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



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

MUDr. Vladimír Červinka

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program *Chirurgie*

Hradec Králové

2011

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Chirurgie na Katedře chirurgie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Vladimír Červinka
Chirurgická klinika Pardubice

Školitel: MUDr. Pavel Jandík, Ph.D.
Chirurgická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Školitel konzultant: prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN v Hradci Králové

Oponenti: prof. MUDr. Jan Schützner, CSc.
III. Chirurgická klinika 1. LF UK, FN Motol, Praha

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU Brno

Obhajoba disertační práce se uskuteční před Komisí pro obhajoby disertačních prací DSP Chirurgie dne 19. 4. 2011 v 10 hodin v konferenční místnosti Bedrnova pavilonu v areálu FN Hradec Králové.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

doc. RNDr. MUDr. Milan Kaška, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Chirurgie

1. OBSAH

1. Obsah	3
2. Souhrn v češtině	4
3. Summary	5
4. Úvod do problematiky histopatologické analýzy a klinické studie.....	6
5. Cíle disertační práce	7
6. Materiál a metodika histopatologické analýzy souboru	7
7. Výsledky histopatologické analýzy souboru	9
8. Diskuze histopatologické analýzy souboru	9
9. Závěry histopatologické analýzy souboru.....	11
10. Materiál a metodika klinické studie	12
11. Výsledky klinické studie	12
12. Diskuze klinické studie	15
13. Závěry klinické studie	19
14. Literatura	21
15. Přehled publikační činnosti autora	29
16. Přednášky na odborných setkáních	29
17. Citace	31

2. SOUHRN V ČEŠTINĚ

Souhrn histopatologické analýzy souboru

Sentinelová biopsie je relativně novou stagingovou metodou u pacientek s karcinomem prsu. Sentinelové uzliny jsou hodnoceny hematoxylinem-eosinem (HE) nebo kombinací HE and imunohistochemického vyšetření (IHC). Cílem histopatologické analýzy souboru bylo porovnat detekci makrometastáz, mikrometastáz a submikrometastáz v sentinelových uzlinách pomocí hematoxylin-eosinu a imunohistochemického vyšetření podle České společnosti patologů a zhodnotit, zdali je nezbytné provádět IHC vyšetření sentinelových uzlin.

Od 1. ledna 2006 do 31. prosince 2008, tedy za 3 roky, bylo na Chirurgické klinice v Pardubicích odoperováno 173 pacientek se 174 nádory prsu. Vzorky karcinomů, sentinelových uzlin a uzlin získaných po disekci byly hodnoceny na Fingerlandově ústavu patologie LF a FN v Hradci Králové a na Patologickém oddělení Pardubické krajské nemocnice a.s. podle doporučení České společnosti patologů. Na základě velikosti metastáz byly pacientky stratifikovány do skupin podle 6. edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Výkon na prsu a sentinelovou biopsii podstoupilo 173 pacientek. Jedna nemocná měla oboustranný nádor. Celkem bylo provedeno 174 výkonů na prsu a sentinelových biopsiích. V případě, že byly uzliny pomocí HE vyšetřeny negativní, uzliny byly zhodnoceny pomocí IHC vyšetření. Pomocí IHC vyšetření bylo nalezeno dalších 15 (8,6%) pacientek s nálezem submikrometastáz v sentinelových uzlinách a další 3 (1,7%) pacientky s nálezem mikrometastáz v sentinelových uzlinách. Makrometastázy nebyly pomocí IHC vyšetření detekovány.

Při histopatologické analýze souboru jsme prokázali, že je nutné provádět IHC vyšetření sentinelových uzlin a že není možné sentinelové uzliny vyšetřovat pouze pomocí HE vyšetření.

Souhrn klinické části

Cílem klinické části bylo vytvořit multicentrickou studii sentinelových uzlin karcinomu prsu a stejně jako v zahraničních multicentrických studiích vytvořit doporučení postupů další léčby 1) při nálezem makrometastáz, mikrometastáz a submikrometastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu a 2) zjistit prediktivní faktory postižení nonsentinelových uzlin.

