případech, PIC byl zastoupen ve 2 (8%) případech, MEIC byl zastoupen v 1 (4%) případě (viz tab. 40).

Tabulka 40 **Histologické typy jednotlivých tumorů ve skupině N0I+**

Histologické typy nádoru	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Duktální karcinom in situ	4	16
Lobulární karcinom in situ	0	0
Duktální invazivní karcinom	16	64
Lobulární invazivní karcinom	2	8
Papilární invazivní karcinom	2	8
Medulární invazivní karcinom	1	4
Celkový počet pacientek	25	

Grading ve skupině N0 I+ byl následující: dobře diferencovaný karcinom byl zastoupen v 6 (24%) případech, středně diferencovaný karcinom ve 14 (56%) případech a špatně diferencovaný karcinom v 5 (20%) případech (viz tab. 41).

Tabulka 41 **Grading ve skupině N0I+**

Stupeň gradingu	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Dobře diferencovaný	6	24
Středně diferencovaný	14	56
Špatně diferencovaný	5	20
Celkový počet	25	

***Výsledky ve skupině N1Mi***

Ve skupině N1Mi bylo 72 pacientek. Jejich průměrný věk byl 59,4 let. Průměrná velikost nádoru byla 15 mm. Dvanáct pacientek odmítlo disekci axily, nebo tento výkon nebyl ošetřujícím lékařem doporučen. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,05. Prs zachovávajících výkonů bylo provedeno 66 (92%), totálních mastektomií bylo provedeno 6 (8%). Disekci axily podstoupilo 60 (83,3%) pacientek, 12 (16,7%) pacientek disekci axily nepodstoupilo. Průměrný počet součtu sentinelových a nonsentinelových uzlin byl 11,9. Celkem bylo zaznamenáno 16 pacientů z 60 nemocných, tedy 26,7%, s pozitivitou nonsentinelových uzlin (viz tab. 42).

Tabulka 42 **Jednotlivé ukazatele ve skupině N1Mi**

Ukazatele		Relativní četnost (%)
Celkový počet nádorů (n)	72,00	
Celkový počet pacientek (n)	72,00	
Průměrný věk pacientek (roky)	59,40	
Průměrná velikost nádoru (mm)	15,00	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,05	
Prs zachovávající výkony (n)	66,00	92,0
Totální mastektomie (n)	6,00	8,0
Počet pacientek s disekcí axily (n)	60,00	83,3
Počet pacientek bez disekce axily (n)	12,00	16,7
Průměr součtu uzlin po sentinelové biopsii a disekci axily (n)	11,90	
Počet pacientek s pozitivitou nonsentinelových uzlin (n) (z 60 pacientek)	16,00	26,7

V kategorii T1a byla 1 (1,4%) pacientka, v kategorii T1 b bylo 17 (23,6%) patientek, v kategorii T1c bylo 45 (62,5%) patientek a v kategorii T2 bylo 9 (12,5%) patientek (viz tab. 43).

**Tabulka 43 Počty patientek v jednotlivých tumorozních kategoriích ve skupině N1Mi**

T stadium	Počet (n)	Relativní četnost (%)
T1a	1	1,4
T1b	17	23,6
T1c	45	62,5
T2	9	12,5
Celkový počet patientek	72	

Duktální invazivní karcinom byl zastoupen v 64 (88,9%) případech, smíšený tumor duktální invazivní a lobulární invazivní karcinom byl zastoupen ve 2 (2,8%) případech. Lobulární invazivní karcinom byl zastoupen v 6 (8,3%) případech (viz tab. 44).

**Tabulka 44 Histologické typy jednotlivých tumorů ve skupině N1Mi**

Histologické typy nádoru	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	64	88,9
Duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom	2	2,8
Lobulární invazivní karcinom	6	8,3
Celkový počet patientek	72	

Dobře diferencovaný karcinom byl zastoupen ve 14 (19,5%) případech, středně diferencovaný karcinom byl zastoupen ve 43 (59,7%) případech a špatně diferencovaný karcinom byl zastoupen v 15 (20,8%) případech (viz tab. 45).

Tabulka 45 **Grading ve skupině N1Mi**

Stupeň gradingu	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Dobře diferencovaný	14	19,5
Středně diferencovaný	43	59,7
Špatně diferencovaný	15	20,8
Celkový počet	72	

### **Výsledky ve skupině N1**

Do skupiny N1 bylo zařazeno 92 pacientek. Jejich průměrný věk byl 55,1 let. Průměrná velikost nádoru v kategorii N1 byla 18 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,4. Ve skupině N1 podstoupilo 77 (83,7%) pacientek prs zachovávající výkon a 15 (16,3%) pacientek podstoupilo totální mastektomii. Z 92 pacientek podstoupilo disekci axily 90 (97,8%) pacientek, 2 (2,2%) pacientky disekci axily odmítly. Průměrný počet součtu sentinelových a nonsentinelových uzlin byl 13,8. Z 90 pacientek byly pozitivní nonsentinelové uzliny přítomny ve 45 případech, tedy v 50% (viz tab 46).

Tabulka 46 **Jednotlivé ukazatele ve skupině N1**

Ukazatele		Relativní četnost (%)
Celkový počet nádorů (n)	92,0	
Celkový počet pacientek (n)	92,0	
Průměrný věk pacientek (roky)	55,1	
Průměrná velikost nádoru (mm)	18,0	
Průměrný počet sentinelových uzlin (n)	2,4	
Prs zachovávající výkony (n)	77,0	83,7
Totální mastektomie (n)	15,0	16,3
Počet pacientek s disekcí axily (n)	90,0	97,8
Počet pacientek bez disekce axily (n)	2,0	2,2
Průměr součtu uzlin po sentinelové biopsii a disekci axily (n)	13,8	
Počet pacientek s pozitivitou nonsentinelových uzlin (z 90 pacientek) (n)	45,0	50

Zařazení do tumorozních kategorií bylo následující: v kategorii T1a byly 3 (3,2%) pacientky, v kategorii T1b bylo 10 (10,9%) patientek, v kategorii T1c bylo 51 (55,4%) patientek, v kategorii T2 bylo 28 (30,5%) patientek (viz tab. 47).

Tabulka 47 **Počty patientek v jednotlivých tumorozních kategoriích ve skupině N1**

T stadium	Počet (n)	Relativní četnost (%)
T1a	3	3,2
T1b	10	10,9
T1c	51	55,4
T2	28	30,5
Celkový počet patientek	92	

Duktální invazivní karcinom byl zastoupen v 76 (82,7%) případech, duktální karcinom in situ společně duktálním invazivním karcinomem byl zaznamenán ve 3 (3,2%) případech, smíšený duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom byl přítomen v 1 (1,1%) případě, lobulární invazivní karcinom se vyskytl v 7 (7,6%) případech, lobulární karcinom in situ společně s lobulárním invazivním karcinomem se vyskytl v 1 (1,1%) případě, medulární invazivní karcinom se vyskytl také v 1 (1,1%) případě a mucinozní karcinom se objevil ve 3 (3,2%) případech (viz tab. 48).

Tabulka 48 **Histologické typy jednotlivých tumorů ve skupině N1**

Histologické typy nádoru	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Duktální invazivní karcinom	76	82,7
Duktální invazivní karcinom a duktální karcinom in situ	3	3,2
Duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom	1	1,1
Lobulární invazivní karcinom	7	7,6
Lobulární invazivní karcinom a lobulární karcinom in situ	1	1,1
Medulární invazivní karcinom	1	1,1
Mucinozní karcinom	3	3,2
Celkový počet patientek	92	

Dobře diferencovaný karcinom byl zastoupen ve 12 (13%) případech, středně diferencovaný karcinom byl zastoupen v 55 (59,8%) případech, špatně diferencovaný karcinom byl zastoupen v 25 (27,2%) případech (viz tab. 49).

Tabulka 49 **Grading ve skupině N1**

Stupeň gradingu	Počet (n)	Relativní četnost (%)
Dobře diferencovaný	12	13%
Středně diferencovaný	55	59,8%
Špatně diferencovaný	25	27,2%
Celkový počet	92	

## Statistické zhodnocení výsledků

### 1. Závislost pozitivity nonsentinelových uzlin na velikosti nádoru

Testovaná hypotéza byla stanovena takto: pozitivita nonsentinelových uzlin je nezávislá na velikosti nádoru. Velikost nádoru byla stratifikována od 0 do 30 mm po 5 mm a dále nad 30 mm. Počet nonsentinelových uzlin byl stratifikován od 0 po > 5. Pro otestování hypotézy byl použit Fisherův přesný test. Hodnota  $p$  je rovna 0,16. Na hladině významnosti 5% lze konstatovat, že nelze zamítnout tvrzení, že pozitivita nonsentinelových uzlin a velikost nádoru jsou nezávislé. Znamená to, že hypotéza nebyla jednoznačně vyvrácena, i když jistá závislost je vyjádřena (viz tab. 50).

Tabulka 50 Závislost pozitivity nonsentinelových uzlin na velikosti nádoru  $n=165$

Velikost Nádoru \ Počet NSU	0		1		2		3		4		5		> 5	
	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%
0 - 5 mm	5	3,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
6 - 10 mm	25	15,2%	4	2,4%	2	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%	0	0,0%
11 - 15 mm	33	20,0%	11	6,7%	7	4,2%	4	2,4%	2	1,2%	0	0,0%	2	1,2%
16 - 20 mm	23	13,9%	4	2,4%	1	0,6%	2	1,2%	1	0,6%	0	0,0%	4	2,4%
21 - 25 mm	10	6,1%	5	3,0%	2	1,2%	1	0,6%	0	0,0%	0	0,0%	3	1,8%
26 - 30 mm	5	3,0%	1	0,6%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%	1	0,6%	0	0,0%
> 30 mm	2	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,2%	1	0,6%	0	0,0%	0	0,0%

Fisherův přesný test  $p = 0,16$ . Není zamítnuto tvrzení, že pozitivita nonsentinelových uzlin a velikost nádoru jsou nezávislé.

## 2. Závislost pozitivita nonsentinelových uzlin na velikosti metastáz

Testovaná hypotéza byla stanovena takto: pozitivita nonsentinelových uzlin je nezávislá na velikosti metastázy. Velikost metastázy byla stanovena dle 6th edition of AJCC N0I+ od 0 do 0,2 mm, N1Mi od 0,2 do 2 mm a N1 od 2 mm výše. K otestování hypotézy byl použit chí kvadrát test. Hodnota p je rovna 0,0005. Znamená to, že při hladině významnosti 5% lze konstatovat, že pozitivita nonsentinelových uzlin **závisí signifikantně na velikosti metastázy** (viz tab. 51).

Tabulka 51 **Závislost pozitivita nonsentinelových uzlin na velikosti metastáz**

Velikost metastázy \ Počet pacientů	Negativní NSU	Pozitivní NSU	Celkem
N1 (nad 2 mm)	45	45	90
N1Mi (0,2 mm-2 mm)	44	16	60
N0I+ (0-0,2 mm)	14	1	15

Pomocí chí-kvadrát testu nezávislosti bylo prokázáno, že **počet pacientek s pozitivními NSU závisí signifikantně na velikosti metastázy p=0,0005.**



### 3. Závislost pozitivita nonsentinelových uzlin na gradingu

Testovaná hypotéza byla stanovena takto: pozitivita nonsentinelových uzlin je nezávislá na gradingu. Grading byl stratifikován od 1 do 4. Počet nonsentinelových uzlin byl stratifikován od 0 do 5 a více. K otestování hypotézy byl použit Fisherův přesný test. Hodnota p je rovna 0,016. Znamená to, že při hladině významnosti 5% lze konstatovat, že **pozitivita nonsentinelových uzlin závisí signifikantně na gradingu** (viz tab. 52).

Tabulka 52 **Závislost pozitivita nonsentinelových uzlin na gradingu** n=165

Grading \ Počet pozit. NSU	0		1		2		3		4		5		> 5	
	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%
1	20	12,1%	1	0,6%	0	0,0%	2	1,2%	2	1,2%	0	0,0%	2	1,2%
2	63	38,2%	18	10,9%	10	6,1%	5	3,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	1,8%
3	20	12,1%	6	3,6%	2	1,2%	2	1,2%	3	1,8%	2	1,2%	4	2,4%
4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Fisherův přesný test  $p=0,016$ . **Závislost pozitivita nonsentinelových uzlin na gradingu je signifikantní.**

#### **4. Závislost positivity nonsentinelových uzlin na počtu pozitivních sentinelových uzlin**

Testovaná hypotéza byla stanovena takto: pozitivita nonsentinelových uzlin je nezávislá na počtu pozitivních sentinelových uzlin. Počet pozitivních nonsentinelových uzlin byl stratifikován od 0 po 5 a více. Počet pozitivních sentinelových uzlin byl stratifikován od 1 do 4. K otestování hypotézy byl použit Fisherův přesný test. Hodnota  $p$  je rovna 0,0004. Znamená to, že při hladině významnosti 5% lze konstatovat, že pozitivita nonsentinelových uzlin **závisí signifikantně na počtu pozitivních sentinelových uzlin** (viz tab. 53).

Tabulka 53 **Závislost positivity nonsentinelových uzlin na počtu pozitivních sentinelových uzlin**  $n=165$

Počet pozit. NSU \ Počet pozit. SU	1	2	3	4
0	80	19	4	0
1	21	3	0	1
2	5	7	0	0
3	4	1	4	0
4	4	0	0	1
5	1	0	1	0
> 5	4	3	1	1

Fisherův přesný test  $p = 0,0004$ . **Závislost positivity nonsentinelových uzlin na počtu pozitivních sentinelových uzlin je signifikantní.**

### **5.Porovnání velikosti nádoru ve skupinách N0 a N1.**

Testovaná hypotéza byla stanovena takto: nulová hypotéza - velikosti nádorů ve skupinách N1 a N0 se neliší, alternativní - velikost nádoru ve skupině N1 je větší nežli ve skupině N0. Průměrná velikost nádoru ve skupině N1 je 18 mm, ve skupině N0 13,5 mm. K otestování hypotézy byl použit t-test pro nezávislé vzorky. Hodnota p je rovna 0,000000. Znamená to, že při hladině významnosti 5% lze konstatovat, že průměrná **velikost nádorů ve skupině N1 je signifikantně větší než ve skupině N0** (viz tab. 54).

Tabulka 54 **Porovnání velikosti nádoru ve skupinách N0 a N1**

Průměr nádoru N0 (mm)	13,5±
Průměr nádoru N1 (mm)	18,0±
Hodnota t	-5,58
<b>P</b>	<b>0,000</b>
Počet patientek N0 (n)	447
Počet patientek N1 (n)	92

T testem pro nezávislé vzorky bylo zjištěno, že **p = 0,000000** a tedy **velikost nádoru ve skupině N1 je signifikantně větší nežli ve skupině N0.**

### **6.Porovnání velikosti nádoru ve skupinách N0 a N1Mi**

Testovaná hypotéza byla stanovena takto: nulová hypotéza - velikosti nádorů ve skupinách N1Mi a N0 se neliší, alternativní - velikost nádoru ve skupině N1Mi je větší nežli ve skupině N0. Průměrná velikost nádoru ve skupině N1Mi je 15 mm, ve skupině N0 pak 13,5 mm. K otestování hypotézy byl použit t-test pro nezávislé vzorky. Hodnota p je rovna 0,080841. Znamená to, že při hladině významnosti 5% lze konstatovat, že průměrná velikost nádorů ve skupině N1Mi *není signifikantně větší než ve skupině N0* (viz tab. 55).

