

Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu

Václav Pecha, Dušan Kolařík, Erika Menzlová, Monika Dvorská, Markéta Trnková

Mamma centrum MEDICON, Praha

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen – tvoří 23 % ze všech malignit u žen. Jeho incidence v České republice přesáhla v roce 2007 počet 120 případů na 100 tisíc žen, což řadí naši republiku k zemím s nejvyšší četností záchytu tohoto onemocnění. I přes stále vzrůstající incidenci vykazuje mortalita karcinomu prsu díky moderním diagnostickým a terapeutickým postupům setrvalý, nebo dokonce mírně klesající trend (1).

Tradičním terapeutickým postupem bylo po celé 20. století snesení celého prsu a kompletní disekce axilárních lymfatických uzlin. Tato léčebná strategie byla vyvozována z Halstedova přesvědčení, že karcinom prsu je lokalizované onemocnění, které je možno zvládnout radikální (nebo superradikální) lokoregionální terapií (2, 3).

V současnosti nikdo nepochybuje o primární systémové povaze prsních malignit a přístup k léčbě tohoto onemocnění se diametrálně změnil. Jednoznačným trendem je snižování radikality zákroků. Ablace jsou ve většině případů nahrazeny konzervativními výkony na prsu, obvykle doplněnými adjuvantní radioterapií; podíl těchto částečných výkonů se dále zvyšuje užíváním neoadjuvantní terapie. V axilární chirurgii je dnes v případě časného karcinomu prsu široce akceptovaným standardem tzv. biopsie sentinelové uzliny (sentinel lymph node biopsy – SLNB).

Sentinelová uzlina je definována jako první mízní uzlina (nebo skupina uzlin), která preferenčně přijímá lymfatickou drenáž z primárního tumoru a je tudíž prvním místem lymfatického šíření nádoru. Stav mízních uzlin v axile je nejdůležitějším izolovaným prognostickým faktorem pro celkové přežívání pacientů s karcinomem prsu (4, 5). Opakovaně bylo prokázáno, že pro hodnocení stavu lymfatických uzlin je biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu velmi senzitivní a přesnou technikou (6, 7). U žen s negativním nálezem v sentinelové uzlině není podle studie NSABP B-32 indikována žádná následná chirurgická intervence v axile (6).

Klíčová slova: karcinom prsu, sentinelová uzlina (SLN), biopsie sentinelové uzliny (SLNB), lymfatické mapování.

Sentinel lymph node biopsy in women with early breast cancer

Breast cancer is the most common malignant disease in women accounting for 23 % of all female malignancies. In 2007, its incidence in the Czech Republic exceeded 120 cases per 100,000 women, placing the country among those with the highest detection rates for this condition. Despite an ever-increasing incidence, the mortality rates for breast cancer show a stable or even slightly decreasing trend because of the availability of modern diagnostic and therapeutic modalities (1).

Total mastectomy and complete axillary lymph node dissection was a traditional therapeutic approach throughout the twentieth century. This therapeutic strategy was derived from Halsted's belief that breast cancer was a localized disease which could be managed with radical (or super-radical) locoregional therapy (2, 3).

At present, there is no doubt about the primary systemic nature of breast malignancies and the approach to treatment of this condition has changed substantially. There is a clear trend towards less radical surgery. Ablations have been largely replaced by breast-conserving procedures, usually followed by adjuvant radiotherapy; the proportion of these partial procedures is further increasing due to the use of neoadjuvant therapy. Currently, sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a widely accepted standard for early breast cancer in axillary surgery. Sentinel lymph node is defined as the first lymph node (or group of lymph nodes) to receive lymphatic drainage from a primary tumour, thus representing the first site of lymphatic spread of the tumour. The status of the axillary lymph nodes is the most important single prognostic factor for the overall survival rate of patients with breast cancer (4, 5). It has been repeatedly shown that sentinel lymph node biopsy is a very sensitive and accurate method to evaluate the lymph node status in women with early breast cancer (6, 7). In women with a negative finding in the sentinel lymph node, no further surgical intervention in the axilla is indicated according to the NSABP B-32 study (6).

Key words: breast cancer, sentinel lymph node (SLN), sentinel lymph node biopsy (SLNB), lymphatic mapping.

Onkologie 2011; 5(1): 16–22

Historický úvod

Základní myšlenka a koncept teorie sentinelové uzliny byly předneseny na světových kongresech již v letech 1959 a 1976, zpracování v časopisech následovalo vždy s ročním odstupem (8, 9). Bohužel však poznatky získané z těchto prací neumožňovaly bezprostřední klinické využití. Teprve v roce 1990 prezentoval Morton

svou studii s lymfatickým mapováním u časných stadií melanomu. Publikace, která následovala o dva roky později, znamenala skutečný zlom v managementu časných stadií tumorů s lymfatickým metastazováním (10).

I přesto, že přijetí základní teze sentinelové uzliny bylo ze strany velkých onkologických společností poměrně opatrné, umožnilo zahájení

klinického výzkumu v této oblasti. V první polovině 90. let minulého století se proto objevily práce využívající této techniky pro různá maligní onemocnění: maligní melanom, kolorektální karcinom, karcinom penisu, karcinom prsu. Používalo se jak značení lymfotropním barvivem, tak i látkami značenými radioaktivním izotopem technecia, který byl intraoperačně detekován

pomocí scintilační sondy (11). Výsledky na sebe nenechaly dlouho čekat – byly uniformně velmi příznivé a prokázaly, že šíření nádorových buněk z primárního zdroje nádoru do regionálních lymfatických uzlin je pravidelné a předvídatelné – buňky se přívodními lymfatickými cévami postupně šíří do primární drénující mizní uzliny a tato uzlina filtruje přitékající lymfu a účinně zachycuje nádorové buňky.