Byla provedena retrospektivní multicentrická studie pacientek s karcinomem prsu, které podstoupily sentinelovou biopsii v období od 1. ledna 2006 do 31. prosince 2008 na čtyřech chirurgických pracovištích České republiky a to na Chirurgické klinice v Pardubicích, na Chirurgickém oddělení Nemocnice Atlas Zlín, na Chirurgické klinice v Plzni a na Chirurgické klinice FN v Ostravě. Do studie bylo zařazeno celkem 636 pacientek, které podstoupily 637 operací prsu a sentinelových biopsiích. Nonsentinelové uzliny byly ve skupině pN1 pozitivní v 50% (45/90), ve skupině pN1M1 byly pozitivní v 26,7% (16/60) a ve skupině pN0 I+ byly pozitivní v 6,7% (1/15).

Pomocí Fisherova přesného testu byly stanoveny signifikantními prediktivními faktory postižení sentinelových uzlin grading nádoru ($p=0,016$) a množství pozitivních sentinelových uzlin ($p=0,00004$). Pomocí χ^2 testu byla stanovena dalším signifikantním faktorem postižení nonsentinelových uzlin velikost metastáz v sentinelových uzlinách ($p=0,0005$). Velikost nádoru ($p=0,11$) nebyla potvrzena jako signifikantními prediktivními faktory postižení nonsentinelových uzlin.

Procento postižení nonsentinelových uzlin v případě nálezem makrometastáz a mikrometastáz v sentinelových uzlinách je vysoké 50%, respektive 26,7%. V těchto případech je disekce axily nezbytně nutný výkon k zachování lokoregionální kontroly nádoru. Nonsentinelové uzliny při nálezem submikrometastáz v sentinelových uzlinách byly pozitivní v 6,7%. 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 či prospektivní randomizovanou studii. Na jejich základě bude možné stanovit optimální postup při nálezem submikrometastáz v sentinelových uzlinách.

3. SUMMARY

Summary of histopathological analysis

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

The goals of the histopathological analysis were to compare detection of macrometastases, micrometastases and submicrometastases in sentinel lymph nodes using hematoxylin-eosin examination and immunohistochemical examination according to the Czech Pathological Society guidelines.

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

Totally, 173 patients underwent sentinel lymph node biopsy. One patient had bilateral tumor. There were performed 174 breast surgeries with sentinel lymph node biopsy. Using IHC 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 using IHC examination. There was not found any additional macrometastasis in sentinel lymph nodes by IHC examination. Histopathological analysis showed that sentinel lymph nodes should be assessed by HE examination and by IHC examination.

Summary of clinical part

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 NSLN involvement

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.

Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes followed guidelines of Czech Pathological Society. 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 χ^2 test we showed that another prognostic factor of nonsentinel lymph node involvement is size of metastasis ($p=0,0005$). Tumor size ($p=0,11$) were not significant predictive factors of NSLN involvement.

In case of macrometastases 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 get valid results in case of submicrometastases in sentinel lymph nodes and consequent surgical approach to axilla. Based of our results and results 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.

4. ÚVOD DO PROBLEMATIKY HISTOPATOLOGICKÉ ANALÝZY A KLINICKÉ STUDIE

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. Česká republika zaujímá ve srovnání s ostatními zeměmi světa, co se incidence týče, 23. místo, v Evropě pak 17. místo. Nejčastěji jsou postiženy ženy ve věku 55-59 let.

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.

Sentinelová uzlina je obecně definována jako první spádová uzlina v lymfatickém povodí tumoru. 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“.

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.**

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 cca 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.

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.

Disertační práce se skládá ze 2 částí: **I. z histopatologické analýzy sentinelových uzlin a II. z klinické části -z multicentrické studie.**

5. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

I. 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.

II. 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.*

6. MATERIÁL A METODIKA HISTOPATOLOGICKÉ ANALÝZY SOUBORU

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, vyhodnoceny a následně v pravidelných časových intervalech byly hodnoceny doktorandem pod supervizí školitele specialisty. Pacientky byly dále stratifikovány do kategorií submikrometastáz, mikrometastáz a makrometastáz dle AJCC. .

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,

kteřé 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.

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** .

3. Makrometastázy jsou metastázy velikosti nad 2 mm. Jsou označeny jako **pN1**.

Metodika histopatologického zpracování sentinelové uzliny na základě doporučení SČP:

1. Uzliny jsou označeny operátorem 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 μm , 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 μm). Imunohistochemická detekce je vhodná zvláště u karcinomů s nekohezivním typem růstu (klasický lobulární karcinom) k vizualizaci disociovaných nádorových buněk v uzlině

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.

Po aplikaci barviva následuje 5 minutová manuální masáž prsu. Během masáže modré barvivo doteče lymfatiky do lymfatických uzlin, které obarví.