**Tabulka 55 Porovnání velikosti nádoru ve skupinách N0 a N1Mi**

Průměr nádoru N0 (mm)	13,5±
Průměr nádoru N1Mi (mm)	15,0±
Hodnota t	-1,75
<b>P</b>	<b>0,08</b>
Počet patientek N0 (n)	447
Počet patientek N1Mi (n)	72

T testem pro nezávislé vzorky bylo zjištěno, že **p = 0,08** a tedy **není signifikantní rozdíl ve velikosti nádoru v kategoriích N0 a N1Mi.**

### ***Porovnání velikosti nádoru ve skupinách N1 a N1Mi***

Testovaná hypotéza byla stanovena takto: nulová hypotéza - velikosti nádorů ve skupinách N1Mi a N1 se neliší, alternativní - velikost nádoru ve skupině N1 je větší nežli ve skupině N1Mi. Průměrná velikost nádoru ve skupině N1Mi je 15 mm, ve skupině N1 pak 18 mm. K otestování hypotézy byl použit t-test pro nezávislé vzorky. Hodnota p je rovna 0,0083. Znamená to, že při hladině významnosti 5% lze konstatovat, že průměrná velikost nádorů ve skupině N1 **je signifikantně větší než ve skupině N1Mi** (viz tab. 56).

Tabulka 56 **Porovnání velikosti nádoru ve skupinách N1Mi a N1.**

Průměr nádoru N1Mi (mm)	15,0±
Průměr nádoru N1 (mm)	18,0±
Hodnota t	-2,67
<b>P</b>	<b>0,0083</b>
Počet pacientek N1Mi (n)	447
Počet pacientek N1 (n)	92

T testem pro nezávislé vzorky bylo zjištěno, že **p=0,0083** a tedy, že **velikost nádoru je ve skupině N1 signifikantně větší nežli ve skupině N1Mi.**

## 5.5. Diskuse

V multicentrické studii byly vytyčeny následující cíle:

- 1. Vytvořit multicentrickou studii sentinelových uzlin karcinomu prsu v České republice.*
- 2. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezu makrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.*
- 3. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezu mikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.*
- 4. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezu submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.*
- 5. Hledat prediktivní faktory, které ovlivňují postižení nonsentinelových uzlin ve smyslu metastáz.*

### *1. Vytvořit multicentrickou studii sentinelových uzlin v České republice*

Byla vytvořena první česká multicentrická studie sentinelových uzlin karcinomu prsu, na níž participovaly chirurgické kliniky v Pardubicích, v Plzni a Ostravě a chirurgické oddělení ve Zlíně. Zhodnoceno bylo 636 pacientek a 637 nádorů. Sentinelové uzliny byly zhodnoceny na základě doporučení Společnosti českých patologů.

### *2. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezu makrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.*

Studie zabývající se lokoregionálními metastázami se shodují na tom, že regionální recidiva většinou vychází z pozitivních lymfatických uzlin ponechaných v axile. Velmi zřídka se lokální axilární recidiva rozvine na základě metastázy recidivujícího karcinomu prsu. Disekce axily je standardním výkonem v léčbě karcinomu prsu. Výskyt lokálních recidiv v souvislosti s disekcí axily je uváděn v rozsahu 0,3-3% [76,77,78]. V desetileté klinické studii Fisher, Fisher a Redmond [83] prokázali, že přežití žen s karcinomem prsu je závislé na počtu pozitivních lymfatických uzlin. Pacienti s negativními axilárními uzlinami měli 5-ti leté a 10-ti leté přežití 78% resp. 65%. Stejný trend byl zaznamenán i u pacientek s pozitivními

axilárními uzlinami. Pacientky s pozitivními axilárními uzlinami měly 5-ti leté a 10-ti leté přežití 46%, resp. 25%. Diab a kol. prokázal, že přítomnost více než 10 pozitivních lymfatických uzlin je spojena se zvýšeným rizikem lokoregionální recidivy [82]. Incidence recidivy v axile je závislá na rozsahu axilární disekce a množství odstraněných lymfatických uzlin. Dánská Breast Cancer Group zhodnotila 3128 pacientů a našla závislost mezi množstvím negativních uzlin a incidencí axilární recidivy. Pokud disekce axily nebyla provedena, byl pozorován výskyt axilární recidivy v rozsahu 19%, v případě, že byly odstraněny méně než dvě uzliny, byla pozorována recidiva v axile v 10%, v případě, že bylo odstraněno méně než 5 uzlin, byla pozorována recidiva v axile v rozsahu 5%. Tříprocentní recidiva byla pozorována v případě, že bylo disekováno více než 5 uzlin [79]. Později stejná skupina doporučila odstranit minimálně 10 lymfatických uzlin k dosažení optimální regionální kontroly choroby [80]. Podobné výsledky byly zaznamenány v NSABP- B-04 studii. Pacientky zde byly randomizovány do 3 skupin: první skupina obsahovala pacientky s provedenou totální mastektomií a disekcí axily, druhá skupina obsahovala nemocné s provedenou totální mastektomií s iradiací axily a třetí skupina obsahovala pacientky pouze s totální mastektomií. Incidence axilární recidivy byla 21% v případě, že nebyla provedena disekce axily. Dále bylo zjištěno, že se recidiva v axile vyskytla ve 12% v případě, když bylo odstraněno 6 a méně lymfatických uzlin, a v 0,3%, pokud bylo odstraněno více než 10 lymfatických uzlin [83]. V této prospektivní randomizované studii mělo 40% pacientek, které podstoupily totální mastektomii s disekcí axily, pozitivní axilární uzliny. Na základě tohoto faktu by bylo možno předpokládat, že ve skupině pacientek, které podstoupily pouze totální mastektomii by zůstaly pozitivní uzliny v axile ve stejném procentu. Nicméně pouze 17,8% pacientek podstoupilo odloženou disekci axily pro recidivu. Fisher dále prokázal, že axilární disekce v rozsahu I. a II. Bergovy etáže je přesná metoda stanovení stagingu a prognózy onemocnění. K tomuto stanovení je potřebný zisk alespoň 10 lymfatických uzlin [84].

V české multicentrické studii bylo v kategorii N1 celkem 92 pacientek. Z těchto 92 pacientek podstoupilo disekci axily 90 nemocných. Z těchto 90 pacientek mělo pozitivní nonsentinelové uzliny 45 pacientek, tedy 50% pacientek (viz tab. 46). Jedná se o vysoké procento nemocných a odpovídá výsledkům publikovaným ostatními autory. Podle Turnera, Marina, Mignotte, Dabbse, Nose a dalších je incidence postižení nonsentinelových uzlin v případě makrometastáz v rozmezí 39%-79% a většinou závisí na velikosti tumoru [85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95].

Na základě výše uvedených faktů, které hovoří o vysokém procentu recidivy při ponechaných pozitivních uzlinách v axile, bylo prokázáno, že ***nález makrometastáz při sentinelové biopsii vyžaduje jednoznačně provedení kompletní axilární disekce jako prevence lokoregionální recidivy.***

S ohledem na kontroverze studií zabývajících se vlivem disekce axily na přežití pacientek s karcinomem prsu nelze jednoznačně uzavřít, že provedení disekce axily po nález makrometastáz v sentinelové uzlině zlepšit také přežití žen s karcinomem prsu.

### ***3. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nález mikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.***

Druhým cílem studie bylo určit incidenci metastáz v nonsentinelových uzlinách v případě mikrometastáz detekovaných v sentinelových uzlinách a na základě tohoto výsledku rozhodnout, zdali je nutno provést axilární disekci u pacientů s nálezem mikrometastáz. Tato otázka je již dlouho diskutována [95,96,97] a nebyla jednoznačně zhodnocena. Recentní studie publikované Coxem, van Rijkem, Menesem a Gipponim [99,100,101,102] prezentují postižení nonsentinelových uzlin u pacientů s nálezem mikrometastáz v sentinelových uzlinách v rozsahu od 13,7 % do 20,0%. Stejně jako v případě makrometastáz hrozí recidiva onemocnění v axile při ponechaných pozitivních uzlinách. Tito autoři podporují na základě svých výsledků provedení kompletní disekce axily u pacientů s nálezem mikrometastáz v sentinelových uzlinách.

Colleoni, Cote a mezinárodní Ludwig studie uvádějí, že pacientky s nálezem mikrometastáz v sentinelových uzlinách mají horší prognózu nežli pacientky bez postižení sentinelových uzlin [103,104,105]. V české multicentrické studii bylo ve skupině mikrometastáz celkem 72 pacientek. Celkem 60 pacientek podstoupilo disekci axily. Zbýlých 12 pacientek disekci axily nepodstoupilo z toho důvodu, že nemocné samy tento výkon odmítly anebo že jim nebyl doporučen lékařem. Z celkového počtu 60 pacientek, které podstoupily disekci axily byla u 16 z nich, tedy ve 26,7% zaznamenána pozitivita nonsentinelových uzlin (viz tab. 42).



Dalším faktem, který je nutno zmínit, je skutečnost, že další léčba karcinomu prsu ve smyslu lokoregionální kontroly je závislá nejenom na tom, zda jsou uzliny v axile pozitivní, ale také na tom, kolik pozitivních uzlin v axile je přítomno. Pacientky s nálezem mikrometastáz v uzlinách jsou hodnoceny jako pacientky s pozitivními uzlinami (totéž však nelze říci o pacientkách s nálezem submikrometastáz v uzlinách, které jsou hodnoceny jako pacientky bez postižení uzlin). Indikace k iradiaci axily je daná počtem pozitivních uzlin detekovaných v axile. Pokud jsou v axile přítomny více než 3 pozitivní uzliny, je indikována iradiace axily jako prevence lokoregionální recidivy. Proto je nutno znát přesný počet pozitivních uzlin, a to lze v případě nálezu mikrometastáz v sentinelových uzlinách docílit pouze následnou disekcí axily.

Výsledky multicentrické studie odpovídají výsledkům studií autorů podporujících disekci axily jako metodu volby při nálezu mikrometastáz v sentinelových uzlinách. Na základě tohoto vysokého procenta pozitivních nonsentinelových uzlin se domníváme, že k zajištění *dostatečné lokoregionální kontroly při nálezu mikrometastáz v sentinelových uzlinách je nutné provést následně disekci axily a přesně zhodnotit počet pozitivních uzlin ze sentinelové biopsie a z disekátu axily.*

#### ***4. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezu submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.***

Problematika provedení či neprovedení axilární disekce při nálezu submikrometastáz nebo tumorozních buněk v sentinelových uzlinách je kontroverzní. Swenson, Silberman, Veronessi, Schrenk a další ukazují na morbiditu spojenou s disekcí axily [106-112]. Poukazují na fakt, že kompletní axilární disekce s sebou přináší množství komplikací a že je výhodné se vyvarovat těchto komplikací, pokud je to možné. Komplikace spojené s disekcí axily jsou v práci již dříve diskutovány. Chu, Hwang, Calhoun, Freneaux a další [113-121,128] udávají relativně nízké procento (0-7,6%) postižení nonsentinelových uzlin v případě nálezu submikrometastáz při sentinelové biopsii. Autoři těchto studií zastávají názor, že riziko lokoregionální recidivy je v těchto případech velmi nízké, a domnívají se, že lze vynechat disekci axily při nálezu submikrometastáz. Zdůrazňují relativně vysoké procento komplikací spojených s potencionální disekcí axily. Při porovnání nízkého rizika postižení

nonsentinelových uzlin a relativně velkého rizika komplikací spojených s disekcí axily vidí jako benefit pro pacienta neprovádět disekci axily.

Naproti tomu Cox, Jakub, McCready, Menes, Saidi, Berquist a další [99,122, 91,123,124,125,126,85,127] ukazují relativně vysoké procento postižení nonsentinelových uzlin v případě nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách, a to až ve výši do 25% (viz tab. 57).

Tabulka 57 **Pozitivita nonsentinelových uzlin ve skupině N0 I+ ve světové literatuře**

Autor	Relativní četnost (%)
Chu	0,0
Hwang	0,0
Fréneaux	3,0
Calhoun	4,9
Nos	6,0
van Rijk	7,0
Gray	7,1
Fournier	6,3
Kamath	7,6
Cox	9,3
Wong	11,0
Teng	11,5
Turner	13,0
Jakub	15,0
McCready	16,7
Berkvist	17,0
Menes	19,0
Marin	22,0
Saidi	25,0

Výše uvedení autoři uvádějí, že pacienti s nálezem submikrometastáz v sentinelových uzlinách jsou dle AJCC klasifikace zařazeni do kategorie N0I+. Skutečnost, že axilární disekce není provedena, vede dle těchto autorů k riziku, že v axile zůstanou pozitivní nonsentinelové uzliny a u pacientů nebude řádně proveden staging. Tito pacienti budou podstážováni a následně jim nebude podána dostatečná adjuvantní léčba. Pacienti tímto budou ohroženi na životě a jejich prognóza bude horší.

V multicentrické studii bylo zařazeno do kategorie submikrometastáz, tedy N0 I+, 25 pacientek. Z celkového počtu 25 pacientek podstoupilo disekci axily 15 pacientek. Sentinelové uzliny byly zpracovány, stejně jako při nálezů makrometastáz a mikrometastáz, specificky dle doporučení Společnosti českých patologů. Při tomto způsobu zpracování byl zaznamenán výskyt submikrometastáz v nonsentinelových uzlinách v jednom případě z patnácti, tedy v 6,7%, což je nízké procento (viz tab. 38). Výskyt submikrometastáz v sentinelových uzlinách není frekventní. Ačkoliv je v české multicentrické studii 636 pacientek s 637 nádory, je počet 25 nemocných s nálezem submikrometastáz nízký a zahrnuje pouze 3,9% z celkového počtu. Disekci axily podstoupilo pouze 15 pacientek a z nich v jednom případě byla zaznamenána pozitivita nonsentinelových uzlin ve smyslu makrometázy. Z počtu jedné pozitivní pacientky z 15 nelze stanovit jednoznačně závěr, zdali je nutné provést při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách disekci axily či ne. Je nutno konstatovat, že i v ostatních studiích jsou počty pacientek s nálezem submikrometastáz v sentinelových uzlinách nízké. Marin udává 3 pacientky s pozitivní NSU z celkových 18 pacientek s nálezem submikrometastáz v SU, dále McCready udává 2 pacientky s pozitivní NSU z celkových 12 pacientek s nálezem submikrometastáz v SU [91], Kamath udává 2 pacientky s pozitivní NSU z celkových 26 pacientek s nálezem submikrometastáz v SU [121], Saidi udává 3 pacientky s pozitivní NSU z celkových 12 pacientek s nálezem submikrometastáz v SU [124] a Wong udává 3 pacientky s pozitivní NSU z celkových 28 pacientek s nálezem submikrometastáz v SU [127].

Domníváme se, že ke stanovení optimálního chirurgického postupu při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách je nutné provést retrospektivní metaanalýzu studií a na základě vyšších čísel stanovit tento optimální postup. Další možností je provedení prospektivní studie pacientek léčených pomocí sentinelové biopsie. Nemocné s pozitivitou sentinelových uzlin ve smyslu submikrometastáz by v tomto případě byly randomizovány do dvou ramen. V jednom rameni by nebyla provedena disekce axily a pacientky by byly pouze observovány, ve druhém rameni by byla provedena disekce axily. Hodnotil by se disease free interval, recidiva v axile a přežití nemocných. Na základě těchto výsledků by byl stanoven optimální postup při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách.

### ***5. Hledat prediktivní faktory, které ovlivňují postižení nonsentinelových uzlin ve smyslu metastáz***

Stejně jako nepanuje ve světové literatuře jednoznačný názor na provádění disekce axily v případě mikrometastáz a submikrometastáz v sentinelových uzlinách, nejsou jednoznačně stanoveny prediktivní faktory postižení nonsentinelových uzlin.

Jako prediktivní faktory jsou nejčastěji uváděny velikost tumoru, grading, velikost metastáz v sentinelových uzlinách, počet pozitivních sentinelových uzlin, lymfovaskulární invaze a extravaskulární invaze.

#### ***Velikost nádoru***

Velikost nádoru je považována mnohými studii, mezi nimiž lze zmínit např. francouzskou multicentrickou studii, za prediktivní faktor postižení nonsentinelových uzlin [85,86,89,92,115,129,130]. Na druhou stranu Rahusenovi, Abdessalamovi a Vialimu [131,132,133] se nepodařilo prokázat, že velikost tumoru je prediktivním faktorem postižení nonsentinelových uzlin, stejně i v evropské multicentrické studii nebyla prokázána velikost tumoru jako prediktivní faktor postižení nonsentinelových uzlin.