Pilotní práce využívající techniku biopsie sentinelové uzliny u časného karcinomu prsu byly zahájeny prakticky ihned po Mortonově publikaci. Krag prokázal, že izolovaná biopsie sentinelové uzliny je proveditelná a že pravděpodobně správně predikuje stav ostatních axilárních uzlin (12). Ke stejným závěrům dospěl na základě své studie i Giuliano, který zdůrazňoval nutnost správného zvládnutí techniky k dosažení spolehlivých výsledků (learning curve); tato práce de facto legalizovala použití SLNB u časného karcinomu prsu (13). K dalšímu propracování techniky SLNB pak vedly precizně designované studie italské skupiny pod vedením Umberta Veronesiho. Jejich práce publikovaná v roce 1997 užívala sérový albumin značený ^{99}Tc – ze 163 žen byla detekce úspěšná ve 160 případech a u 97,5 % z těchto žen stav sentinelové uzliny správně predikoval nádorové postižení axilárních mizních uzlin (14). Těmito přesvědčivými výsledky se otevřela cesta k mnoha randomizovaným klinickým studiím, jejichž výsledky dodnes užíváme v naší klinické praxi. Nezanedbatelným přínosem pro užívání techniky sentinelové biopsie u žen s karcinomem prsu byly také práce českých autorů (15–17).

Proč je hledána alternativa k axilární disekci

Význam axilární disekce

Terapeutický význam

Disekce axilárních uzlin (axillary lymph node dissection – ALND) má u žen s karcinomem prsu kontroverzní léčebný účinek. Již Fisher uváděl, že se jedná pouze o diagnostický výkon bez léčebného významu (18). Postižení regionálních mizních uzlin tedy uváděl pouze jako marker potenciální nádorové diseminace, nežli jako samotný zdroj diseminace (19). Na druhou stranu se však objevily práce, které dokládají vliv adjuvantní radioterapie axily na zlepšení přežívání pacientek (20, 21). Metaanalýza studií hodnotících význam axilární disekce také dokladovala léčebný přínos pro celkové přežívání (22).

Většina autorů se v současnosti přiklání k názoru, že se u žen s klinicky negativními uzlinami jedná pouze o diagnostickou (stagingovou) pro-

ceduru *bez jakéhokoliv terapeutického významu* (5). Vlivem kompletní axilární disekce na celkové přežívání žen s karcinomem prsu se zabývala studie ACOSOG Z0011. Ta randomizovala 891 žen s alespoň jednou pozitivní sentinelovou uzlinou do skupin bez další operace v axile versus doplnění axilární disekce. V obou skupinách bylo srovnatelné jak celkové přežívání (medián 6,3 let), tak i četnost lokoregionálních recidiv (23).

Stagingový význam

Stav axilárních uzlin je nejvýznamnějším samostatným prediktivním faktorem u karcinomu prsu (4, 5).

Stagingový význam axilární disekce je však také některými autory zpochybňován. Adjuvantní terapie je u žen s karcinomem prsu stále více určována podle vlastností primárního nádoru a význam postižení axilárních uzlin tak může ustoupit do pozadí (24).

Morbidita axilární disekce

Disekce axilárních uzlin je zatížena nezanedbatelnými riziky – krevní ztráta při operaci, poškození nervové cévních struktur, infekce, séromy, potíže s hojením rány apod. Je důležité uvědomit si, že všechny tyto potíže nejsou vyváženy žádným terapeutickým přínosem u žen s negativními axilárními uzlinami.

Studie srovnávající *pooperační morbiditu* u žen po SLNB a po ALND definovaly axilární disekci jako faktor odpovědný za vyšší četnost potíží u žen s radikálnějším zákrokem: bolest (RR = 3,2), lymfatický otok (RR = 5), necitlivost (RR = 7,7), pocit brnění (RR = 3,7), snížení síly horní končetiny a ruky (RR = 7,1), snížení rozsahu pohybů horní končetiny (RR = 3,6), snížená využitelnost horní končetiny (RR = 2,9). Samotná iradiace axily není spojena se zřetelnou morbiditou. Pokud se však přidává iradiace axily k radikálnímu operačnímu zákroku v axile, pak se dále 2–4x zvyšuje riziko vzniku lymfedému a 2–6x zvyšuje riziko snížení využitelnosti horní končetiny (25).

Alternativa – biopsie sentinelové uzliny

SLNB umožní odlišit skupinu žen, které nedokouží profitovat z axilární disekce od těch, u nichž je kompletní axilární disekce indikována – ať už z důvodu stagingu onemocnění, nebo pro dosažení lokoregionální kontroly nádorového procesu. Přibližně v polovině případů (30–66 % (7)) je SLN jedinou postiženou uzlinou v axile – v tomto případě může být SLNB považována také za „terapeutický“ zákrok. Z analýzy přežívání pacientek po biopsii sentinelové uzliny také mnozí autoři vyvozují, že SLNB bez současně provedené axi-

lární disekce poskytuje uspokojivou regionální kontrolu maligního onemocnění (16).