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* v rámci lymfoscintigrafie.

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. 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, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - nanokoloid, stabilní nejen při pokojové teplotě, ale i in vivo a in vitro.

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

7. VÝSLEDKY HISTOPATOLOGICKÉ ANALÝZY SOUBORU

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. Průměrná velikost nádoru byla 13,6 mm. Průměrný počet sentinelových uzlin byl 2,7 uzlin. 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.

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.

Nejčastěji byl zaznamenán ductální invazivní karcinom (DIC) ve 132 (75,8%) případech, dále ductální karcinom in situ (DCIS) v 10 (5,7%) případech, lobulární invazivní karcinom (LIC) 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 ductální 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 ductální karcinom in situ s ductálním invazivním karcinomem v 1 (0,6%) případě, smíšený ductální karcinom in situ s lobulárním karcinomem in situ (LCIS) také v 1 (0,6%) případě.

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.

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.

8. DISKUZE HISTOPATOLOGICKÉ ANALÝZY SOUBORU

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.

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 µm, některá 100 µm, některá ve vzdálenosti 150 µm, 200 µm a 250 µm. 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 µm 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. 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 lymfatických 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 odstupu 50 – 100 µm a dále se zhodnotí IHC v intervalech 100- 500 µm.

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*. Toto vede k **podstážování** pacientky, jenž může mít za následek nedostatečnou onkologickou léčbu a ohrožení pacientky na životě. Detailní zhodnocení sentinelových uzlin pomocí semi-sériového 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 sériovým 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. 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, což vystavuje zbylých 30-40% pacientek riziku podstážíování a následně nedostatečné léčbě. Ačkoliv nejsou unifikované guidelines pro histopatologické zpracování sentinelových uzlin, je nutné, aby sentinelové uzliny byly zpracovány pomocí sériového vyšetření a imunohistochemicky. Dle Turnera a Cserniho 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 porovnáваме naše výsledky s dalšími zahraničními studii, nacházíme závěry podobné závěrům naší práce. Dle těchto studií samotné IHC vyšetření zvyšuje detekci mikrometastáz o 2,6-19%. Způsob semi-sériového vyšetření sentinelové uzliny v kombinaci s IHC vyšetření uzlin zvyšuje záchyt mikrometastáz a submikrometastáz o 4,8-30,7%. 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.

9. ZÁVĚRY HISTOPATOLOGICKÉ ANALÝZY SOUBORU

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 záchytu 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 duktální 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.

10. MATERIÁL A METODIKA KLINICKÉ STUDIE

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 Bioptické 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.

11. VÝSLEDKY KLINICKÉ 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%).

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.

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.

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.

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.

Výsledky ve skupině N0 I+

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.

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

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%.

Statistické zhodnocení výsledků klinické studie

1. Závislost pozitivita 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.

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**.

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**.

4. Závislost pozitivita 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**.

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**.

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**.

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.*

12. DISKUZE KLINICKÉ STUDIE

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 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, 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 patoloů.

2. Stanovit optimální postupy lokoregionální léčby karcinomu prsu při nálezů 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% . V desetileté klinické studii Fisher, Fisher a Redmond 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. 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 nežli 5 uzlin. Později stejná skupina doporučila odstranit minimálně 10 lymfatických uzlin k dosažení optimální regionální kontroly choroby. 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. 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 stadiu a prognózy onemocnění. K tomuto stanovení je potřebný zisk alespoň 10 lymfatických uzlin.

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. 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.

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 nálezu 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 a nebyla jednoznačně zhodnocena. Recentní studie publikované Coxem, van Rijkem, Menesem a Gipponim 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. 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.

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. 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 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 ukazují relativně vysoké procento postižení nonsentinelových uzlin v případě nálezu submikrometastáz v sentinelových uzlinách, a to až ve výši do 25%.

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 nálezu 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. 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 nálezu 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, Kamath udává 2 pacientky s pozitivní NSU z celkových 26 pacientek s nálezem submikrometastáz v SU, Saidi udává 3 pacientky s pozitivní NSU z celkových 12 pacientek s nálezem submikrometastáz v SU a Wong udává 3 pacientky s pozitivní NSU z celkových 28 pacientek s nálezem submikrometastáz v SU.

Domníváme se, že ke stanovení optimálního chirurgického postupu při nálezu 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 extranodální invaze.