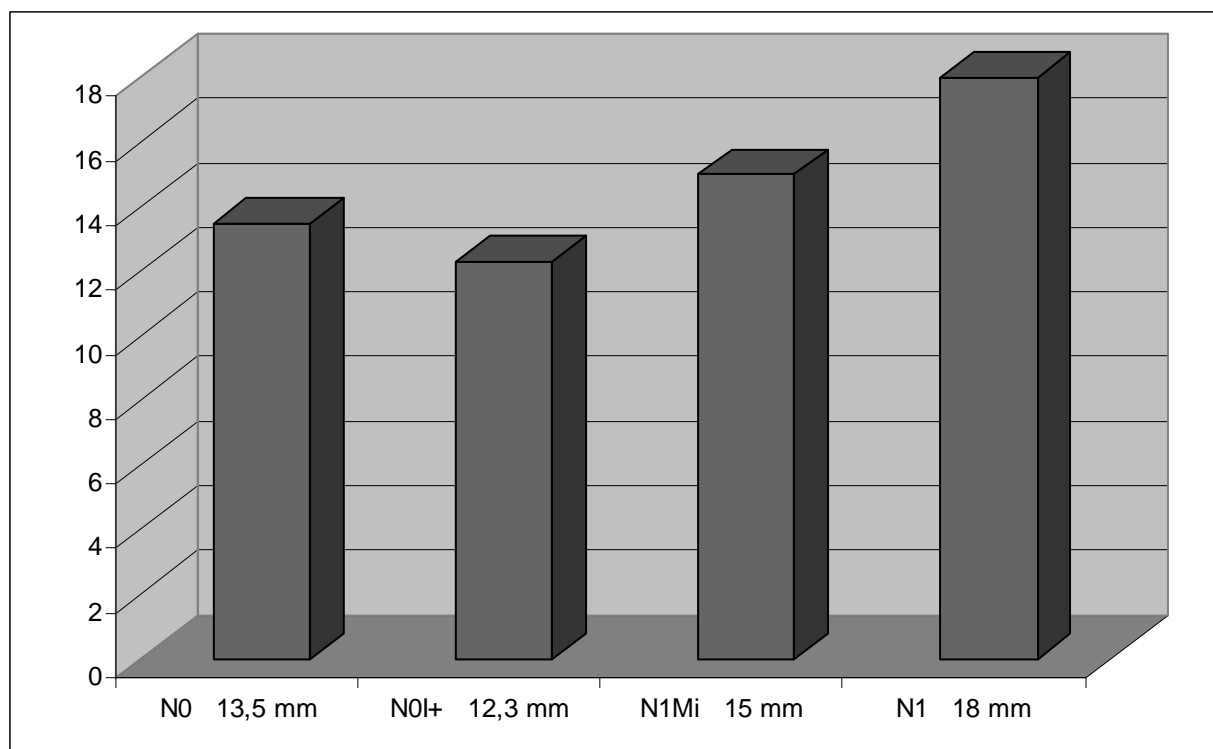
V české multicentrické studii při stratifikaci velikosti nádoru po 5 mm od 0 mm do 30 mm byla Fisherovým přesným testem prokázána hodnota  $p = 0,11$ . Při hladině závislosti 5% lze konstatovat, že bylo zamítnuto tvrzení, že pozitivita a velikost tumoru jsou nezávislé.

I když velikost tumoru do jisté míry korelovala s postižením nonsentinelových uzlin, ***nelze konstatovat, že v naší studii byla signifikantním prognostickým faktorem.***

Se závěry studií prokazujících velikost nádoru jako prediktivní faktor postižení nonsentinelových uzlin lze souhlasit. Fakt, že v naší studii nebyl tento faktor signifikantně prokázán je způsoben tím, že ve studii byly pacientky s malou velikostí nádorů. Celkem 84,6% patientek bylo ve stadiu Tis, T1a, T1b a T1c, tedy do 2 cm. Pouze 15,2 % patientek bylo v kategorii T2 a 0,2% patientek bylo v kategorii T3. V tomto souboru, kdy je tak vysoké procento patientek ve stadiu Tis a T1, pozbývá velikost nádoru jako prediktivní faktor svoji váhu. Ve francouzské multicentrické studii, kde byla velikost nádoru jako prediktivní faktor potvrzena, bylo 25% patientek ve stadiu T2 a T3 [129]. Stejně i v Turnerově studii, kde byla velikost nádoru potvrzena jako prediktivní faktor, bylo 46% patientek ve stadiu T2, T3 a T4 [85].

V české multicentrické studii jsme však zjistili, že nejvyšší průměrná velikost nádoru byla největší ve skupině N1, a to 18 mm, ve skupině N1Mi 15 mm, ve skupině N0I+ 12,3 mm

a ve skupině N0 13,5 mm (viz graf 1). Pokud jsme porovnali průměrnou velikost nádoru v jednotlivých skupinách, zjistili jsme, že byl zaznamenán **signifikantní rozdíl ve velikosti nádoru v kategoriích N1Mi a N1 ( $p=0,008290$ ) a v kategoriích N0 a N1 ( $p=000000$ )**. Nebyl však zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinami N0 a N1Mi ( $p=0,080841$ ).



**Graf 1 Průměrná velikost nádorů v jednotlivých skupinách**

### ***Velikost metastáz***

Ve světové literatuře většina studií hodnotí velikost metastázy v sentinelových uzlinách jako prediktivní faktor postižení nonsentinelových uzlin [86,89,124,134,135]. Pouze francouzské multicentrické studii se nepodařilo tento fakt prokázat [129].

V multicentrické studii byla velikost metastáz v sentinelových uzlinách stratifikována do 3 kategorií. Jednalo se o kategorii submikrometastáz při velikosti metastázy 0-0,2mm, kategorii mikrometastáz 0,2-2 mm a kategorii makrometastáz při velikosti nad 2 mm. Postižení nonsentinelových uzlin v případě nálezu submikrometastáz v sentinelových uzlinách bylo 6,7% (1 pacientka s pozitivní nonsentinelovou uzlinou z 15 pacientek). Postižení nonsentinelových uzlin v případě nálezu mikrometastáz v sentinelových uzlinách bylo ve 26,7% (16 pacientek s pozitivní nonsentinelovou uzlinou z 60 pacientek). Ve skupině makrometastáz jsme zaznamenali 50% pozitivitu nonsentinelových uzlin (45 z 90).

Pomocí chí-kvadrát testu nezávislosti bylo prokázáno, že četnost pacientek s pozitivními NSLN závisí signifikantně na velikosti metastázy ( $p=0,0005$ ).

***Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že velikost metastáz v sentinelových uzlinách je signifikantním prediktivním faktorem postižení nonsentinelových uzlin.***

### ***Počet pozitivních sentinelových uzlin***

Pozitivita sentinelových uzlin je uváděna jako další prediktivní faktor postižení nonsentinelových uzlin [85,88,114,129,132]. Na rozdíl od dalších prediktivních faktorů jako např. velikosti tumoru a velikosti metastáz v sentinelových uzlinách není tento prediktivní faktor v literatuře zpochybňován. Všeobecně se dá očekávat, že čím více je postižených sentinelových uzlin, tím více bude pozitivních nonsentinelových uzlin. Je nutné konstatovat, že při detekci sentinelové uzliny je nutno správně detekovat všechny sentinelové uzliny, tedy nejenom jednu, ale jejich úplný počet.

V multicentrické studii jsme stratifikovali počet sentinelových uzlin do kategorií 1,2,3 a 4. Počet nonsentinelových uzlin jsme stratifikovali do 6 kategorií 0,1,2,3,4,5 a více nežli 5. Pomocí Fisherova přesného testu jsme došli k hodnotě ( $p=0,0004$ ). ***Lze tedy konstatovat, že závislost positivity nonsentinelových uzlin na pozitivitě sentinelových uzlin je při hladině nezávislosti 5% signifikantní.***

### ***Grading***

Grading je považován za jeden z nejdůležitějších prediktivních faktorů postižení nonsentinelových uzlin [85,129]. S rostoucím gradingem roste pravděpodobnost postižení nonsentinelových uzlin.

V multicentrické studii byla hodnota Fisherova přesného testu v hodnocení gradingu jako prediktivního faktoru ( $p = 0,016$ ). *Na základě tohoto výsledku lze tedy konstatovat, že závislost positivity nonsentinelových uzlin na gradingu je signifikantní.*

### ***Extranodální invaze a lymfovaskulární invaze***

Tyto faktory jsou také uváděny jako prognostické faktory postižení nonsentinelových uzlin. Indikace k sentinelové biopsii na pracovištích, která se zúčastnila multicentrické studie byly hlavně u nižších tumorozních T1 a T2 kategorií. Proto pro možnost hodnocení extranodální invaze a lymfovaskulární invaze nebylo dostatečné množství pacientů.



## 5.6. Závěr

S ohledem na vytyčené cíle klinické části lze uzavřít:

### **1. Vytvořit multicentrickou studii sentinelových uzlin v České republice.**

Byla vytvořena první česká multicentrická studie sentinelových uzlin karcinomu prsu, na níž participovaly chirurgické kliniky v Pardubicích, v Plzni a Ostravě a chirurgické oddělení ve Zlíně. Zhodnoceno bylo 636 pacientek a 637 nádorů. Sentinelové uzliny byly zhodnoceny na základě doporučení Společnosti českých patologů.

### **2. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezů makrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.**

Při nálezů makrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu je nutné **provést disekci axily**, aby se předešlo recidivě nádorového onemocnění v axile. V multicentrické studii byla zjištěna v 50% pozitivita nonsentinelových uzlin při nálezů makrometastázy v axile.

Současně je nutno znát také **přesný počet pozitivních uzlin** s ohledem na další možnou **radiační léčbu axily**.

V případě nedostatečného zhodnocení axilárního stagingu hrozí nedostatečná léčba pacientek a ohrožení recidivou onemocnění v axile.

### **3. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezů mikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.**

Při nálezů mikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu, za předpokladu zpracování uzlin dle doporučení Společnosti českých patologů, je nutno **provést disekci axily** jako preventivní zákrok recidivy v axile. V multicentrické studii byla zjištěna 26,7% pozitivita nonsentinelových uzlin při nálezů mikrometastáz v axile.

Současně je nutno znát také **přesný počet pozitivních uzlin** s ohledem na další možnou **radiační léčbu axily**, stejně jako v případě makrometastáz.

V případě nedostatečného zhodnocení axilárního stagingu hrozí nedostatečná léčba a ohrožení pacientek recidivou v axile.

#### ***4. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu.***

V multicentrické studii bylo zjištěno 6,7% postižení nonsentinelových uzlin v případě nálezů submikrometastáz. Výsledek je však stanoven na základě malých čísel (podobně jako u dalších studií), a jeho validita je zpochybnitelná. Ke stanovení optimálního postupu je nutno provést retrospektivní metanalýzu studií či prospektivní randomizovanou studii, ve které by se porovnaly výsledky léčby u pacientek, které podstoupily disekci axily při nálezů submikrometastáz s pacientkami, které nepodstoupily disekci axily při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách a byly pouze observovány.

#### ***5. Hledat prediktivní faktory, které ovlivňují postižení nonsentinelových uzlin ve smyslu metastáz.***

Mezi signifikantní prediktivní faktory postižení nonsentinelových uzlin patří ***velikosti metastázy, grading, počet pozitivních sentinelových uzlin***. Vzhledem k malé velikosti nádorů ve studii se nepodařilo prokázat, že velikost nádoru je signifikantním prediktivním faktorem postižení nonsentinelových uzlin.

## **6. Závěry disertační práce**

Vzhledem k tomu, že ve světě existují diskrepance v hodnocení sentinelových uzlin a to na úrovni objemu zpracované uzliny, v množství řezů uzlinou, v množství řezů hodnocených HE a IHC, v používání různých druhů protilátek proti cytokeratinům a v různých definicích jednotlivých druhů metastáz v uzlině, bylo cílem histopatologické analýzy souboru ověřit záchyt metastáz v sentinelových uzlinách specificky pomocí doporučení Společnosti českých patologů, které je ojedinělé s ohledem na způsob zpracování uzliny a použití koktailu proti cytokeratinům.

1. V histopatologické analýze souboru jsme ověřili, že sentinelové uzliny je nutno hodnotit nejen HE vyšetřením, ale také pomocí IHC vyšetření. IHC vyšetření nezvyšuje v porovnání s HE vyšetřením detekci makrometastáz, ale zvyšuje detekci mikrometastáz a submikrometastáz o 1,7% , resp. 8,6%. Během vyšetření je nutno zpracovat celou uzlinu, aby nebyly opomenuty metastázy často lokalizované subkapsulárně.

2. V rámci klinické části byla vytvořena první česká multicentrická studie sentinelových uzlin karcinomu prsu, na niž participovaly chirurgické kliniky v Pardubicích, Plzni, Ostravě a chirurgické oddělení ve Zlíně. **Celkem bylo zhodnoceno 636 pacientek s 637 nádory.** Pacientky byly rozděleny do 4 skupin podle velikosti metastáz v sentinelových uzlinách dle AJCC. **Ve skupině N0, bez postižení sentinelových uzlin bylo 448 nádorů, ve skupině N0I+, tedy submikrometastáz, bylo 25 pacientek, ve skupině N1Mi, tedy mikrometastáz, bylo 72 pacientek a ve skupině N1, tedy makrometastáz, bylo 92 pacientek.**

3. Úkolem chirurga je *lokoregionální kontrola karcinomu prsu a stanovení stágingu*, který je předpokladem k další léčbě karcinomu prsu. Cílem klinické části proto bylo zhodnotit riziko postižení nonsentinelových uzlin při nálezů makrometastáz, mikrometastáz a submikrometastáz v sentinelových uzlinách a dále zhodnotit prediktivní faktory postižení nonsentinelových uzlin a na základě toho doporučit operační postupy ve smyslu provedení disekce axily či vynechání disekce axily.

4. Při postižení sentinelových uzlin **makrometastázami byla zaznamenána 50% pozitivita nonsentinelových uzlin. V tomto případě je disekce axily plně indikována jednak jako prevence lokoregionální recidivy a jednak jako stágingová metoda.** Stáging je poté podkladem k adjuvantní léčbě.

5. Při postižení sentinelových uzlin **mikrometastázami byla zaznamenána 26,7% pozitivita nonsentinelových uzlin. V tomto případě je disekce axily rovněž plně**

**indikována jednak jako prevence lokoregionální recidivy a jednak jako stagingová metoda.** Staging je také v tomto případě podkladem k další adjuvantní léčbě.

6. Při postižení sentinelových uzlin **submikrometastázami byla zaznamenána 6,7% pozitivita nonsentinelových uzlin.** Výsledek je stanoven na základě positivity nonsentinelové uzliny u jedné pacientky z patnácti. Ke stanovení optimálního postupu je proto **nutno provést retrospektivní metanalýzu studií či prospektivní randomizovanou studii,** ve které by se porovnaly výsledky léčby u pacientek, které podstoupily disekci axily při nálezů submikrometastáz s pacientkami, které nepodstoupily disekci axily při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách a byly pouze observovány. Na základě výsledků těchto studií by byl stanoven optimální postup chirurgické léčby axily při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách

7. Ve studii se podařilo prokázat jako **prediktivní faktory: počet pozitivních sentinelových uzlin, velikost metastázy a grading.** Nepodařilo se však prokázat **velikost nádoru jako prediktivní faktor.** Bylo to z toho důvodu, že dominantní část pacientek měla velikost tumoru do 2 cm. **Při těchto relativně malých rozměrech ztrácí velikost nádoru jako prediktivní faktor svoji váhu.** Velikost nádoru však byla prokázána jako prediktivní faktor jinými studii, které pracovaly s většími nádory, a proto je nutno velikost nádoru za prediktivní faktor postižení non-sentinelových uzlin považovat.