Výhodami biopsie sentinelové uzliny je tedy nižší morbidita výkonu, ale také časová a ekonomická výhodnost ve srovnání s disekcí axilárních uzlin. Biopsie sentinelové uzliny je v současnosti *všeobecně akceptovanou technikou stagingu a managementu časných stadií karcinomu prsu* (26).

Technika

Značení

Značení sentinelových uzlin se provádí aplikací detekční látky (tzv. traceru) do předem definovaných oblastí prsu. Různá pracoviště preferovala ve svých studiích různé *lokalizace pro aplikaci traceru*. Zpočátku byla používána hluboká peritumorální aplikace na 4 místech v okolí tumoru – obvykle v množství 4–8 ml. Bylo však prokázáno, že obdobných výsledků se srovnatelným počtem falešně negativních uzlin lze dosáhnout aplikací látky subdermálně nebo intradermálně nad oblast ložiska primárního tumoru, subareolárně do kvadrantu v němž se nachází primární tumor (nebo dokonce do subareolárního lymfatického plexu nezávisle na lokalizaci primárního tumoru) (27). Lze tedy vyvozovat, že prsní tkáň a nad ní ležící kůže je drénována do stejných axilárních mizních uzlin. Pro povrchovou aplikaci dostačuje jediná injekce traceru do oblasti nad tumorem (nebo mírně směrem k axile v případě jizvy po předchozí biopsii). Množství podávané látky je tak zřetelně menší, což usnadňuje lokalizaci sentinelových uzlin díky snížení interference aktivity „horké“ uzliny s místem aplikace látky (to je důležité zejména u tumorů uložených v blízkosti axilárního výběžku prsu).

Pro značení se nejčastěji využívají dvě detekční látky. *Modré barvivo* (metylenová modř, patentní modř, 1% isosulfan) – obvykle se aplikuje 2–5 ml zředěného barviva do subareolární oblasti, a to několik minut před zahájením operačního zákroku. Dále se užívá *koloid označený radioaktivním izotopem technecia ^{99}Tc* – podává se buď v den operace (několik hodin před operací), nebo ve dvoudenním protokolu (přibližně 24 hodin před operací); obvyklá podávaná dávka 0,1 ml obsahuje aktivitu kolem 80 MBq. Některá pracoviště doporučují kombinovat obě metody. Většina studií prokazuje významně nižší četnost úspěšné identifikace sentinelové uzliny při použití samotného barviva ve srovnání s užitím radiokoloidu; naopak kombinace obou metod nepřináší zřetelně lepší výsledky než užití samotného radiokoloidu – podíl sentinelových

uzlin identifikovaných pouze na základě jejich zbarvení (a nikoliv radioaktivity) je u zkušeného týmu pouze 2–3 % (28).

Detekce

Jedinou možností detekce modrého barviva je zrakový vjem (speciální sondy užívající posunu ve spektru laserového záření k detekci zbarvené sentinelové uzliny jsou sice komerčně dostupné, avšak v praxi se využívají pouze výjimečně). Nevýhodou tohoto způsobu je nutnost přímé vizualizace obarveného přívodního lymfatického uzlu nebo obarvené uzliny. Nachází-li se tyto struktury v hloubce axily, může být detekce obtížnější.

Detekce radiokoloidu se provádí pomocí ručního detektoru gamaaktivity. Zřetelnou výhodou tohoto postupu je možnost identifikovat cílové struktury transdermálně a vyhledat tak nejvýhodnější přístup k jejich disekci. Z tohoto důvodu je má tato metoda nejen vyšší vyhlídka na záchyt uzlin, ale umožňuje také mnohem šetrnější způsob disekce.

Některá pracoviště provádějí standardně předoperační lymfoscintigrafii. Její přínos spočívá především v odhalení vícečetných sentinelových uzlin (které by mohly být při operaci přehlédnuty). Není-li předoperační scintigrafie schopna detekovat žádnou sentinelovou uzlinu, predikuje tím zvýšené riziko neúspěšného pátrání po „horké“ uzlině také v průběhu operace; v těchto případech se proto doporučuje použít předoperačně také značení pomocí barviva. Na druhou stranu je však třeba podotknout, že detektor užívaný při operaci je výrazně citlivější než scintilační kamera a často umožňuje nelézt i takové „horké“ uzliny, které se nezobrazily na lymfoscintigrafii. Význam lymfoscintigrafie pro identifikaci neaxilárních sentinelových uzlin je spíše teoretický – aktivita těchto uzlin standardně neindikuje nutnost disekce v neaxilárních oblastech (podél arteria mamma interna, infra- a supraklavikulárně). Nachází-li se však „horká“ uzlina infraklavikulárně a v dosahu operačního pole, je třeba zvažovat její exstirpaci (jedná se vlastně o uzlinu III. axilární etáže a případné poškození takové uzliny může mít význam u relapsů onemocnění).

Peroperační hodnocení sentinelových uzlin

Cílem peroperačního zpracování exstirpovaných uzlin je zjistit jejich stav již v průběhu operace a tak v případě jejich metastatického poškození indikovat axilární disekci v jedné operační době (a tím předejít nutnosti další operace a narkózy).

Tradičně se využívá metoda *zmrazeného řezu* uzlin, z nichž každá se prokrojí na 1–2 místech v rovině kolmé na jejich dlouhou osu. Zpracování trvá 20–30 minut. Senzitivita záchytu existujících metastáz touto metodou je kolem 75 % (29). Tento ne zcela uspokojivý výsledek se dá výrazně zlepšit použitím rychlých imunohistochemických reakcí a sériových řezů uzlin. Jedná se však o metody časově velmi náročné a tím i nákladné. Výsledek není k dispozici v potřebném časovém intervalu, může tak dojít k prodloužení operace a benefit pro pacientku je tak zřetelně kompromitován.