Velikost nádoru

Velikost nádoru je považována mnohými studiemi, mezi nimiž lze zmínit např. francouzskou multicentrickou studii, za prediktivní faktor postižení nonsentinelových uzlin. Na druhou stranu Rahusenovi, Abdessalamovi a Vialimu 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% pacientek bylo ve stadiu Tis, T1a, T1b a T1c, tedy do 2 cm. Pouze 15,2 % pacientek bylo v kategorii T2 a 0,2% pacientek bylo v kategorii T3. V tomto souboru, kdy je tak vysoké procento pacientek 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% pacientek ve stadiu T2 a T3. Stejně i v Turnerově studii, kde byla velikost nádoru potvrzena jako prediktivní faktor, bylo 46% pacientek ve stadiu T2, T3 a T4 .

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. 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 ($p=0,080841$).

Velikost metastáz

Ve světové literatuře většina studií hodnotí velikost metastázy v sentinelových uzlinách jako prediktivní faktor postižení nonsentinelových uzlin. Pouze francouzské multicentrické studii se nepodařilo tento fakt prokázat.

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 nálezů submikrometastáz v sentinelových uzlinách bylo 6,7% (1 pacientka s pozitivní nonsentinelovou uzlinou z 15 pacientek). Postižení nonsentinelových uzlin v případě nálezů 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

Positivita sentinelových uzlin je uváděna jako další prediktivní faktor postižení nonsentinelových uzlin. 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. 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.

13. ZÁVĚRY KLINICKÉ STUDIE

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 porovnal 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.

Přínos disertační práce pro praxi:

Závěry a výsledky studie mohou být doporučením léčebného postupu pro pracoviště účastníci se multicentrické studie při nálezů 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.

14. LITERATURA

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. PIJERS, 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. PIJERS, R. – HOEKSTRA, O.S.- COLLET, G.J. The Impact of dynamic lymphoscintigraphy and gama 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>.
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 involvement 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. FRÉNEAUX, 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.

15. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

PUBLIKACE S IF

1. HAVLÍČEK, K.- ČERVINKA, V.- SÁKRA L., et al. Preemptive antimycotic treatment in critically ill patient in ICU. *International Surgery*, 2008,93,s.244-246. **IF 0,297**

PUBLIKACE V RECENZOVANÝCH ČASOPISECH

Původní práce

2. ČERVINKA, V.- ŠŤASTNÝ, K.-, HAVLÍČEK, K., et al. Naše zkušenosti s detekcí sentinelové uzliny. *Rozhledy v Chirurgii*, 2004, 83, 6, s.217-220.

3. ČERVINKA, V.- ŠŤASTNÝ, K.- ŠILLER, J., et al. Sentinelová uzlina v praxi. *Onkología*, 2006,1,4, 259-261.

4. ČERVINKA, V.- ŠŤASTNÝ, K.- NECHVÁTAL, L., et al. Nové trendy v diagnostice a léčbě karcinomu prsu na přelomu tisíciletí, *Rozhledy v Chirurgii*, 2009, 88, 2, s.79-83.

5. ČERVINKA, V.- ŠŤASTNÝ, K.-, NECHVÁTAL, L., et al. Význam imunohistochemického vyšetření při detekci metastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu. *Onkologia*, 2008, 3,4,s.268-269.

6. ČERVINKA, V.- ŠŤASTNÝ, K.- ŠILLER, J., et al. Can the axillary lymph node dissection be omitted in Breast cancer ? *Journal of Chinese Clinical Medicine*, 2010, 5,10,s.565-570.

7. ŠÁCHA, M.- ČERVINKA, V.- HAVLÍČEK, K. Časný karcinom prsu – diagnostika a léčba *Rozhledy v Chirurgii*, 2001, 80, 10, s. 541-4.

8 HAVLÍČEK, K.-ČERVINKA, V.-BOŠEK, V. Nosocomial infections in the ICU, *Current Reviews in Clinical Anesthesia*, 2003, 24, s.83-91.

9. HAVLÍČEK, K.- MOTYČKA, V.- ŠILLER, J.- ČERVINKA, V.. Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) in Serious Chest injuries: Is a Pharmacological Blockade Effective? *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2005, 11,4, s.232-237.

Přehledový článek

10. ŠÁCHA, M.- HAVLÍČEK, K.- ČERVINKA, V. Kdy operujeme úrazové hemoperitoneum *Rozhledy v Chirurgii*, 2003, 82, 7, s.357-360.