#### **Přínos disertační práce pro praxi:**

*Závěry a výsledky studie mohou být doporučením léčebného postupu pro pracoviště účastníci se multicentrické studie při nálezech makrometastáz a mikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu na základě zpracování uzlin stanoveném Společností českých patologů.*

*Optimální léčebný postup při nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu není zatím definitivně stanoven a vyžaduje provedení dalších studií.*

## **7. Summary**

# **I. Summary of the histopathological analysis**

## **Introduction**

Sentinel lymph node biopsy is relatively new staging method in breast cancer women. Sentinel lymph nodes are assessed by hematoxylin eosin (HE) or by combination of HE and immunohistochemistry (IHC). The reason of the histopathological analysis was to compare histological work up by HE and immunohistochemical work up of sentinel lymph nodes and based on this comparison find if immunohistochemical examination of sentinel lymph nodes brings benefit to the patients or not.

## **The goals of histopathological analysis**

- 1. Compare detection of macrometastases in sentinel lymph nodes using hematoxylin-eosin examination and immunohistochemical examination according to the Czech Pathological Society guidelines.*
- 2. Compare detection of micrometastases in sentinel lymph nodes using hematoxylin-eosin examination and immunohistochemical examination according to the Czech Pathological Society guidelines.*
- 3. Compare detection of submicrometastases in sentinel lymph nodes using hematoxylin-eosin examination and immunohistochemical examination according to the Czech Pathological Society guidelines.*

## Material and Methods

Between January 1st 2006 and December 31 st 2008 there were operated 173 patients with 174 breast cancer tumors at the Department of Surgery Pardubice. Breast cancer tumors and sentinel lymph nodes were consequently assessed at the Fingerland's Institute of Pathology in Hradec Králové.

Sentinel lymph nodes were evaluated according the guidelines of Czech Pathology Society by the student and his supervisor.

SLNs were fixed in formalin and subsequently cut into the sections 2-3 mm in thickness. Following processing and embedding in parafin, sections were sectioned serially at intervals of 50 – 100 µm for preparation of three tissue sections, each measuring 2-3 µm in thickness. The sections were stained by hematoxylin and eosin staining. If HE was negative, IHC examination with use of the pancytokeratin antibody AE1/AE3 was performed in intervals of 100- 500 µm.

Based on size of metastases patients were stratified into groups according the **American Joint Committee on Cancer (AJCC)**.

### AJCC groups

1. *pN0 group*- patients without SLN involvement detected either by HE or IHC examination.
2. *pN0I+ group* – *group of submicrometastases or isolated tumor cells* – all metastatic lesions are not greater than 0,2 mm, detected either by HE or IHC examination.
3. *pN1Mi* – *micrometastases* - all metastatic lesions greater than 0,2 mm but not greater than 2,0 mm in largest dimension, detected either by HE or IHC examination.
4. *pN1* – *macrometastases* – all metastatic lesions greater than 2 mm, detected either by HE or IHC examination.

## Results

Totally, 173 patients underwent sentinel lymph node biopsy. One patient had bilateral tumor. There were performed 174 breast surgeries with sentinel lymph node biopsy.

Group pN0 comprised 116 patients with 117 tumors, group pN0I+ comprised 17 patients, group pN1Mi comprised 22 patients and group pN1 comprised 18 patients.



Using HE examination there were found originally 135 lymph node negative patients and 39 patients were found to be positive. From 39 positive patients 2 patients were found to have submicrometastases in sentinel lymph nodes, 19 patients were found to have micrometastases in sentinel lymph nodes and 18 patients were found to have macrometastases in sentinel lymph nodes.

If HE examination of the sentinel lymph nodes was negative, patients were assessed by immunohistochemical examination. There were found additional 15 (8,6%) patients with submicrometastases in sentinel lymph nodes and additional 3 (1,7%) patients with micrometastases in sentinel lymph nodes. There was not found any additional macrometastasis in sentinel lymph nodes by IHC examination. Totally, using HE and IHC examination there were found 17 patients with submicrometastases in sentinel lymph nodes, 22 patients with micrometastases and 18 patients with macrometastases. Total number of sentinel lymph node negative patients decreased using IHC examination from 135 to 117.

## **Discussion:**

According European Working Group for Breast Pathology there are discrepancies in Europe in assessment of sentinel lymph nodes in terms of: 1. volume of assessed sentinel lymph nodes, 2. number of sections in sentinel lymph nodes, 3. number of sections assessed by HE and IHC, 4. using the different types of antibodies against cytokeratin, 5. different definitions of metastases. For assessment of sentinel lymph nodes we used specific protocol given by Czech Pathological Society.

We showed, that IHC examination in comparison with HE examination does not improve detecting of macrometastases in sentinel lymph nodes. Using HE examination there were detected 18 patients with macrometastasis. Using IHC examination there were detected also 18 patients with macrometastasis.

In group pN1Mi there were detected by HE examination 19 patients with micrometastases. Using IHC we found another 3 (1,7%) patients from originally 135 negative patients to have micrometastases. ***Detection of micrometastases increased using IHC examination by 1,7%.***

We found 2 patients with submicrometastases using HE examination in sentinel lymph nodes. Using IHC we found another 15 (8,6%) patients from originally 135 HE

negative patients to have submicrometastases. *IHC examination increased detecting of submicrometastases by 8,6%.*

### **Conclusion:**

In histopathological analysis we proved, that there is necessary to perform IHC examination of sentinel lymph nodes and that there is not possible to perform just HE examination of sentinel lymph nodes.

We showed that:

1. IHC examination in comparisone with HE examination *does not increase detecting of macrometastases.*

2. IHC examination in comparisone with HE examination *increases detection of micrometastases by 1,7%.*

3. IHC examination in comparisone with HE examination *increases detection of submicrometastases or ITC by 8,6%.*

Our results show that sentinel lymph nodes should be assessed not only by HE examination but also by IHC examination.

## **II. Summary of the clinical part**

### **Introduction:**

Presenting multicentric studies in the literature is frequent. In the Czech Republic the multicentric studies are not so frequent. The goal of the clinical part was to create Czech Multicentric Study of sentinel lymph nodes and based on it 1) determine the rate of nonsentinel lymph node involvement at CALND in the case of SLN with 1. macrometastases, 2. micrometastases and 3. submicrometastases defined according to the 6th edition of AJCC, 2) to find predictive factors of SLN (NSLN) involvement

### **Patients and Methods**

We carried out a retrospective study of patients who underwent sentinel lymph node biopsy for breast cancer between January 1st 2006 and December 31 st 2008 in four centers: in the Department of Surgery, General Hospital Pardubice, in the Department of Surgery, Hospital Atlas Zlín, in the Department of Surgery, University Hospital Pilsen and in the Department of Surgery, University Hospital Ostrava.

Patients with positive sentinel lymph node dominantly underwent Berg I and II CALND. However, small number of patients refused this procedure.

The data regarding T stage, size of the tumor, size of metastases, histologic type, grade, number of SLN, number of NSLNs, total number of lymph nodes, number of positive lymph nodes, types of procedure and patient age were analysed.

Into the study there were not enrolled patients who underwent sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy.

Lymphatic mapping and SLN biopsy were performed with combination technique using injections of Tc 99 labeled microcolloidal albumin and blue dye (Bleu Patenté V, Guerbet). Tc 99 labeled microcolloidal albumin was injected in one day or two days protocol. Blue dye was injected 5 minutes before procedure in either subdermal, peritumoral or subareolar position.

Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes followed guidelines of Czech Pathological Society.

SLNs were fixed in formalin and subsequently cut into sections 3 mm in thickness. Following processing and embedding in paraffin, sections were sectioned serially at intervals of 50 – 100 µm for preparation of three tissue sections, each measuring 2-3 µm in thickness. The sections were stained by hematoxylin and eosin staining. If HE was negative, immunohistochemical examination with use of the pancytokeratin antibody AE1/AE3 was performed.

## **Results:**

The study group included 636 patients who underwent 637 breast procedures and SLN biopsy procedures. The mean patient age was 58.7 years. The mean number of SLN identified was 2.2. The mean size of tumor was 14.2 mm. SLN metastases were identified by HE and IHC examination in 189 cases (29.3%). Totally, 581 (91.2%) breast conserving surgeries (BCS) and 56 (8.8%) mastectomies were performed.

Patients were stratified into 4 subgroups according to AJCC: subgroup N0 - patients without SLN node metastatic involvement, subgroup N0I+ - patients with submicrometastases present in SLNs, subgroup N1Mi - patients with micrometastases present in SLNs and subgroup N1 with macrometastases present in SLNs.

Into the subgroup N0 there were enrolled 447 patients (performed 448 procedures). One patient had bilateral breast cancer. The mean patient age was 59.3 years, the mean number of SLNs was 2.1, the mean size of tumor was 13.4 mm.

The subgroup N0I+ consisted of 25 patients. The mean patient age was 57.2 years, the mean number of SLNs was 2.9, the mean size of tumor was 12.3 mm. In this subgroup, there were performed 15 CALNDs, in 10 cases CALNDs was not performed.

The subgroup N1Mi consisted of 72 patients. The mean patient age was 59.4 years, the mean number of SLNs was 2.1, the mean size of tumor was 15.0 mm. In this subgroup, there were performed 60 CALNDs, in 12 cases CALND was not performed.

The subgroup N1 consisted of 92 patients. The mean patient age was 55.1 years, the mean number of SLNs was 2.4, the mean size of tumor was 18.0 mm. In this subgroup, there were performed 90 CALNDs, in 2 cases CALND was not performed.

From 637 tumors there were 484(76,0%) patients with invasive ductal carcinoma, 57(8,9%) patients with invasive lobular carcinoma, 26(4,1%) patients with ductal carcinoma in situ, 8 (1,2%) patients with invasive ductal carcinoma and ductal carcinoma in situ, 1(0,2%) patient with lobular carcinoma in situ, 3 (0,4%) patients with invasive lobular

carcinoma and lobular carcinoma in situ, 12(1.9%) patients with mixed form of ductal and lobular carcinoma, 46(7.3%) patients with other type of tumor (medullary, mucinous, papillary carcinoma, adenoid cystic and adenomyoepithelial carcinoma).

One hundred and eighty patients (28.3%) were classified as well differentiated, 330 (51.8%) patients were classified as moderately differentiated, 126 (19.7%) patients were classified as poorly differentiated and 1 (0.2%) patient was classified as undifferentiated.

NSLN were positive in N1 subgroup in 50% (45/90), in subgroup N1Mi in 26.7% (16/60) and in subgroup N0 I+ in 6.7% (1/15).

Significant predictive factors of NSLN involvement by Fisher's exact test were tumor grade ( $p=0,016$ ) and number of positive sentinel lymph nodes ( $p=0,00004$ ). By  $\chi^2$  test we showed that another prognostic factor of nonsentinel lymph node involvement is size of metastasis ( $p=0,0005$ ), T stage ( $p=0.80125$ ) and tumor size ( $p=0,11$ ) were not significant predictive factors of NSLN involvement.

## **Discussion:**

### ***1) Non sentinel lymph node involvement in N1, N1Mi and N0I+ groups***

In our study, the involvement of NSLN in patients with macrometastases in SLNs is 50% (45 from 90). According to previously published studies the incidence of NSLN involvement in cases of the SLN macrometastases is high: 39%-79% and mostly depends on tumor size. Such rates not only justify but also necessitate CALND in case of macrometastases.

The second objective of the study was to determine the incidence of NSLN metastases in case of micrometastases detected in SLN and based on this result to decide, whether to perform CALND in N1Mi patients. The prognostic approach in patients with micrometastases was debated for a long time and showed divergent results. However, recent studies published by Cox, van Rijk, Menes and Gipponi, present NSLN involvement in patient with micrometastases ranged from 13.7% to 20.0%. These results advocate performing CALND in N1Mi patients. In our study, 26.7% of patients with micrometastases detected during SLN biopsy had additional metastases in NSLN. Our results comply with above mentioned results. Based on above mentioned we support the opinion to perform CALND in N1Mi patients.

The issue of submicrometastases or isolated tumor cells involvement of NSLN and following axillary treatment is more complex. Many studies show morbidity associated with CALND. There is no doubt that CALND brings complications to the patients and that there is

advantageous to avoid this method if possible. Some studies show relatively low percentage of NSLN involvement ranging from 0 to 7.6% and advocate avoiding of CALND in case of submicrometastatic involvement of sentinel lymph nodes. They emphasize avoiding the morbidity associated with CALND as a benefit of this approach. On the other hand, some studies show relatively high percentage of NSLN involvement in case of submicrometastatic finding in SLN up to 25%. Patients who have submicrometastases in SLN are declared as N0I+. According to authors who advocate performing CALND, if CALND is not performed in N0I+ patients, these are in risk to be understaged and consequently undertreated. Patients do not get adjuvant treatment and from this point their prognosis is worse.

In our study the N0I+ group comprised 25 patients. Ten patients refused CALND or this procedure was not recommended by the treating physician. Fifteen patients underwent CALND. Only 6,7% (1/15) of patients, who underwent CALND, had positive NSLN.

The result 6,7% of positivity nonsentinel lymph nodes in case of presence of submicrometastases is assessed based on one patient from fifteen patients and its validity is controversial. Retrospective metaanalysis or prospective randomised trial with more patients is needed to get valid results in case of submicrometastases in sentinel lymph nodes and consequent surgical approach to axilla.

## ***2) Predictive factors of NSLN involvement***

There are not consistent data regarding predictive factors of positivity of NSLN in the literature.

In our study we found tumor grade, number of positive lymph nodes and size of metastasis to be significant predictive factors, we did not find T stage and tumor size to be a significant predictive factor.

Similar results to our study, as far as predictive factors of positivity NSLN, shows European Multi- Institutional Study. In this study, T stage and size of the tumor was not also found as a predictive factor of NSLN involvement but grade, size of metastases in SLNs and number of positive SLNs was found to be a predictive factor. However, French Multicentric Study and other studies suggested that size of tumor is a predictive factor of positivity of NSLN. French study also showed grade and presence of lymphovascular invasion to be predictive factors.

Interestingly, although in our study tumor size was somewhat correlated with NSLN involvement rate, it was not found to be a significant independent predictor of NSLN

involvement in this series. The lack of significance was probably due to the fact, we analyzed only small tumors and in this range tumor size loses its weight.

**Conclusion:**

*In case of macrometases and micrometastases the CALND must be performed,* because of high incidence of nonsentinel lymph node metastases. Incidence of metastases in NSLN is 50%, respectively 26,7%. There is a high risk of development recurrence in axilla in these cases.

*In case of submicrometastases the retrospective metaanalysis or prospective randomised trial* with more patients is needed to get valid results in case of submicrometastases in sentinel lymph nodes and consequent surgical approach to axilla.

Based on our results and results of the above mentioned studies we can conclude, that the most important factors influencing NSLN involvement are: *SLN metastasis size, the number of positive SLNs and tumor grade.*

## **8. Literatura**

(dle ČSN ISO 690)



1. MUŽÍK, J. - DUŠEK, L. - ABRAHÁMOVÁ, J. Stručný přehled epidemiologie zhoubného novotvaru prsu v České republice. *Onkologie*, 2009, 3(1), s. 7-11.
2. HEISTER, Laurence. *A general system of surgery*. London : W Innys, 1945. Part II - Of the several operations performed on all parts of the body.
3. VOLKMAN, Richard. *Beitrage zur chirurgie*. Leipzig : Breitkoff und Hartel, 1875.
4. MOORE, Charles H. *On the influence of inadequate operations on the theory on cancer*. London : Royal Medical and Chirurgical Society of London, 1867. 244 s.
5. BANKS, WM. A plea for the more free removal of cancerous growths. [s.l.] : *Liverpool Manchester Surgical Report*, 1878.
6. HALSTED, W.S. The treatment of wounds with especial reference to the value of blood clot in the management of dead spaces. *John Hopkins Hospital Report*. 1891, 2, s. 255.
7. PATEY, DH; DYSON, WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed.. *British Journal of Cancer*. 1948, 2, 1, s. 7-13.
8. MOFFAT, F.L. - SENOFSKY, G.M. - DAVIS, K. Axillary node dissection for early breast cancer: some is good but all is better. *Journal of Surgical Oncology*, 1992, 51, s. 8-13.
9. FISHER, B. - ANDERSON, S. - BRYANT, J. Twenty year follow up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347, s. 1233-1241.
10. CABANES, P.A. - SALMON, R.J. - VILCOQ J.R. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet*, 1992, 339, s. 1245-1248.
11. ORR, RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival- a Bayesian metaanalysis. *Annals of Surgical Oncology*, 1999, 6, s. 17-18.
12. BLAND, K.I- SCOTT-CONNER, C.E. – MENCK, H. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: A national cancer data base study of patterns of omission and implications for survival. *Journal of American College of Surgeons*, 1999, 188, 586-596.
13. BERG, J.W. The significance of axillary node levels in he study of breast carcinoma. *Cancer*, 1955,8, s. 776-778.