Alternativou je metoda *imprinting cytologie* – v rozsáhlé metaanalýze byla prokázána senzitivita 63 % (pro makrometastázy 81 %, pro mikrometastázy 22 %) (29), modifikací metodiky je však v některých pracích referována senzitivita pro záchyt makrometastáz blízká 100 % (30).

Experimentálně se v současnosti používají *molekulárně genetické metody*, které jsou založeny na vyšetření homogenátu tkáně celé miziny uzliny a překonávají tak handicap „sampling erroru“ vznikajícího při vyšetření selektivních řezů; k provedení testu navíc není zapotřebí přítomnosti patologa. Reverzní transkripce a amplifikace genetického materiálu nefixovaného vzorku pomocí RT-PCR umožní během 30 minut detekovat metastázy se srovnatelnou přesností, jakou vykazují sériové řezy s hustotou 1,5–2 mm (GeneSearch BLN Assay má senzitivitu 87 % a specifitu 94 % (31)). Nevýhodou je však extrémní náročnost na techniku zpracování a nekonzistentní výsledky purifikace a extrakce RNA (30). Zjednodušení a zpřesnění metodiky přináší tzv. OSNA – one-step nucleic acid amplification. Je založena na amplifikaci mRNA pro cytokeratin CK19, což je cytoskeletální protein přítomný prakticky u všech karcinomů prsu (32). Zpracování je automatizované, probíhá přímo na operačním sále a trvá asi 30 nebo 40 minut (pro 1 nebo 2 sentinelové uzliny). OSNA vykazuje vysokou konkordanci s výsledky pooperačního definitivního histologického zpracování – 96,8 % (senzitivita 95,3 %, specifita 97,1 %) (33). Klinické testování této perspektivní metody proběhne v blízké době také na našem pracovišti.

Histopatologické zpracování

Standardní zpracování lymfatické uzliny znamená její fixaci a zalití do parafinového bločku, následně prokrájení v řezech kolmých na dlouhou osu uzliny v intervalu 3 mm a hodnocení po obarvení hematoxylinem a eosinem. Pro hodnocení sentinelové uzliny je však třeba respektovat přísnější pravidla. Studie srovnáva-

jící standardní hodnocení sentinelových uzlin s hodnocením doplněným o imunohistochemické vyšetření v několika tzv. sériových řezech prokázala významný rozdíl v četnosti zachycených metastáz – v první skupině 28 %, ve druhé skupině 42 % (34). Podrobnější cílené vyšetření jedné sentinelové uzliny (nebo několika málo sentinelových uzlin) tak významným způsobem zpřesňuje staging karcinomu prsu.

Sériové prokrájení sentinelové uzliny používá větší množství řezů prováděných kolmo na dlouhou osu uzliny. Je-li uzlinová metastáza (makrometastáza) definována jako shluk nádorových buněk o průměru ≥ 2 mm, pak jsou pro její spolehlivou identifikaci zapotřebí řezy s hustotou méně než 2 mm. Jsou-li jednotlivé sériové řezy od sebe vzdáleny 200 mikrometrů a je-li použito imunohistochemických metod (viz níže), pak jsou identifikovány okultní metastázy u 25 % žen se sentinelovou uzlinou označenou jako negativní při standardním hodnocení s hematoxylinem-eosinem (35, 36). Hustota řezů musí tedy být kompromisem mezi pracností zpracování a „klinicky přijatelným“ rizikem nezachycení mikrometastáz. V současnosti se na většině pracovišť užívá sériových řezů s intervalem 200 mikrometrů pouze pro výzkumné účely.

Imunohistochemické zpracování užívá barvení na přítomnost cytokeratinu, který umožňuje odlišení epitelálních elementů od lymfatické tkáně uzliny. Používá se protilátka proti cytokeratinu AE1/AE3 (DAKO) a/nebo cytokeratinu CK19 (DAKO).

U žen s časným stadiem prsního karcinomu a klinicky nehmotnými uzlinami bylo prokázáno, že pokud jsou sentinelové uzliny zpracovány za pomoci sériových řezů a imunohistochemie a nejsou v nich prokázány nádorové buňky, pak je riziko poškození nesentinelové uzliny ve stejnostranné axile menší než 1 % (37).

Pro další zpřesnění detekce nádorových buněk a snížení rizika přehlédnutí metastáz v sentinelových uzlinách bylo navrženo několik dalších postupů: molekulárně genetické metody užívají zpracování homogenátu tkáně a aplikují metodu reverse-transcriptase PCR (31), multiparametrická průtoková cytometrie (38) nebo přístrojově asistované hodnocení vzorků (computer assisted image analysis).

Management žen s pozitivitou sentinelové uzliny

Je-li při vyšetření sentinelových uzlin prokázáno metastatické uzlinové poškození, doporučuje se tradičně dokončení standardní axilární disekce. Přínos takového postupu však není

jednoznačný. Je známo, že u žen s pozitivitou sentinelové uzliny je (při doplnění kompletní axilární disekce) pouze ve **35–50 % případů** prokázáno metastatické poškození alespoň jedné další nesentinelové uzliny (39–43). Tyto ženy jednoznačně nebudou profitovat z dalšího operačního zákroku v axile.