Kazuistiky

11. ČERVINKA, V.- ŠŤASTNÝ, K.-, HAVLÍČEK, K., et al. Axilární metastáza jako první projev karcinomu prsu. *Rozhledy v Chirurgii*, 2006, 85, 2, s. 71-73.

12. ŠILLER, J.-HAVLÍČEK, K.- ČERNÝ, M.- SÁKRA, L.- ČERVINKA, V. Iatrogenic Hemothorax and its Treatment- Case Report , *Journal of Japanese College of Surgeons*, 2010, 35,4, s. 555-559.

16. PŘEDNÁŠKY NA ODBORNÝCH SETKÁNÍCH

PŘEDNÁŠKY NA MEZINÁRODNÍCH KONFERENCÍCH

1. Červinka V., Havlíček K., Šťastný K., The role of sentinel lymph node biopsy in treatment of breast cancer, International Surgical Meeting, Pardubice, Květen 2002.

2. Červinka V., Šťastný K. Současné trendy v léčba karcinomu prsu, SEKCAMA – mezinárodní onkologický seminář, Bratislava, Duben 2004.

3. Červinka V., Šťastný K., Havlíček K., Šiller J. **The Benefit of Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer Women in the Czech Republic. Tokyo, 3 rd Congress of the World Society for Breast Health, Duben, 2005 – guest speaker.**

4. Červinka V., Šťastný K., Havlíček K., Šiller J., Nechvátal L. Léčbě nepalpovatelných lézí v

Krajské nemocnici Pardubice, SEKCAMA, Bratislava duben 2006.

5. Červinka V., Šťastný K., Šiller J., Havlíček K., Nechvátal L. Význam sentinelové biopsie v léčbě karcinomu prsu, Mezinárodní chirurgický kongres, Nitra, Slovensko, Zář 2006.

6. Červinka V., Šťastný K., Daněk T., Šiller J., Havlíček K. The changing pattern in the treatment of the breast cancer in last twenty years in the Czech Republic. Comparison the years 1985 and 2005. Světový kongres International College of Surgeons, Thajsko, Říjen 2006.

7. Červinka V., Šťastný K., Havlíček K., Šiller J. Nechvátal L. Léčbě karcinomu prsu v České republice, , SEKCAMA - mezinárodní onkologický seminář, Bratislava, Duben, 2007

8. Červinka V., Šťastný K., Havlíček K., Nechvátal L. Treatment of the breast cancer in the Czech Republic, Czech japanese symposium, Harrachov, červen, 2007

9. **Červinka V., Šiller J., Šťastný K., Havlíček K., Nechvátal L. The changing pattern in the treatment of the breast cancer in last twenty years 4th WSBH, Tianjin, China, říjen 2007, - guest speaker.**

10. Červinka V., Šťastný K., Ryška A., Šiller J., Havlíček K., Nechvátal L Význam imunohistochemického vyšetření lymfatických uzlin u karcinomu prsu , Sekcama mamologické sympozium Bratislava, duben 2008.

11. Červinka V., Stastny K., Siller J., Nechvatal L, Havlicek K. Lymfadenopatie u karcinomu prsu prognoza a léčba, Sekcama mamologické sympozium Bratislava, duben 2009.

12. Červinka V., Stastny K., Siller J., Havlicek K, Nechvatal L. Lymphadenopathy in breast cancer women , 14. Česko Japonské symposium, Weiden, Německo, červen 2009 (pod záštitou ICS)

13. Červinka V., Šťastný K, Šiller J, Havlíček K., Lymphadenopathy in breast cancer women, 14. Česko Japonské symposium, Plzeň, červen 2009(pod záštitou ICS)

15. Červinka V., Šťastny K., Šiller J., Havlíček K. Léčba inflamatorního karcinomu prsu Sekcama mamologické sympozium Bratislava, duben 2010.

PŘEDNÁŠKY NA KONFERENCÍCH V ČR

1. Červinka V., Havlíček K. Endokrinní funkce pankreatu po resekcích slinivky břišní, Bedrnovy dny, Hradec Králové, Říjen 2000.

2. Červinka V., Havlíček K. Reparace iatrogenních lézí žlučových cest, Pelhřimovské chirurgické dny, Listopad, 2001.

3. Červinka V., Havlíček K., Šácha M. Ruptury jaterní, Bedrnovy dny Hradec Králové, Říjen 2002.

4. Červinka V., Havlíček K. Poznatky z 58. koloproktologického kongresu Nagoya, regionální seminář Hradec Králové, prosinec 2003.