14. ZURRIDA, S. – MORABITO, A. – GALIMBERTI, V. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *International Journal of Oncology*, 1999,15, s. 475-480.
15. VERONESI, U. – LUINI, A. – GALIMBERTI, V. Extent of axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 1990,16, s. 127-133.
16. COX, C.E. – PENDAS, S. – COX, J.M. Guidelines for Sentinel Node Biopsy and Lymphatic Mapping of Patients With Breast Cancer. *Annals of Surgery*, 1998, Vol. 227, No 5, s. 645 – 653.
17. CABANAS, R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977, 39, s. 456-466.
18. MORTON, D.L. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of Surgery*, 1992, 127, 4, s. 392-399.
19. GIULIANO, A.E. – KIRGAN, D.M. – GUENHER, J.M. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of Surgery*, 1994, 220, s. 391-401.
20. KRAG, D.N. – WEAVER, D.L. – ALEX, J.C. Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel lymph node in breast cancer using a gama probe. *Surgical Oncology*, 1993, 2, s. 335-339.
21. ALBERTINI, J.J. – LYMAN, G.H. – COX, C.E. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*, 1996, 276, s. 1818-1822.
22. GATĚK, J. - DUBEN, J. – DUDEŠEK, B. Sentinelové uzliny karcinomu prsu. *Rozhledy v Chirurgii*, 2000, 79(2), s. 77-80.
23. GATĚK, J.- BAKALA, J.- DUDEŠEK, B. Biopsie sentinelové uzliny v chirurgické léčbě karcinomu prsu: prospektivní studie. *Gynekologie*, 2003, 68(1), s. 6-10.
24. GATĚK, J. – HNÁTEK, L. – DUDEŠEK, B. Biopsie sentinelové uzliny v klinické praxi. *Rozhledy v Chirurgii*, 2008, 87(4), s. 180-5.
25. FAIT, V. – ŽALOUĐÍK, J. - PACOVSKÝ, Z. Lymfatické mapování a biopsie sentinelové uzliny nový přístup k lymfadenektomii. *Rozhledy v Chirurgii*, 1995, 74(8), s. 425-8.
26. FAIT, V. – CHRENKO, V.- ŽALOUĐÍK, J. Sentinelová lymfadenektomie u maligního kožního melanomu-krátkodobé výsledky and prognostický význam. *Rozhl Chir* 1998, Oct;77(10):466-73.

27. FAIT V., - CHRENKO, V. Sentinelová biopsie u karcinomu prsu: krátkodobé výsledky ukazují správnou regionální kontrolu. *Neoplasma*, 2007, 54, s. 256-261.
28. VERONESI, U. – PAGANELLI, G. – GALIMBERTI, V. Sentinel- node biopsy to avoid axillary node dissection in breast cancer. *JAMA*, 1996, 276(22), s. 1818-22.
29. CODY, H.S. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology*. 1999, 13, s. 25-34.
30. PIJPERS, R. – MEIJER, S. – HOEKSTRA, O.S. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with Technecium – 99m-colloidal albumin in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 1997, 38, s. 366-368.
31. MARIANI, G. – MORESCO, L. – PAGANELI, G. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001, 42,8, s. 1198-1215.
32. MCMASTERS, K.M. – WONG, S.L. – TUTTLE, T.M. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to accurately identify axillary sentinel lymph nodes. *Annals of Surgery*, 2000, 231, s. 724-731.
33. YEUNG, H. – CODY, H. – TURLAKOW, A. Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Localization in Breast Cancer Patients: A Comparison Between 1-Day and 2 Day Protocols. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001, 42, 3, s. 420-423.
34. VERONESI, U. – PAGANELLI, G. – GALIMBERTI, V. Sentinel lymph node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 1997, 349, s. 1864-1867.
35. PIJPERS, R. – HOEKSTRA, O.S.- COLLET, G.J. The Impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 1995, 22, 11, s. 1238-41.
36. COX, E.F. – BURTON, R.W. Internal mammary lymph node biopsy as a guide to post-mastectomy radiation therapy in breast carcinoma. *The American Surgeon*, 1960,6, s. 335-40.
37. VERONESI, U. – CASCINELLI, N. – GRECO, M. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Annals of Surgery*, 1985, 202, s. 702-707.
38. DUPONT, E. – SALUD, CH.- COX, C. Clinical relevance of internal mammary node mapping as a guide to radiation therapy. *American Journal of Surgery*, 2001, 182, s. 321-324.
39. ITRA M. - GARCIA-ETIENE, C.A. – VERONESI, U. When sentinel node is intramammary. *Annals of Surgical Oncology*, 2008, 15(5), s. 1304-8.

40. CHEN, R.C. - , LIN, N.U. – GOLSHAN, M. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management- a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 20, 26(30), s. 4981-9.
41. COOMBS, N.J. – BOYAGES, J. – FRENCH, J.R. Internal mammary nodes. Ignore, irradiate or operate ? *European Journal of Cancer* 2009, 45(5), s. 789-94.
42. YEATMAN, T.J. - BLAND, K.I. Staging of breast cancer. *Breast*. 1991, s. 313-30.
43. COX, C.E. - BASS, S.S. – MCCANN, C.R. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annual Review of Medicine*, 2000, 51, s. 525-42.
44. DONEGAN, W.L. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer*, 1997, 39, s. 533-8.
45. COX, C.E. – SALUD, C.J. – HARRINGTON, M.A., The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surgical Clinics of North America*, 2000, Vol. 80, No 6, s. 1759-1777.
46. BLAND, Kirby I.; COPELAND, Edward M. *The Breast : comprehensive management of benign and malignant disorders*. 3rd edition. St.Louis : Saunders, 2004. 33 s. ISBN 9780721694900.
47. The American Society of Breast Surgeons.[online]. 2005 [cit. 2010-09-20]. Consensus Statement on Guidelines for Performing Sentinel Lymph Node Dissection in Breast Cancer. Dostupné z WWW:  
<[http://www.breastsurgeons.org/statements/PDF\\_Statements/SLN\\_Dissection.pdf](http://www.breastsurgeons.org/statements/PDF_Statements/SLN_Dissection.pdf)>.
48. LIN, P.P. - ALLISON, D.C., - WAINSTOCK, J., et al. Impact of axillary lymph node dissection on therapy of breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 1993, 11, s. 1536-44.
49. ROSES, D.F. - BROOKS, A.D. – HARRIS, M.N., et al. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Annals of Surgery*, 1999, 230, s. 194-201.
50. WILKE, G.L. – POSHER, K.E. – REINTGEN, D.S., et al. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Biopsy: Results From a Prospective International Cooperative Group Trial. *Annals of Surgical Oncology*, 2006, 13, 49, s 491-500.
51. SWENSON, K.K. – NISSEN, M.J. – CERONSKY, C., et al. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2002, 9, s. 745-53.

52. SILBERMAN, A.W. – MCVAY, C. – COHEN, J.S., et al. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique complications for patients with breast cancer. *Annals of Surgery*, 2004, 240, s. 1-6.
53. BOLD, J.R. – MANSFIELD, P.F. – BERGER, D.H., et al. Prospective, randomized, double blind study of prophylactic antibiotics in axillary lymph node dissection. *American Journal of Surgery*, 1998, 176, s. 239-43.
54. ROTSTEIN, C. – FERGUSON, R. – CUMMINGS, K.M., et al. Determinants of surgical infections for breast procedures at an oncology center. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1992,13, s. 207-14.
55. MANSEL, R.E. – GOYAL, A. – FALLOWFIELD, L., et al. Sentinel node biopsy versus standard axillary treatment: results of the randomized multicenter UK ALMANAC trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2004,88, s 13.
- 56.ZAVOTSKY, J. – JONES, R.C. – BRENNAN, M.B. Evaluation of axillary lymphadenectomy without axillary drainage for patients undergoing breast-conserving therapy. *Annals of Surgical Oncology*, 1998, 5, s. 227-31.
- 57.GIULLIANO, A.E. – HAIF, P.I – BRENNAN, M.B., et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, 18, s. 2553 -9.
- 58.SCHRENK, P. – RIEGER, R. – SHAMIYEH, A., et al. Morbidity following lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 2000, 88, s. 608-14.
59. VERONESI, U. - PAGANELLI, G. - VIALE, G., et al. A randomized comparison of sentinel- node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349, s. 546-53.
60. BURAK, W.E. – HOLLENBECK, S.T. - ZERVOS, E.E., et al. Seroma following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *Journal of Surgical Oncology*, 1997, 64, s. 27-31.
61. RIETMAN, J.S. - DIJKSTRA, P.U. – GEERTZEN, J.H. Short-term morbidity of the upper limb after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast carcinoma. *Cancer*, 2003, 98, s. 690-6.

62. NEWMAN, L.A. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: a comprehensive review in performance and technique. *Journal of American College of Surgeons*, 2004, 199, s. 804-16.
63. JULIAN, T.B. – KRAG, D. – BROWN, A., et al. Preliminary technical results of NSABP B 32, a randomised phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node- negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2004, 88, s. 11.
64. Společnost českých patologů. Obecné: Standardy, postupy, doporučení [online]. 2005 [cit. 2010-09-20]. Doporučený standardní postup při zpracování sentinelové uzliny. Dostupné z WWW: <<http://www.patologie.info/standardy>
65. SINGLETARY, S.E. – CONNOLLY, J.L. Breast Cancer Staging: Working With the 6th Edition of AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer Journal of Clinicians*, 2006, 56, s. 37-47.
66. CSERNI, G. – AMENDOEIRA, I. – APOSTOLIKAS, N. 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. *Journal of Clinical Pathology*, 2004, 57(7), s. 695-701.
67. LEE, A.H.S. – ELIS, I.O. – PINDER, S.E. Pathological assessment of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Virchows Archives*, 2000, 436, s. 97-101.
68. WEAVER, D.L. – KRAG, D.N. – ASHIKAGA, T. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer*, 2000, 88, s. 1099-1107.
69. TURNER, R.R. – OLLILA, D. – STERN, S. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *American Journal of Surgical Pathology*, 1999, 23, s. 263-7.
70. CSERNI, G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work-up. *Journal of Clinical Pathology*, 1999, 52, s. 922-4.
71. NOGUCHI, M. – BANDO, E. – TSUGAWA, K. Staging efficacy of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1999, 57, s. 221-9.
72. DOWLATSHAHI, K. – FAN, M. – ANDERSON, J.M. Occult metastases in sentinel nodes of 200 patients with operable breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2001, 8, s. 675-81.

73. JANNIK, I. – FAN, M. – NAGY, S. Serial sectioning of sentinel nodes in patients with breast cancer: a pilot study. *Annals of Surgical Oncology*, 1998, 5, s. 310-4.
74. KELLEY, S.W. – KOMOROWSKI, R.A. – DAYER, A.M. Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. *Archives of Pathological and Laboratory Medicine*, 1999, 123-5, s. 33-5.
75. CSERNIECKI, B.J. – SHEFF, A.M. – CALLANS, L.S. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 1999, 85, s. 1098-1103.
76. NEWMAN, L.A. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *American Journal of Surgery*, 2000, 180, s. 252.
77. DE BOER, R – HILLEN, H.F. – ROUMEN, R.M., et al. Detection, treatment and outcomes of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. *British Journal of Surgery*, 2001, 88, s. 118.
78. HAAGENSEN, C.D. Surgical treatment of mammary carcinoma. *Disease of Breast*, ed 2, Philadelphia, 1971, WB Saunders.
79. GRAVENSON, H.P.- BLICHERT-TOFT, M.- ANDERSON, J.A., et al. Breast Cancer: risk of axillary recurrence in node negative patients following partial dissection of the axilla. *European Journal of Surgical Oncology*, 1988, 14, s. 407.
80. AXELSSON, C. Axillary dissection of level I et II lymph node is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *European Journal of Surgery*, 1992, 28A, s. 1415.
81. FISHER, B.- FISHER, R.- REDMOND, C. Ten years results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trial evaluating the use of L-phenylalanin mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1986, 4, s. 929.
82. DIAB, S.G. Radiation therapy and survival in breast cancer patients with 10 and more positive lymph nodes treated with mastectomy. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16, s. 1655.
83. FISHER, B. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surgical Gynecology and Obstetrics*, 1981, 152, s. 765.

84. FISHER, B. Ten year results of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation . *New England Journal of Medicine*, 1985, 312, s. 674.
85. TURNER, R.R.- CHU, K.- QI, K., et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastase in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000,89, s. 574-581.
86. MARIN, C.-MATHELIN, C.-NEUVILLE, A., et al. Sentinel lymph node biopsy with micrometastases in breast cancer. Histological data and surgical implications. *Bulletine du Cancer*, 2003, 90, s. 459-465.
87. MIGNOTTE, H.- TREILLEUX, I.- FAURE, C. et al. Axillary lymph node dissection for positive sentinel nodes in breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*, 2002, 28, s. 623-626.
88. NOS, C.- HARDING- MACKEAN, C.- FRÉNEAUX, P., et al. Predicting positivity of non-sentinel axillary nodes in breast cancer patients with sentinel node metastases. *British Journal of Surgery*, 2003, 90, s. 1354-1360.
89. DABBS, D.J.- FUNG, M.- LANDSITTEL, D., et al. Sentinel lymph node micrometastases as a predictor of axillary tumor burden. *The Breast Journal*, 2004, 10, s. 101-105.
90. ZAVAGNO, G.-LUCA DE SALVO, G.- NIZZA, F., et al. Number of metastatic sentinel nodes as predictor of axillary involment in patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2004, 86, s. 171-179.
91. MCCREADY, D.R.- YONG, W.S.- NG A.K., et al. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *Journal of National Cancer Institute*, 2004, 96, s. 873-875.
92. CHANGSRI, C.- PRAKASH, S.- SANDWEISS, L. et al. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast Journal*, 2004, 10, s. 392-397.
93. FLEMING, F.J.- KAVANAGH, D.- CROTTY, T.B., et al. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 2004, 57, s. 73-76.
94. CSERNI, G.- GREGORI, D.- MERLETTI, F., et al. Metaanalysis of non-sentinel metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *British Journal of Surgery*, 2004, 91, s. 1245-1252.