Bylo proto vytvořeno několik prediktivních modelů, které odhadují riziko poškození nesentinelových uzlin v případě positivity SLN (44–46). Použitím kombinace různých nomogramů byla identifikována „nízce riziková“ skupina žen, u nichž nebyla provedena axilární disekce – pouze u 2 % těchto žen došlo v intervalu 2 let k lokální recidivě onemocnění, navíc u poloviny z nich byly v době diagnózy přítomny také jiné známky onemocnění. Autoři vyvozují, že u nízké rizikových žen je smysluplné vynechat axilární disekci (47). V nedávné době byly také publikovány výsledky již zmíněné studie ACOSOG Z0011. Autoři z výsledků vyvozují, že axilární disekci není třeba nezbytně provádět u žen s nádorem stadia T1, s klinicky negativními axilárními uzlinami a s histologicky verifikovaným poškozením ne více než 3 sentinelových uzlin, pokud je konzervativní zákrok na prsu doplněn iradiací prsu a adekvátní adjuvantní systémovou terapií (23). Pro ženy s metastatickým poškozením sentinelových uzlin neexistuje v současné době konsenzus.

Význam mikrometastáz v sentinelových uzlinách

Mikrometastáza je definována jako shluk nádorových buněk průměru 0,2–2 mm nebo čítající > 200 buněk. Metodika pro detekci mikrometastáz se významně liší na jednotlivých pracovištích. Obvykle se užívá detekce na základě imunohistochemického stanovení cytokeratinu v sériových řezech sentinelové uzliny (viz také výše). Jestliže se použijí tyto metody u sentinelových uzlin označených při standardním zpracování jako „negativní“, bývá přibližně **u 10–25 % žen nutno upstagovat** onemocnění (z pN0 na pN1mi) v důsledku nálezu mikrometastáz (36, 48, 49).

Klinická významnost jakékoliv uzlinové metastázy a také riziko poškození dalších (nesentinelových) uzlin jsou přímo úměrné velikosti metastázy v sentinelové uzlině (50, 51). Lze předpokládat, že u žen s prokázanou mikrometastázou v SLN bude riziko poškození nesentinelových uzlin v rozmezí 10 % (to je četnost poškození nesentinelových uzlin při negativitě SLN – viz také níže – odd. „Klinické využití“) a 35–50 % (což je riziko poškození nesentinelové uzliny při pozitivitě sentinelové uzliny – viz také výše). Většina

přehledových prací uvádí riziko poškození nesentinelových uzlin v přítomnosti mikrometastázy v SLN v rozmezí **15–20 %** (52–54).

Management těchto žen je předmětem významné individualizace na základě charakteristik nádoru a specifík pacientky. Zdá se však, že v současnosti převažují argumenty zdůrazňující rizikovost ponechání těchto žen bez další terapie, a to na základě zkrácení jejich DFS a/ nebo OS (54). Do doby přijetí konsenzu na základě výsledků probíhajících klinických studií se těmto ženám doporučuje doplnění axilární disekce nebo iradiace axily (54).

Význam **izolovaných nádorových buněk** (ITC), tedy nádorových shluků průměru < 0,2 mm nebo čítajících ≤ 200 buněk, je definován ještě méně přesně, než je tomu u mikrometastáz. Studie na ženách s detekovanými ITC v sentinelové uzlině prokazují přítomnost metastáz v nesentinelových uzlinách s četností **kolem 10 %** (52, 53). Tyto ženy jsou podle FIGO označovány jako pN0 (i+) a v současné době se k nim obvykle přistupuje jako k pacientkám, u nichž nebyly v sentinelové uzlině nalezeny žádné metastázy, tedy pN0.

Význam sentinelových uzlin v oblasti arteria mammaria interna

Hlavní spádovou oblastí lymfatického systému prsu je axilární seskupení mizních uzlin. Určitá část lymfatické drenáže však směřuje také do mizních uzlin podél arteria mammaria interna.

Je-li tracer (patentní modř nebo radiokloid) aplikován povrchově (subdermálně, intradermálně nebo subareolárně), jen zřídka se dostává do mamárních uzlin. Při hluboké aplikaci traceru peritumorálně nebo intratumorálně byla u 22 % nádorů (nezávisle na jejich lokalizaci v prsu) prokazatelná drenáž do vnitřních mamárních uzlin. Asi u 2,5 % zúčastněných žen byly v mamárních uzlinách detekovány metastázy, avšak přibližně pouze u 1 % ze všech tumorů byly vnitřní mamární uzliny poškozeny izolovaně (tj. bez metastáz v axilárních uzlinách) (55, 56). Pouze u velmi malé části pacientek může tedy disekce vnitřních mamárních uzlin ovlivňovat indikaci systémové adjuvantní terapie.

Bylo prokázáno, že disekce těchto uzlin nemá žádný význam pro celkové přežívání pacientek (57). Tento výkon je navíc zatížen nezanedbatelnou morbiditou (krvácení, pneumotorax), a proto je obvykle považován pouze za experimentální a nikoliv standardní postup managementu prsního karcinomu (58).

Vliv iradiace lymfatického řetězce podél arteria mammaria interna na prognózu žen

s prokázanými metastázami v těchto uzlinách hodnotí studie EORTC 22922 – z posledních publikovaných výsledků vyplývá, že po průměrně 3 letech sledování je významně vyšší plicní toxicita u ozařovaných pacientek, neliší se četnost kardiálních komplikací, není ovlivněn celkový výkonnostní stav (59).