5. Červinka V., Šťastný K Mamologický program v Moffittově Onkologickém Ústavu Sympozium Onkologie v mamologii a gynekologii, Brno, Leden 2004.

6. Červinka V., Havlíček K, Sákra L., Turnovský P. Chirurgická léčba akutních divertikulárních příhod, nadregionální seminář Chrudim, Duben 2004.

7. Červinka V., Šťastný K. Nové trendy v mamologii, regionální chirurgický seminář Harrachov, červen 2004.

8. Červinka V., Šťastný K., Havlíček K. Nové trendy v mamologii Setkání českých a slovenských chirurgů na Moravě, Nové Město na Moravě, květen 2005.

9. Červinka V, Šťastný K., Havlíček K., Nechvátal L. Sentinelová uzlina dnes a zítra. 11. ročník symposia Onkologie v gynekologii a mamologii, leden 2006.

10. Červinka V., Šiller J., Šťastný K., Havlíček K., Nechvátal L. Nové trendy v operativně prsu, Chirurgický seminář Harrachov, červen 2006.

11. Červinka V, Šťastný K., Havlíček K., Nechvátal L. Změna diagnostiky a léčby karcinomu prsu za posledních 20 let, červen, Plzeň, 2006.

12. Červinka V., Šťastný K, Šiller J, Havlíček K. Multicentrická studie sentinelových uzlin karcinomu prsu Sympozium Onkologie v mamologii a gynekologii, Brno, Leden 2010

13. Červinka V., Šťastný K, Šiller J, Havlíček K. Česko- Slovenská multicentrická studie

sentinelových uzlin karcinomu prsu Symposium Onkologie v mamologii a gynekologii, Brno, Leden 2011

17. CITACE

ČERVINKA ,V.- ŠŤASTNÝ, K.-, HAVLÍČEK, K., et al. Axilární metastáza jako první projev karcinomu prsu. *Rozhledy v Chirurgii*, 2006, 85, 2, s. 71-73.

citováno v

CORSI, F.- SARTANI, A- RIZZI, A. Primary carcinoma of ectopic breast tissue, *Clinical Breast Cancer*, 2008, 8, 2, s. 189-191.

HAVLÍČEK, K.- MOTYČKA, V.- ŠILLER, J.- **ČERVINKA ,V.** Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) in Serious Chest injuries: Is a Pharmacological Blockade Effective? *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2005, 11,4, s.232-237.

citováno v

HU, Y.- TANG, Y.- YUAN, Y., et al. Trauma evaluation of patients with chest injury in the 2008 earthquake of Wenchuan, Sechuan, China, *World Journal of Surgery*, 2010, 34 (4), s. 728-732.

ROGATSKY, G.G.- MAYEVSKY, A. Acute brain and cardiorespiratory dysfunction after blast/blunt injuries: The life-preserving effects of hyperbaric oxygenation. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 2008, 20, 2, s. 99-125.

GRZYWOCZ, A.- GRZYWOCZ, P . Sepsis - Actual clinical problem. *Polski Merkurusz Lekarski*, 2006, 20,116, s. 254-256.

ČERVINKA ,V.- ŠŤASTNÝ, K.-, HAVLÍČEK, K., et al. Naše zkušenosti s detekcí sentinelové uzliny. *Rozhledy v Chirurgii*, 2004, 83, 6, s.217-220.

citováno v

FAIT, V. Sentinelová biopsie a možnosti využití v současné onkochirurgii. *Klinická Onkologie*, 2008, 21,1, s. 5-19.

ČERVINKA ,V.- ŠŤASTNÝ, K.- ŠILLER, J., et al. Sentinelová uzlina v praxi. *Onkologia*, 2006,1(4), 259-261.

citováno v

DUCHAJ, B.- CHVALNY, P.- VESELY, J., et al. Radionavigated detection of sentinel nodes in breast carcinoma - first experiences of our department. *Bratislavské lékařské listy*, 2010, 111, 1, s. 33-37.

ČERVINKA ,V.- ŠŤASTNÝ, K.-,NECHVÁTAL, L.,et al. Význam imunohistochemického vyšetření při detekci metastáz v sentinelových uzlinách karcinomu prsu. *Onkologia*, 2008, 3, 4,s.268-269.

citováno v

CHVÁLNY, P.- STRAKA, V.- DONÁT, R. et al. Význam biopsie sentinelovej uzliny při včasnom karcinome prsníka, *Rozhledy v Chirurgii*, 2010, 89, 7, s. 395-401.