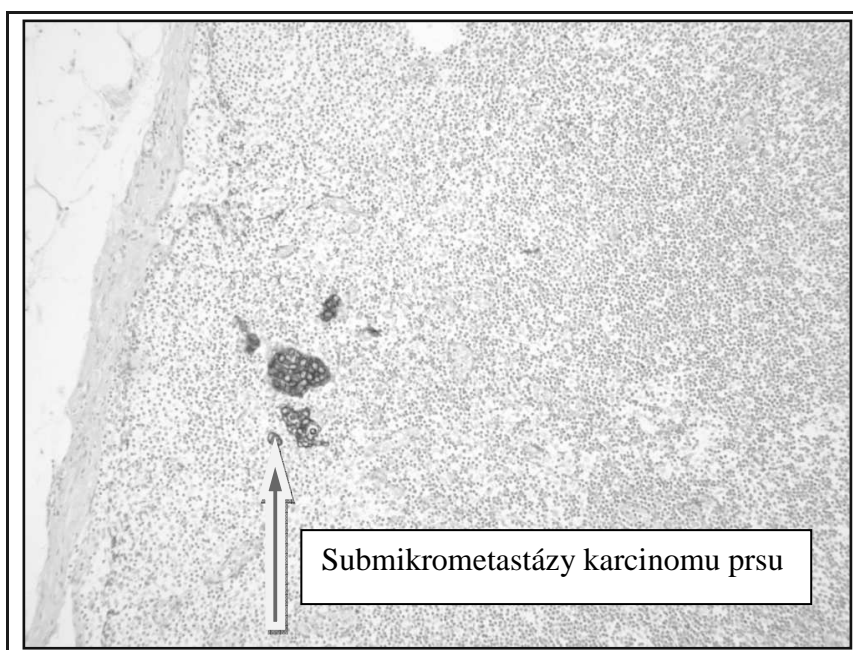
95. HOUVENAEGHEL, G.- MARTINO, M.- JACQUEMIER, J., et al. Risk of stage underestimation of breast cancer by sentinel lymph node biopsy method. *Bulletine du Cancer*, 2003,90, s. 467-473.
96. DOWLATSHAHI, K- FAN, M.- SNIDER, H.C., et al. Lymph node micrometastases from breast carcinoma:Reviewing the dilemma. *Cancer*, 1997, 80, s. 1188-1197.
97. CSERNI, C.- AMENDOEIRA, I.- APOSTELIKAS, N., et al. Pathological work up of sentinel lymph nodes in breast cancer: Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *European Journal of Cancer*, 2003, 39, s. 1654-1667.
98. NOGUCHI, M. Therapeutic relevance of breast cancer micrometastases in sentinel lymph nodes. *British Journal of Surgery*, 2002, 89, s. 1505-1515.
99. COX, E.C.- KILUK, J.V.- RIKER, A.I., et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *Journal of American College of Surgeons*, 2008, 206, s. 261-268.
100. VAN RIJK, M.C.- PETERSEN, J.L.- NIEWEG, O.E., et al. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer*, 2006, 107, s. 467-471.
101. MENES, T.S.- TARRTER, P.I.- MIZRACHI, H., et al. Breast cancer patients with pN0(i+) and pN1(mi) sentinel nodes have high rate of nonsentinel node metastases. *Journal of American College of Surgeons*, 2005, 200, s. 323-327.
102. GIPPONI, M.- CANAVESE, G.- LIONETTO, R., et al. The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases. *European Journal of Surgical Oncology*, 2006, 32, s. 143-147.
103. COLLEONI, M.- ROTMENSZ, N.- PERRUZZOTTI, G., et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes. Clinical relevance of minimal lymph node involvement. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23, 1379-1389.
104. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group: Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastasis from breast cancers. *Lancet* 1990, 335, 1565-1568.
105. COTE, R.J.- PETERSON, H.F.- CHAIWUN, B., et al. Role of immunohistochemical detection of lymph node metastases in management of breast cancer. *Lancet*, 1999, 354, 896-900.
106. SWENSON, K.K.-NISSEN, M.J.- CERONSKY C., et al. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2002,9, s. 745-53.

107. SILBERMAN, A.W.-McVay, C.-COHEN, J.S., et al. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique: implications for patients with breast cancer. *Annals of Surgery*, 2004, 240, s. 1-6.
108. MANSEL, R.E.- GOYAL, A.- FALLOWFIELD, L., et al. Sentinel node biopsy versus standard axillary treatment: results of the randomized multicenter UK ALMANAC trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2004, 88, s. 13.
109. SCHRENK, P.- RIEGER, R.- SHAMIYEH, A., et al. Morbidity following lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 2000, 88, s. 608-14.
110. VERONESI, U.- PAGANELLI, G.- VIALE, G., et al. A randomized comparison of sentinel- node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349, s. 546-53.
111. RIETMAN, J.S.- DIJKSTRA, P.U.- GEERTZEN, J.H. Short – term morbidity of the upper limb after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast carcinoma. *Cancer*, 2003,98, s. 690-6.
112. JULIAN, T.B.- KRAG, D.- BROWN, A., et al. Preliminary technical results of NSABP B - 32, a randomised phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node - negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2004, 88, s. 11.
113. CHU K.U.- TURNER, R.R.- HANSEN, N.M., et al. Sentinel node metastases in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Annals of Surgical Oncology*, 1999, 6, s. 756-761.
114. HWANG, R.F.- KRISHNAMURTHY, S.-HUNT, K.K., et al. Clinicopathological factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2003, 10, s. 248-254.
115. FREÉNEAUX, P.- NOS, C.- VINCENT-SALOMON, A., et al. Histological detection of minimal metastatic involvement in axillary sentinel nodes: A rational basis for a sensitive methodology usable in daily practice. *Modern Pathology*, 2002,15, s. 641-646.
116. CALHOUN, K.E.- HANSEN, N.M.- TURNER, R.R., et al. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implication for completion axillary node dissection. *American Journal of Surgeons*, 2005, 190, s. 588-591.

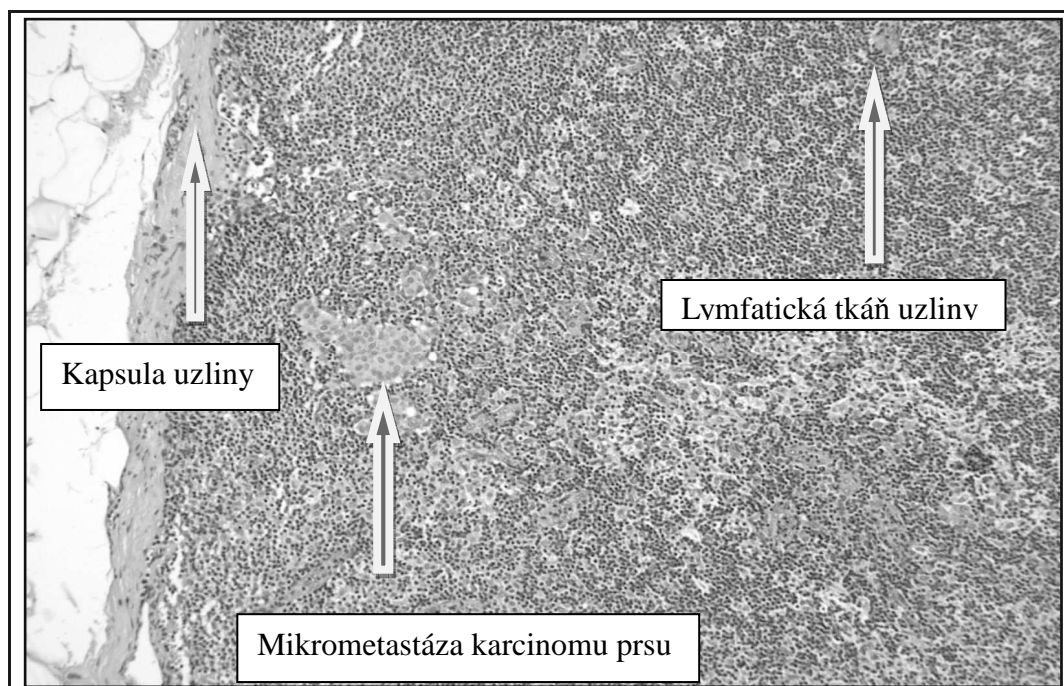
117. NOS, C.- HARDING- MACKEAN, C.- FRÉNEAUX, P. et al. Predicting positivity of non-sentinel axillary nodes in breast cancer patients with sentinel node metastases. *British Journal of Surgery*, 2003, 90, s. 1354-1360.
118. VAN RIJK, M.C.- PETERSEN, J.L.- NIEWEG, O.E., et al. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer*, 2006,107, s. 467-471.
119. GRAY, R.J.- BARBARA, A.- POCKAJ, B.A., et al. Sentinel lymph node metastases detected by immunohistochemistry only do not mandate complete axillary lymph node dissection in breast cancer *Annals of Surgical Oncology*, 2004, 11, s. 1056-1060.
120. FOURNIER, K.-SCHILLER, A.-PERRY, R.R., et al. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Annals of Surgery*, 2004, 239, s. 859-865.
121. KAMATH, V.J.- GIULIANO, R.- DAUWAY, E.L., et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher echelon nodes in the axilla. *Archives of Surgery*, 2001,136, s. 688-692.
122. JAKUB, J.W.- DIAZ, N.M.- EBERT, M.D., et al. Completion axillary lymph node dissection minimizes the likelihood of false negatives for patients with invasive breast carcinoma and cytokeratin positive only sentinel nodes. *American Journal of Surgery*, 2002;184: 302-306.
123. MENES, T.S.-TARRTER,P.I.- MIZRACHI, H., et al. Breast cancer patients with pN0(i+) and pN1(mi) sentinel nodes have high rate of nonsentinel node metastases. *Journal of American College of Surgeons*, 2005, 200,s. 323-327.
124. SAIDI, F.R.- DUDRICK, P.S.- REMINE, S.G., et al. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *American Surgeon*, 2004,70, s. 101-105.
125. BERKVIST, L.- FRISELL, J.- LILJEGREN, G., et al. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *British Journal of Surgery*, 2001, 88, s. 1644-1648.
126. TENG, S.-DUPONT, E.-MCCANN, C., et al. Do cytokeratin-positive only sentinel lymph nodes warrant complete axillary lymph node dissection in patients with invasive breast cancer ? *American Surgeon*, 2000, 66, s. 574-578.
127. WONG, S.L.- EDWARDS, M.J.- CHAO, C., et al. Predicting the status of nonsentinel lymph nodes:A multicenter study. *Archives of Surgery*, 2001, 136, s. 563-568.

128. CSERNI, G.-BIANCHI, S.-VEZZOSI, V., et al. Sentinel lymph node biopsy in staging small (up to 15 mm) breast carcinomas. Results from a European multi-institutional study. *Pathology and Oncology Research*, 2007, 13, s. 1-14.
129. HOUVENAEGHEL, G.-NOS, C.-MIGNOTTE, H., et al. Micrometastases in sentinel lymph node in multicentric study: Predictive factors of nonsentinel lymph node involvement. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24, s. 1814-1822.
130. CSERNI, G.-BURZYKOWSKI, T.-VINH-HING, V. Axillary sentinel node and tumor related factors associated with nonsentinel node involvement in breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2004, 34(9), s. 519-524.
131. RAHUSEN, F.D.-TORRENGA, H.- VAN DIEST, P.J. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Archives of Surgery*, 2001, 136, s. 1059-63.
132. ABDESSALAM, S.F.-ZERVOS, E.F.-PRASAD, M. Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *American Journal of Surgery*, 2001, 182, s. 312-20.
133. VIALE, G.-MAIORANO, E.- MAZZAROL, G. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 2001, 92, s. 1378-84.
134. JOSEPH, K.A.- EL TAMER, M.- KOMENAKA, I. Predictors of sentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Archives of Surgery*, 2004, 139, s. 645-651.
135. VIALE, G.- MAIORANO, E.- PRUNERI, G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Annals of Surgery*, 2005, 241, s. 319-325.

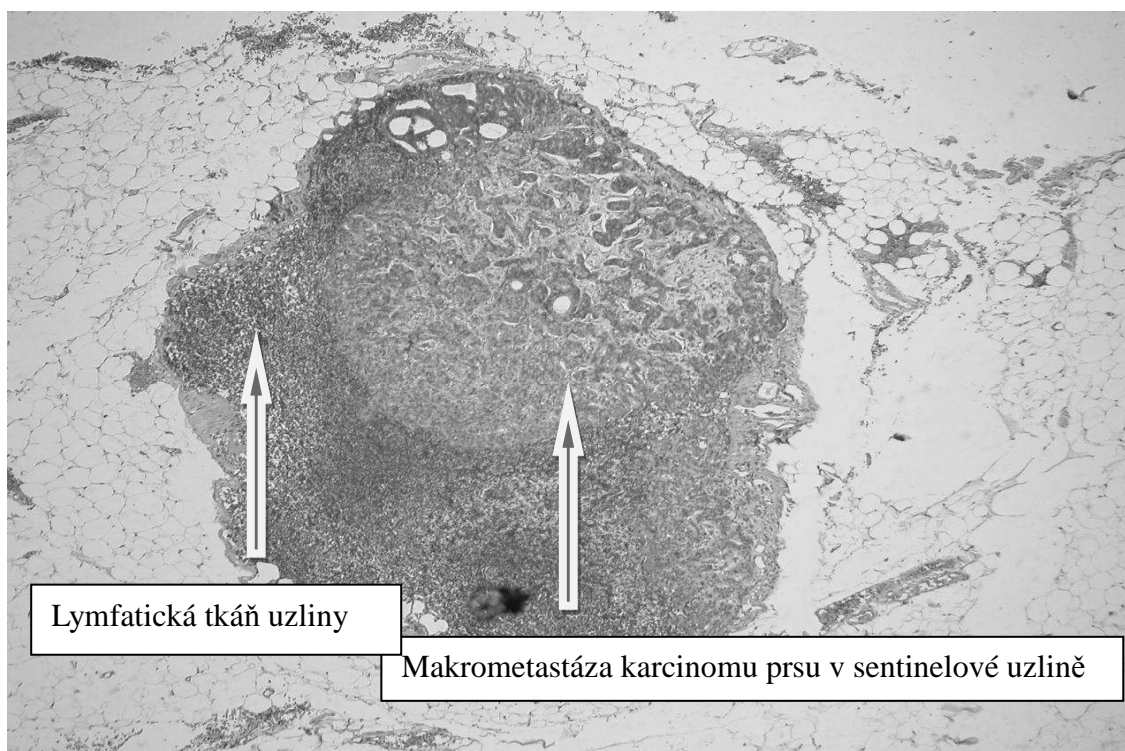
## **9. Obrazová příloha**



**Obrázek 1 Submikrometastázy karcinomu prsu detekované imunohistochemicky.  
Zvětšeno 10 x. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.**

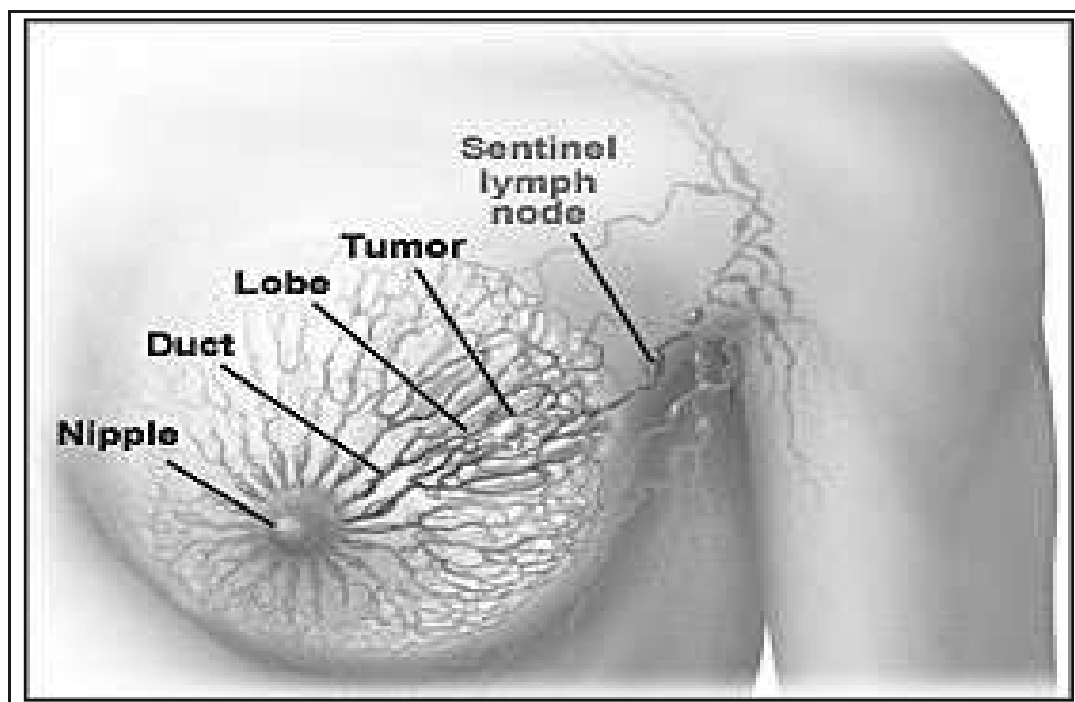


Obrázek 2 Mikrometastáza karcinomu prsu v sentinelové uzlině v barvení HE.  
Zvětšeno 10 x. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.