Klinické využití

Jedním z hlavních ukazatelů kvality při použití techniky biopsie sentinelové uzliny je **četnost její detekce a exstirpace**. Ta se pohybuje v dobře provedených studiích u onemocnění stadia T1 a T2 v rozmezí 80–100 %, u adekvátně vybraných pacientek těchto stadií pak v 95–100 % případů. Dalším kritickým faktorem pro využití techniky biopsie sentinelové uzliny je výskyt její *falešné negativity*. Jedná se o případy, kdy jsou nalezeny metastázy v nesentinelových uzlinách přesto, že v sentinelové uzlině (nebo uzlinách) žádné nádorové buňky prokázány nebyly. Četnost falešné negativity se u časného karcinomu prsu pohybuje v různých studiích v rozmezí 5–10 % (53).

Obvykle platí, že lepších výsledků dosahovala izolovaná pracoviště s dokonalou znalostí metodiky a s operační i laboratorní erudiicí; výsledky multicentrických studií jsou poněkud méně jednoznačné. Výsledky první velké multicentrické validační studie byly publikovány v roce 1998 – četnost detekce byla 91 % a falešná negativita 11,4 % (56). V jedné z nejlépe designovaných studií NSABP B-32 zahrnující 5 611 pacientek byla četnost detekce a exstirpace sentinelové uzliny 97,2 %, falešná negativita pak 9,8 % (6). Podobné výsledky byly potvrzeny také v metaanalýzách provedených studií, např. Kim shrnul hodnocení 8 059 pacientek a vypočítal četnost detekce 96 % a četnost falešné negativity 7,3 % (7). Na základě uvedených dat doporučilo ASCO užití techniky SLNB pro klinickou praxi (26). Podobné stanovisko vydala i konsenzuální konference pro doporučení SLN: SLNB může být považována za přesnou metodu predikce stavu axilárních uzlin tehdy, dosahuje-li četnost detekce > 90 % a falešná negativita je < 5 % (60).

SLNB u karcinomu in situ

Biopsii sentinelové uzliny má smysl provádět i u karcinomu in situ zjištěných core-cut biopsií. Tyto nálezy jsou totiž rizikové z hlediska možnosti výskytu jednoho nebo několika fokusů invaze.

Přibližně u 5–15 % pacientek s biopsicky prokázaným DCIS je zjištěna pozitivita sentinelové uzliny. Přibližně u 10–20 % pacientek s biopsicky prokázaným DCIS je při definitivním zpracování

preparátu přítomen jeden nebo více invazivních fokusů (5, 61). Je však zajímavé, že ve skupině žen s iniciální diagnózou DCIS a s pozitivitou sentinelové uzliny je pouze v 45 % prokázána přítomnost invazivního komponenta (61).

Riziko postižení sentinelové uzliny je vyšší u objemnějších tumorů a také u nádorů s nižší diferenciací buněk (grade 3). Je proto doporučováno, aby biopsie sentinelové uzliny byla selektivně zvažována u žen s biopsicky zjištěným ductálním karcinomem in situ (61) – zejména při nálezů objemného ložiska, nízké diferenciaci buněk a u žen, u nichž je z důvodu rozsáhlé léze indikována mastektomie (5).

Je samozřejmé, že pokud je u biopsicky ověřeného DCIS zachycen při definitivním histologickém zpracování vzorku invazivní fokus a/nebo pozitivní sentinelová uzlina, je třeba nádor upstagovat a postupovat v souladu s doporučením pro konkrétní stadium invazivního karcinomu.

SLNB u lokálně pokročilého nádoru

Ve studiích, které používaly techniku sentinelové uzliny u žen s lokálně pokročilým karcinomem, byla opakovaně prokázána četnost detekce sentinelových uzlin u 70–100 % případů, obvykle se pak u vybraných případů podaří nalézt a exstirpovat sentinelovou uzlinu v 90–100 % případů (37, 62–64). Technika biopsie sentinelové uzliny je tedy i u této skupiny žen považována za *spolehlivou náhradu* za standardní axilární disekci.

Opakovaně však byla potvrzena přímá korelace mezi velikostí primárního tumoru a incidencí axilárních metastáz (65–67). Se zvětšováním se průměrem tumoru tedy klesá počet žen, u nichž lze očekávat negativní sentinelovou uzlinu a u nichž tedy bude možno vyhnout se axilární disekci. U těchto žen je však indikována předoperační systémová terapie v důsledku velikosti a/nebo vlastností primárního tumoru. Znalost předoperačního stavu mizních uzlin tak příliš neovlivňuje terapeutický postup (a z klinického hlediska tedy nemá velký význam). Skutečný klinický význam pak má až disekce sentinelových uzlin po ukončení neoadjuvantní systémové terapie. Téma biopsie sentinelové uzliny u žen léčených neoadjuvantní terapií přesahuje rámec tohoto sdělení a pro další informace odkazujeme na literární zdroje (např. (68)).

Použití techniky disekce sentinelové uzliny není kontraindikováno ani u žen s multifokálním nádorovým postižením (ačkoliv evidence-based údaje týkající se těchto případů jsou sporadické) (5).

SLNB u žen s klinicky zjevným postižením mizních uzlin

Obvykle se uvádí, že technika sentinelové biopsie je považována za adekvátní management žen s časným karcinomem prsu a klinicky negativními lymfatickými uzlinami. Naopak ženy, u nichž je (na základě klinického vyšetření nebo zobrazovacích metod) vyslovena suspekce na nádorovou infiltraci uzlin, jsou standardně indikovány k axilární disekci. Tento výkon je některými autory považován za potenciálně terapeutický – zejména je-li akceptována představa, že uzlinové postižení je podmínkou vzdáleného metastazování nádoru, a že tudíž odstranění postižených uzlin může předejít systémové diseminaci onemocnění.