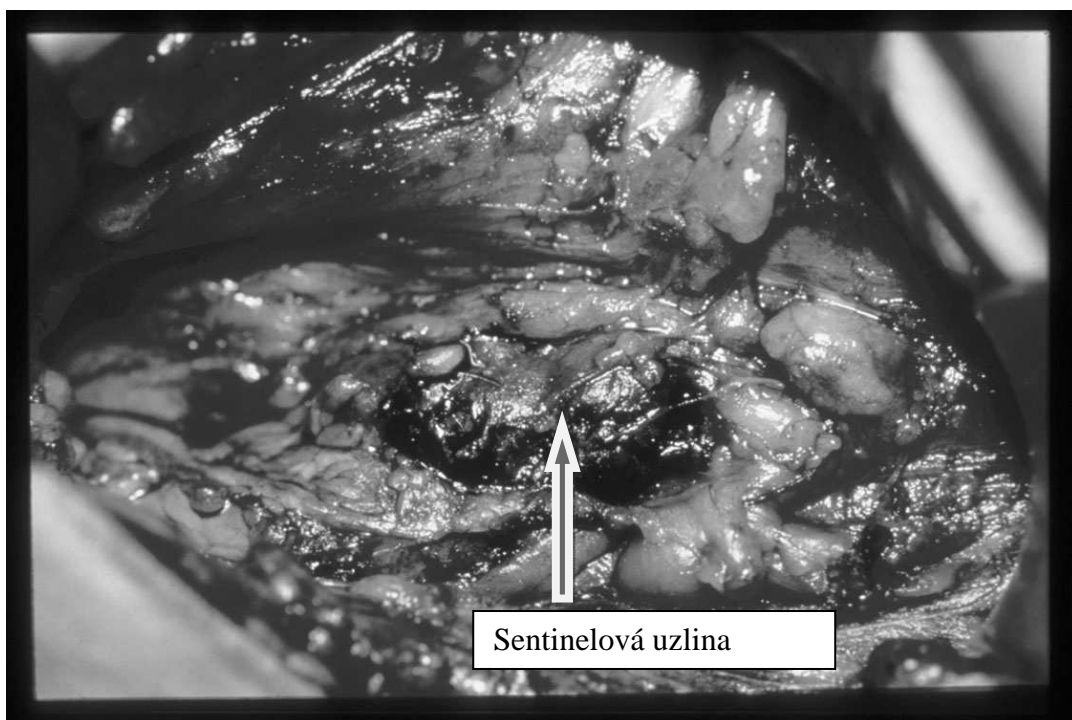


Obrázek 3 **Makrometastáza karcinomu prsu v sentinelové uzlině v barvení HE.**  
**Zvětšeno 4 x. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.**

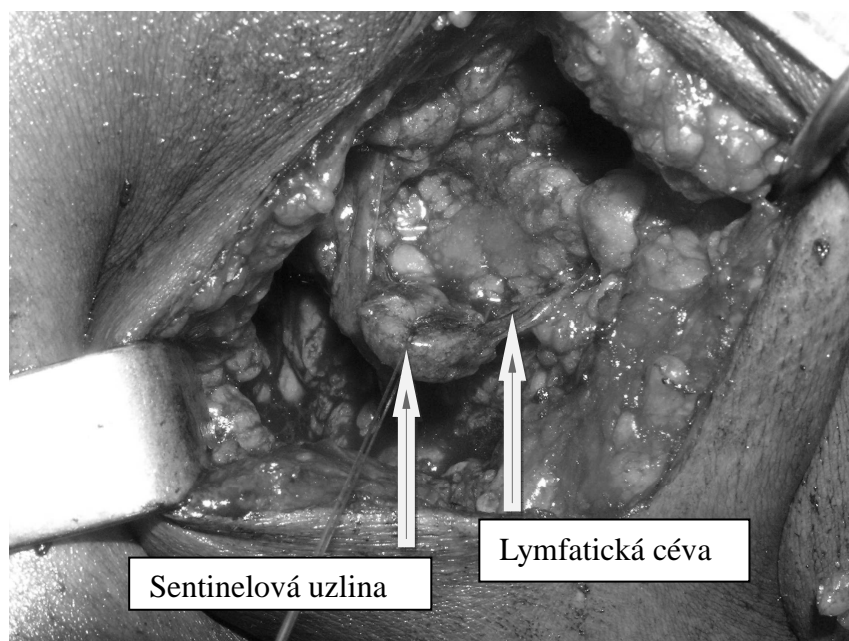




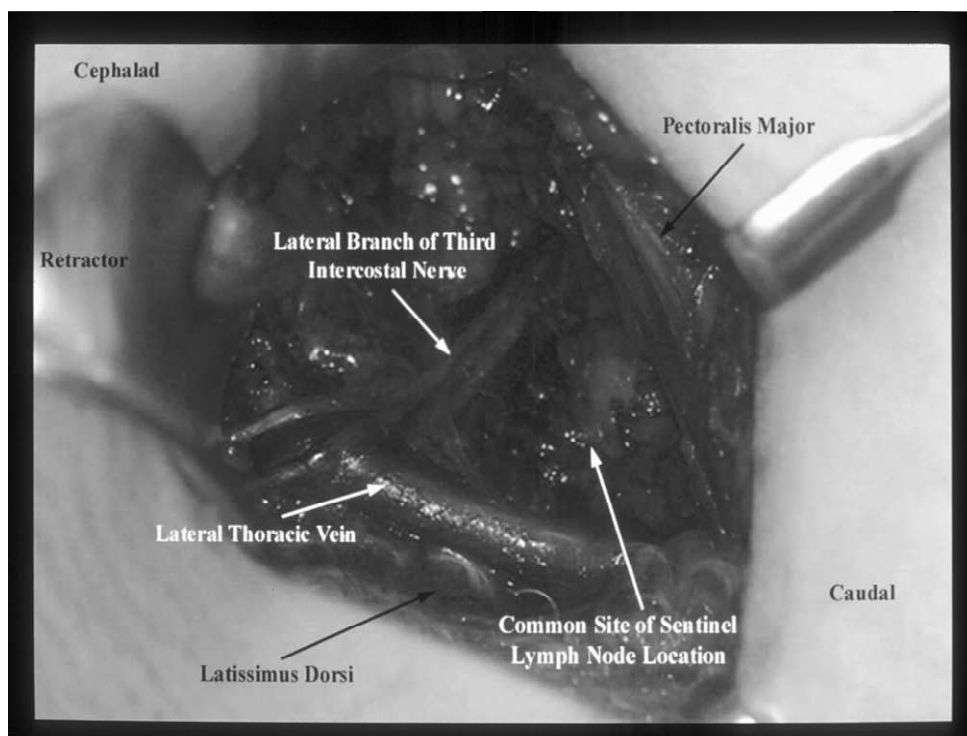
Obrázek 4 Definice sentinelové uzliny: Sentinelová uzlina je první spádovou uzlinou v lymfatickém povodí nádoru. Obrázek zapůjčen s laskavostí prof. Ch.Coxe.



Obrázek 5 Modře zbarvená sentinelová uzlina, vlastní materiál.



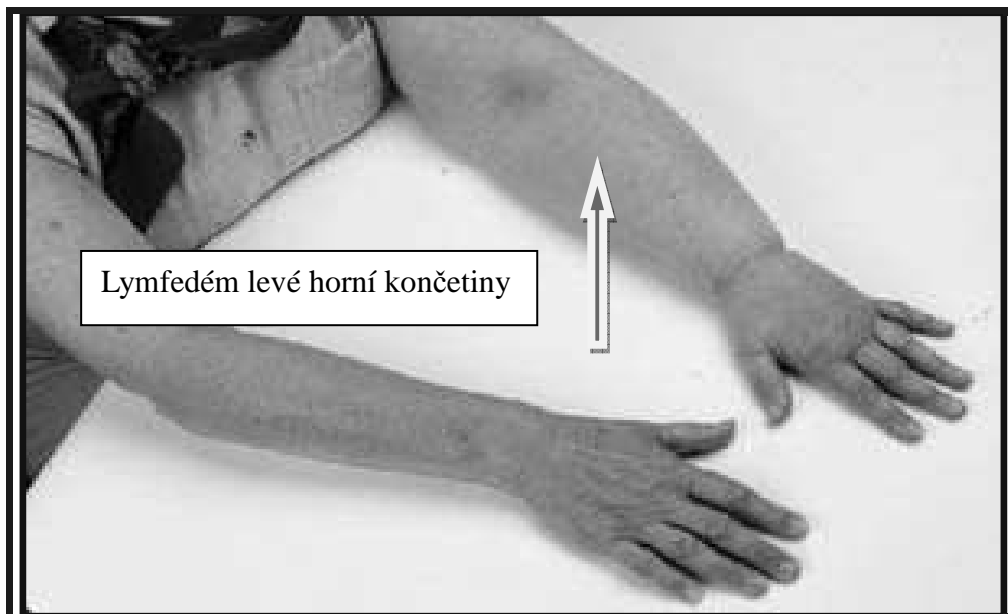
Obrázek 6 Modře zbarvená sentinelová uzlina s modrou lymfatickou cévou, vlastní materiál.



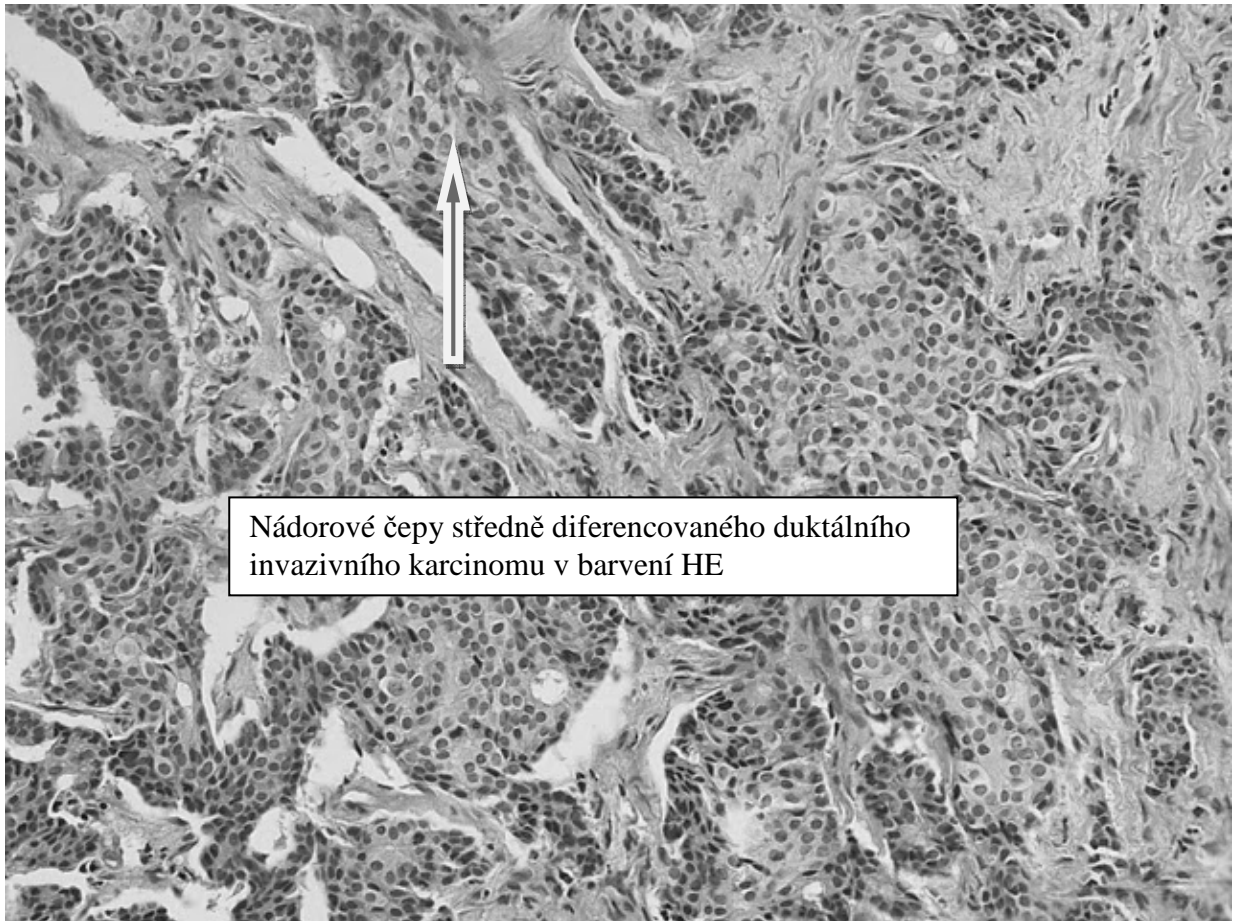
Obrázek 7 **Trigonum sentinelové uzliny definované v. thoracica lateralis, m. pectoralis major a laterální větví třetího interkostálního nervu. Obrázek zapůjčen s laskavostí prof. Ch.Coxe.**



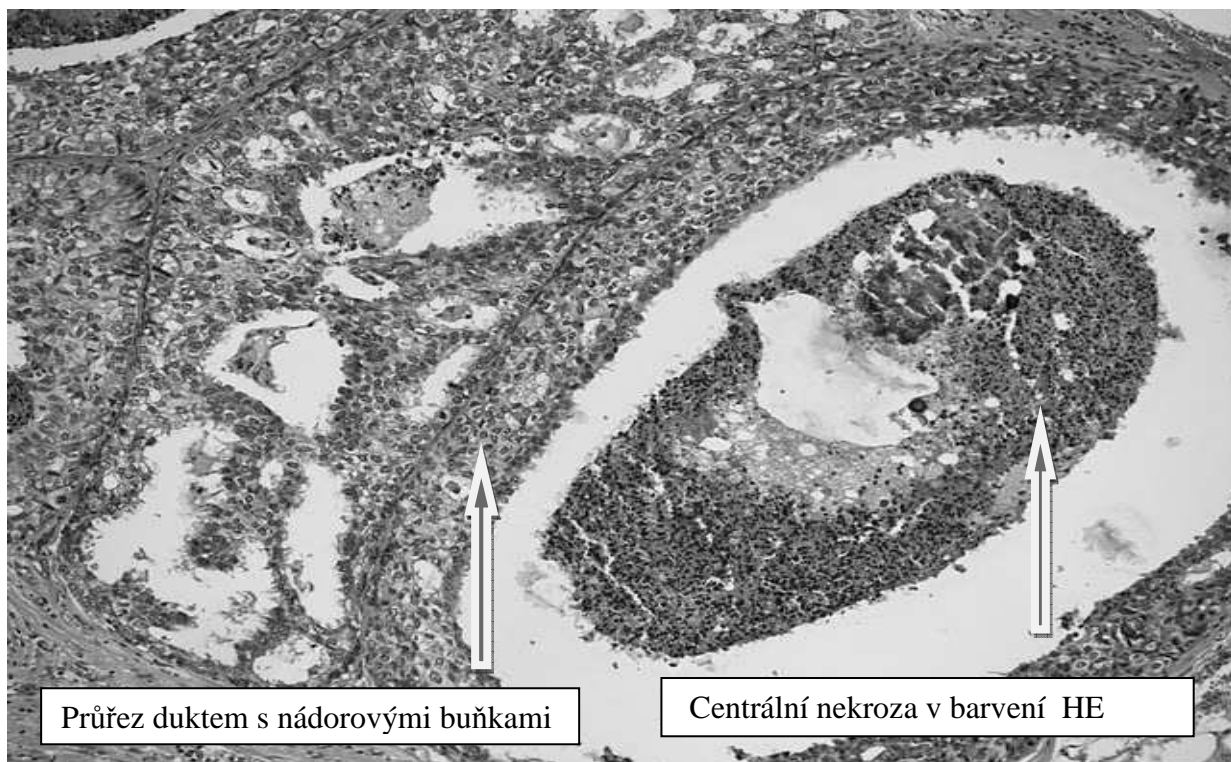
Obrázek 8 Detekce sentinelové uzliny pomocí gama sondy, hrot sondy je u modře zbarvené uzliny. Obrázek zapůjčen s laskavostí prof. Ch.Coxe.



Obrázek 9 Lymfedém levé horní končetiny jako následek axilární disekce, vlastní materiál.

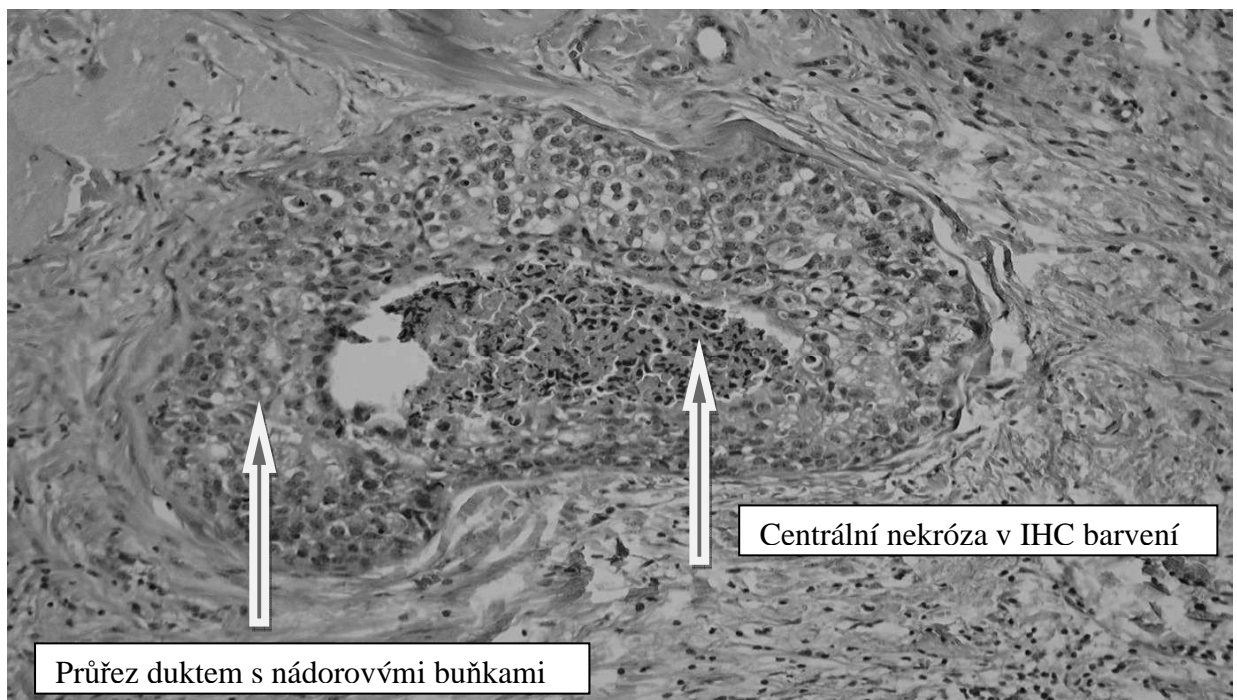


Obrázek 10 **Středně diferencovaný duktální invazivní karcinom v barvení HE.**  
**Zvětšeno 20 x. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.**

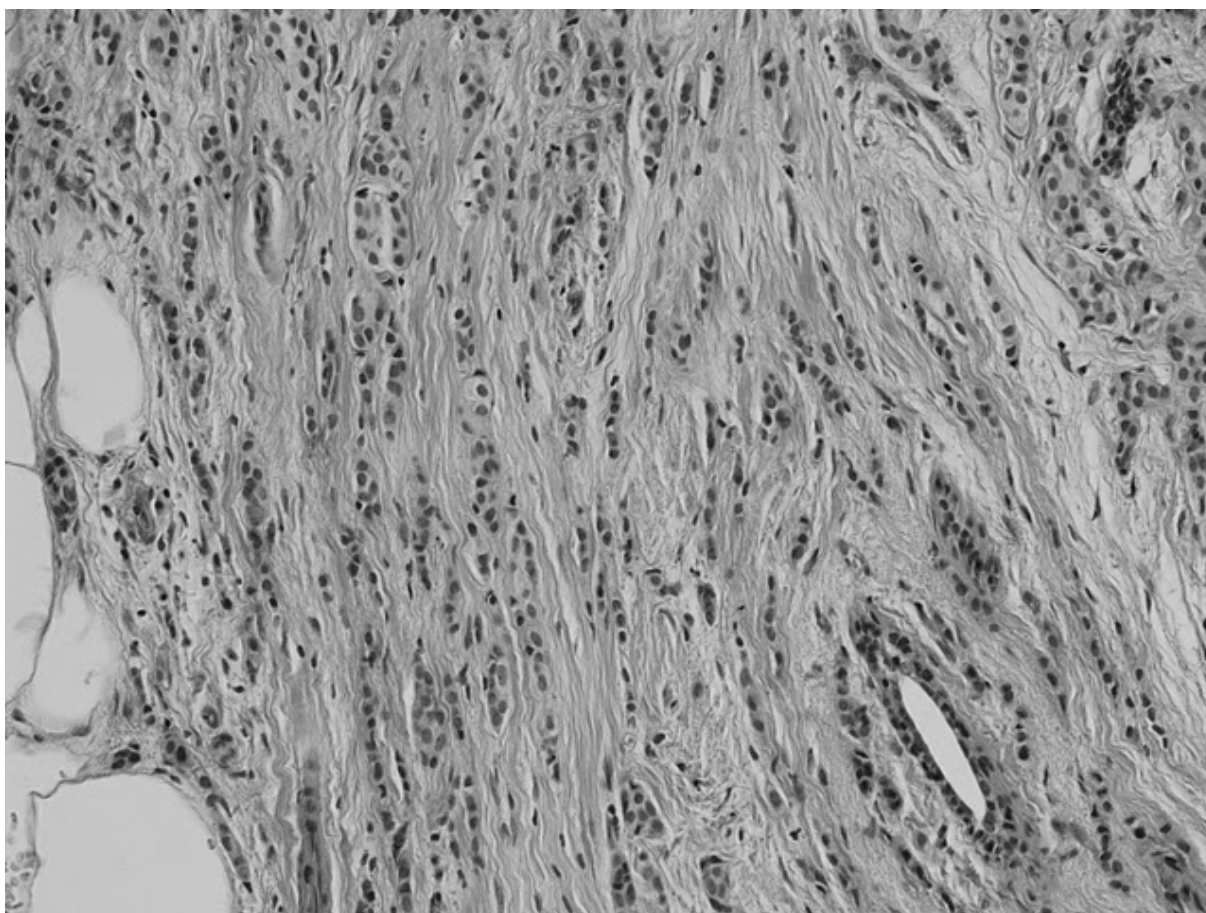


Obrázek 11 **Duktální karcinom in situ s centrální nekrózou v barvení HE. Zvětšeno 20 x. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.**

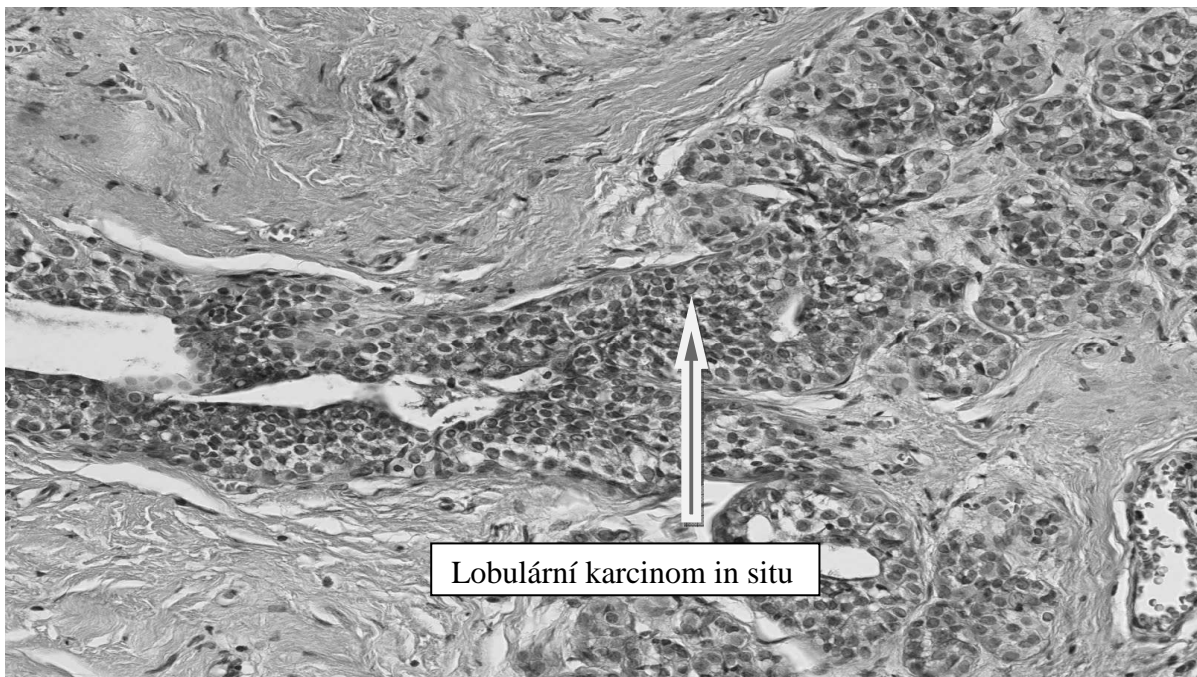




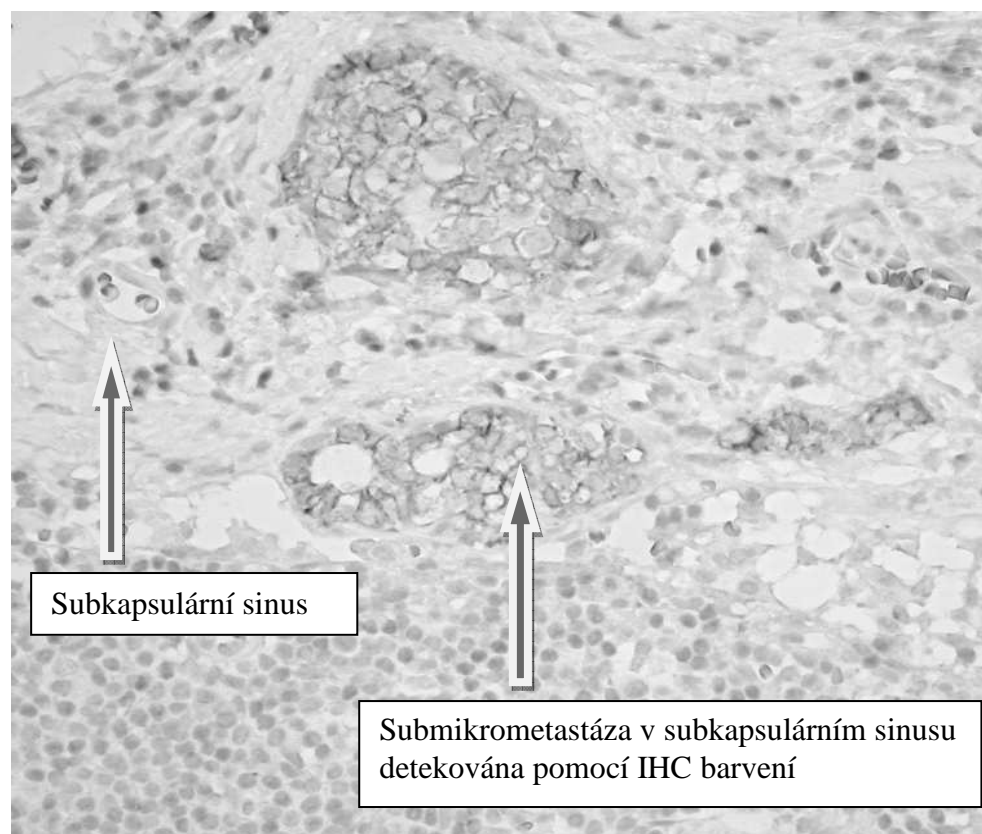
Obrázek 12 **Duktální karcinom in situ s centrální nekrózou v barvení IHC. Zvětšeno 20 x. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.**



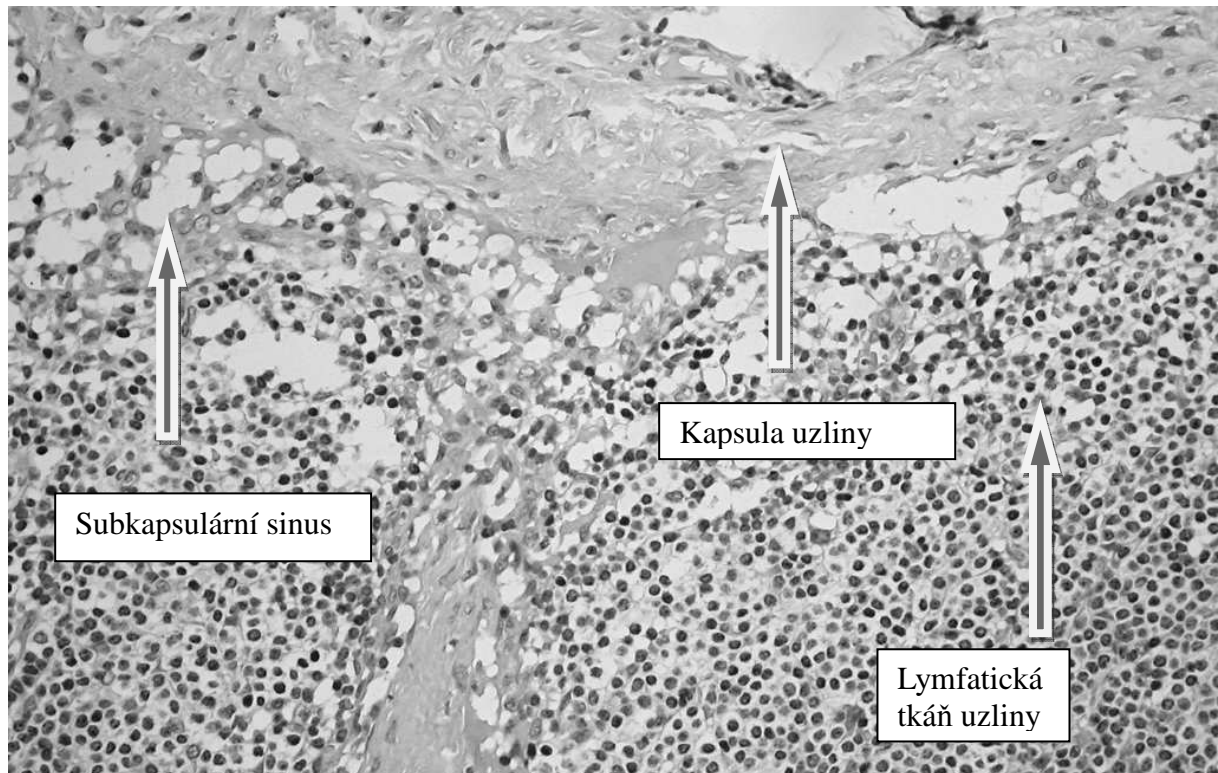
**Obrázek 13 Středně diferencovaný lobulární invazivní karcinom. Zvětšeno 20 x.  
Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.**



Obrázek 14 Lobulární karcinom in situ. Zvětšeno 20 x. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.



**Obrázek 15 Detail subkapsulárního sinusu s přítomností submikrometastáz detekovaných IHC. Zvětšeno 40 x. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.**



Obrázek 16 **Detail subkapsulárního sinusu ze stejného místa jako předchozí snímek tentokrát v barvení pomocí HE bez známek submikrometastáz. Zvětšeno 40 krát. Zapůjčeno s laskavostí prof. A. Ryšky.**