Ve studiích zabývajících se ověřením funkčnosti techniky sentinelové biopsie patřil obvykle klinický nález suspektních uzlin k vylučovacím kritériím. Proto jsou možnosti použitelnosti SLNB u těchto žen méně prověřeny. Na druhou stranu je třeba poznamenat, že u 25–30 % žen s klinickým nálezem suspektních nebo „postižených“ uzlin nepotvrzuje podrobné histopatologické vyšetření přítomnost uzlinových metastáz (69–71). Proto některá pracoviště považují biopsii sentinelových uzlin za přijatelnou techniku i u žen s klinicky vysloveným podezřením na postižení mizních uzlin. Vždy však platí, že všechny hmatné nebo suspektní uzliny musí být odstraněny, a to bez ohledu na to, zda v nich dochází k vychytávání traceru (barviva nebo radiokoloidu). Někteří autoři také doporučují, aby ženy s klinicky suspektními uzlinami absolvovaly jejich biopsii (tenkou jehlou nebo core-cut) a v případě nálezu nádorových buněk v uzlinách byla indikována standardní axilární disekce.

SLNB u pacientek s předchozí operací

Studie 543 žen s karcinomem prsu a s anamnestickým údajem otevřené biopsie prsu prokázala 99 % četnost identifikace sentinelové uzliny u těchto pacientek. Autoři tedy vyvozují, že předchozí otevřená biopsie prsu nebo parciální resekce prsu nejsou kontraindikací použití techniky biopsie sentinelové uzliny (72).

Ve studii 79 žen s anamnézou předchozího operačního zákroku v axile, u nichž došlo k recidivě maligního onemocnění ve stejnostranném prsu, byli autoři schopni detekovat sentinelovou uzlinu u všech zmíněných pacientek (73). Výrazně častěji jsou však nalézány sentinelové uzliny v neaxilárních oblastech (74).

V obou případech však autoři doporučují provést předoperační lymfoscintigrafii; nedojde-li k zobrazení sentinelové uzliny, je indikována

axilární disekce, v ostatních případech lze ženám nabídnout biopsii sentinelové uzliny.

Závěr

Stav axilárních mizních uzlin je určující pro celkovou prognózu zhoubného onemocnění žen s karcinomem prsu. V minulosti byl tento faktor také jedním nejdůležitějším kritériem, které rozhodlo o tom, zda a jaká bude použita adjuvantní terapie (viz konsenzuální guideline pro adjuvantní systémovou léčbu ze St. Gallen 1998 (75), 2001 (76), 2003 (77)). Naopak v současné době je při indikaci pooperační léčby kladen podstatně větší důraz na vlastnosti samotného nádoru (jeho prognostické a prediktivní faktory) a stav mizních uzlin se tak dostává spíše do role ukazatele progresu nádorového onemocnění (viz doporučení ze St. Gallen 2005 (78), 2007 (79), 2009 (80)).

Na základě uvedených skutečností se u žen s klinicky negativními uzlinami v současnosti považuje terapeutický přínos axilární disekce za neprokázaný. Biopsie sentinelové uzliny se stala metodou, která nejen umožňuje přesnější náhled na proces lymfatického metastazování, ale má také dalekosáhlé klinické důsledky pro léčbu pacientek s karcinomem prsu. Nácvik této techniky (learning curve) je poměrně krátký a úsilí vynaložené za její zvládnutí přináší velmi brzy profit v podobě spolehlivé predikce stavu axilárních uzlin a tím i možnosti významně individualizovat adjuvantní léčbu u jednotlivých pacientek.

Literatura

1. ÚZIS (Národní Onkologický Registr ČR). Novotvary 2007 ČR. Praha: Zdravotnická statistika, 2010.
2. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann. Surg. 1894; 20: 497–555.
3. Haagensen CD. The surgical treatment of mammary carcinoma. Diseases of the breast (2 edition). Philadelphia: WB Saunders, 1971: 669.
4. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. Ann. Surg. 2003; 237: 732–738.
5. Amersi F, Hansen NM. The benefits and limitations of sentinel lymph node biopsy. Curr.Treat.Options Oncol. 2006; 7: 141–151.
6. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol. 2007; 8: 881–888.
7. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma – A metaanalysis. Cancer 2006; 106: 4–16.
8. Cabanas BR. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977; 39: 456–466.
9. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a „sentinel node“ in cancer of the parotid. Cancer 1960; 13: 77–78.

10. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.* 1992; 127: 392–399.
11. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg. Oncol.* 1993; 2: 137–143.
12. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg. Oncol.* 1993; 2: 335–339.
13. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994; 220: 391–398.
14. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864–1867.
15. Chvalny P, Straka V, Donat R, et al. [Significance of the sentinel lymph node biopsy in early breast carcinomas]. *Rozhl. Chir* 2010; 89: 395–401.
16. Fait V, Chrenko V. Sentinel node biopsy in breast cancer: short time results show appropriate regional control. *Neoplasma* 2007; 54: 256–261.
17. Gatek J, Hnatek L, Dudsek B, et al. [Sentinel lymph node biopsy in the breast carcinoma in clinical practice]. *Rozhl. Chir* 2008; 87: 180–185.
18. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer—a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer res.* 1980; 40: 3863–3874.
19. Fisher B, Osborne CK, Margolese R, Bloomer W. Surgical management of breast cancer. In: Holland JF, Frei EJ, Bast RC Jr, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR. *Cancer Medicine* (3 edition). Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 1733–1745.
20. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 949–955.
21. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641–1648.
22. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival—a Bayesian meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6: 109–116.
23. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, et al. ACOSOG Z0011: a randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1–2 NO M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28.
24. Grube BJ, Giuliano AE. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin. Surg. Oncol.* 2001; 20: 230–237.
25. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003; 29: 341–350.
26. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703–7720.
27. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1412–1421.
28. Derossis AM, Fey J, Yeung H, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193: 473–478.
29. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br. J. Surg.* 2005; 92: 1068–1080.
30. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 4807–4816.
31. Blumencranz P, Whitworth PW, Deck K, et al. Scientific Impact Recognition Award. Sentinel node staging for breast cancer: intraoperative molecular pathology overcomes conventional histologic sampling errors. *Am. J. Surg.* 2007; 194: 426–432.
32. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40: 403–439.
33. Visser M, Jiwa M, Horstman A, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 2562–2567.
34. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann. Surg.* 1995; 222: 394–399.
35. Dowlathshahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Patel S, Snider HC, Jr. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma: A preliminary study. *Cancer* 1999; 86: 990–996.
36. Dowlathshahi K, Fan M, Anderson JM, Bloom KJ. Occult metastases in sentinel nodes of 200 patients with operable breast cancer. *Ann. Surg. Oncol* 2001; 8: 675–681.
37. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2345–2350.
38. Leers MP, Schoffelen RH, Hoop JG, et al. Multiparameter flow cytometry as a tool for the detection of micrometastatic tumour cells in the sentinel lymph node procedure of patients with breast cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 359–366.
39. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, et al. Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am. J. Surg.* 2001; 182: 316–320.
40. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann. Surg.* 1999; 229: 536–541.
41. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1720–1726.
42. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89: 574–581.
43. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8: 145–149.
44. Coufal O, Pavlik T, Fabian P, et al. Predicting non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a Czech population? *Pathol. Oncol. Res.* 2009; 15: 733–740.
45. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC. Cancer* 2008; 8: 66.
46. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10: 1140–1151.
47. Park J, Fey JV, Naik AM, Borgen PI, Van Zee KJ, Cody HS, III. A declining rate of completion axillary dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate nomogram. *Ann. Surg.* 2007; 245: 462–468.
48. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999; 354: 896–900.
49. Rivera M, Merlin S, Hoda RS, Gopalan A, Hoda SA. Controversies in surgical pathology: minimal involvement of sentinel lymph node in breast carcinoma: prevailing concepts and challenging problems. *Int. J. Surg. Pathol.* 2004; 12: 301–306.
50. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 3378–3384.
51. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 1731–1737.
52. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 206: 261–268.
53. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br. J. Surg.* 2004; 91: 1245–1252.
54. Patani N, Mokbel K. The clinical significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 114: 393–402.
55. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10: 935–941.
56. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer – A multicenter validation study. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 941–946.
57. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur. J. Cancer* 1999; 35: 1320–1325.
58. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.* 2005; 92: 438–442.
59. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol.* 2010; 49: 24–34.
60. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 579–589.
61. Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am. J. Surg.* 2005; 190: 563–566.
62. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann. Surg.* 2000; 232: 81–89.
63. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, et al. Intradermal radio-colloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6: 450–454.
64. Rahusen FD, Pijpers R, van Diest PJ, Bleichrodt RP, Torrens H, Meijer S. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 2000; 128: 6–12.
65. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000; 88: 2540–2545.
66. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann. Surg.* 2000; 232: 1–7.
67. Ferno M. Prognostic factors in breast cancer: a brief review. *Anticancer Res.* 1998; 18: 2167–2171.
68. Pecha V, Kolarik D, Kozevnikova R, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2011.
69. Cserni G. The impact of axillary lymphadenopathy on further treatment in breast cancer? A model for clinical staging. *Pathol. Oncol. Res.* 1998; 4: 301–303.

70. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS, III. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200: 10–14.

71. Goyal A, Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2008; 20: 621–626.

72. Luini A, Galimberti V, Gatti G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 89: 159–163.

73. Intra M, Trifiro G, Viale G, et al. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 2005; 12: 895–899.

74. Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J, Fey J, Borgen PI, Cody HS, III. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 2209–2214.

75. Proceedings of the International Symposium on Colorectal Cancer. St. Gallen, Switzerland, December 4, 1998. *Int. J. Surg. Investig.* 1999; 1: 245–270.

76. Pichelmayer O. St. Gallen 2001: Adjuvante Brustkrebstherapie. *Jatros* 2001; 3: 12.

77. Glen H, Jones RJ. 8th international conference: primary therapy of early breast cancer, St Gallen, Switzerland, March 12–15 2003. *Breast Cancer Res.* 2003; 5: 198–201.

78. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1569–1583.

79. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann. Oncol.* 2007; 18(Suppl 6): vi63–vi65.

80. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1319–1329.

at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann. Oncol.* 2007; 18(Suppl 6): vi63–vi65.

80. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1319–1329.

MUDr. Václav Pecha

Mamma centrum MEDICON

Rožkotova 1 717/2, 140 44 Praha 4-Braník

vaclavpecha@gmail.com
