

# Možnosti snížení radikality operací v axile a značení axilárních lymfatických uzlin v rámci terapie karcinomu prsu

## Preoperative Axillary Lymph Node Marking in Patients with Breast Cancer

Dostálek L., Šašková P.

Gynekologicko-porodnická klinika, 1. LF a VFN v Praze

### Souhrn

**Východiska:** Disekce axily (axillary dissection – AD) je součástí operační terapie karcinomu prsu a představuje z hlediska dlouhodobých negativních dopadů rizikovou operaci. V současnosti jsou diskutovány možnosti omezení radikality výkonů v této oblasti jak při nálezu nádorové infiltrace spádových lymfatických uzlin v rámci klinického stagingu, tak při záchytu uzlinové metastázy v sentinelové uzlině (sentinel lymph node – SLN) u pacientek, u kterých byly axilární uzliny v rámci klinického vyšetření negativní. Na důležitosti nabývají rovněž metody značení uzlin podezřelých z nádorového postižení, které jsou zachyceny v rámci předoperačního klinického stagingu. **Cíl:** V tomto souhrnném článku jsou analyzovány studie, které se zabývají možnostmi omezení radikality výkonů v axile. Jsou analyzovány výsledky tří skupin prací: Studie zabývající se nahrazením AD radioterapií při nálezu infiltrace SLN v situaci, kdy klinický staging infiltrace nezachytil; studie zabývající se možnostmi užití biopsie SLN u pacientek s infiltrovanými axilárními uzlinami, kterým byla podána neoadjuvantní chemoterapie; a studie zabývající se značením axilárních uzlin podezřelých z nádorové infiltrace (v rámci klinického stagingu) tak, aby mohly být po podání neoadjuvantní chemoterapie nalezeny a extirpovány. **Závěr:** V uvedených studiích bylo prokázáno, že je možné i při průkazu nádorového postižení SLN (v případě negativity klinického stagingu) u vybraných pacientek upustit od provedení AD. Dále bylo prokázáno, že přestože je provedení biopsie SLN u pacientek s infiltrovanými uzlinami, kterým byla podána neoadjuvantní chemoterapie, zatíženo vysokou falešnou negativitou, je možné při vhodném předoperačním značení falešnou negativitu detekce infiltrovaných uzlin snížit. Při implementaci těchto metod by proto bylo možné exaktněji definovat skupinu pacientek, u kterých došlo ke kompletní patologické remisi v axile po neoadjuvantní terapii.

### Klíčová slova

karcinom prsu – axila – uzliny

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Lukáš Dostálek**  
Gynekologicko-porodnická klinika,  
1. LF a VFN v Praze  
Apolinářská 18  
120 00 Praha 2  
e-mail: lukas.dostalek@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 4. 2017

Přijato/Accepted: 2. 7. 2017

doi: 10.14735/amko2017420

## Summary

**Background:** Axillary dissection (AD) is an integral part of the surgical staging of breast cancer. This operation can be source of major long term complications, e. g., lymphedema. Reducing the radicality of these operations has been the subject of many clinical trials, especially those addressing the metastatic infiltration of axillary lymph nodes uncovered either by clinical staging or by sentinel lymph node (SLN) biopsy (when the clinical staging was negative). Exact clinical (mainly ultrasonographic) staging and marking of the lymph nodes detected by staging plays a key role in deciding the optimum clinical regimen. **Purpose:** Three possibilities were tested in clinical trials: The possibility of replacing the AD by radiotherapy in the case of tumorous infiltration of SLN, when clinical staging was negative; the possibility of omitting AD (in patients with positive clinical axillary staging) and replacing it with SLN biopsy after neoadjuvant chemotherapy; and the possibility of marking lymph nodes in axilla that were suspected of infiltration at the time of clinical staging. **Results:** The studies showed clear evidence that avoiding AD was safe in oncology patients who showed infiltration of axillary SLN and negative clinical staging. Despite the high false negativity of using SLN biopsies in patients with a positive clinical staging after neoadjuvant chemotherapy, this false negativity could be reduced by using lymph node marking. By implementing these methods, it should be possible to define exactly the group of patients in whom complete pathological remission occurs after neoadjuvant chemotherapy.

## Key words

breast neoplasms – axilla – lymph nodes

## Úvod

Operační léčba karcinomu prsu je v poslední době prováděna trendem ústupu od radikálních výkonů, které mají za následek omezení kvality života operované pacientky. Zmíněný posun se týká rovněž operačních výkonů v axile. Určení stavu axilárních lymfatických uzlin je součástí operační terapie karcinomu prsu [1]. V případech klinicky negativních uzlin je možno operaci omezit pouze na biopsii sentinelové uzliny (sentinel lymph node – SLN). Naproti tomu, jsou-li uzliny klinicky postiženy, je nutné provést kompletní axilární staging v podobě disekce axily (axillary dissection – AD) [2,3]. V následujícím textu jsou předloženy studie, které naznačují možný další vývoj těchto doporučení. Ukazuje se, že klíčovou součástí postupu je klinický ultrazvukový axilární staging a vhodná metoda označení infiltrovaných uzlin k následné operaci.

## Materiál a metody

Za účelem podání přehledu zmíněné problematiky byly zhodnoceny metody a závěry níže uvedených studií.

První dvě práce sledovaly možnosti další terapie při nálezu infiltrace SLN nádorovým procesem v situaci, kdy toto postižení nebylo zastíženo v rámci klinického vyšetření.

### Studie Z0011

Studie Z0011 [4] zahrnuje pacientky s tumorem do 5 cm, klinicky nehmotnými axilárními uzlinami a potvrzenou

infiltrací SLN. Vyžadováno bylo provedení lumpektomie bez dosahu tumoru do okraje preparátu a následná radiotherapie prsu. Do studie nebyly zahrnuty pacientky s prokázanou infiltrací tří a více SLN a pacientky po neoadjuvantní terapii. Randomizace byla provedena až po operaci do dvou ramen:

1. skupina, kde byla provedena AD
2. skupina, kde nebyla indikována žádná další terapie zaměřená na axilu

Primárním cílem bylo porovnání celkového přežití (overall survival – OS), ale sekundárně bylo sledováno i přežití bez příznaků nemoci (disease free survival – DFS) – tedy jak recidivy lokoregionální – v axile a v prsu, tak recidivy vzdálené. Do studie bylo celkem zahrnuto 891 pacientek, které byly rovnoměrně randomizovány do zmíněných skupin. Celková míra 5letého přežití činila 91,8 vs. 92,5 %, u 82,2 vs. 83,9 % pacientek nebyl do 5 let zaznamenán výskyt recidivy. V primárním ani v sekundárním sledovaném cíli nebyl mezi skupinami prokázán signifikantní rozdíl.

### AMAROS

Evropská studie AMAROS [5] zahrnuje pacientky s unifokálním nádorem do 3 cm a klinicky nepalpovatelnými lymfatickými uzlinami. Do studie nebyly zahrnuty pacientky po neoadjuvantní chemoterapii. Pacientky byly ještě před operací randomizovány do dvou skupin na základě postupu, který byl následně zvolen v případě nálezu nádorového postižení SLN:

1. skupina, kde byla provedena AD
2. skupina, kde byla axila ozářena

Do studie bylo celkem zahrnuto 4 823 pacientek z 34 center v 9 evropských zemích. U 1 425 pacientek byla prokázána nádorová infiltrace v SLN, u 681 pacientek indikována radiotherapie a u 744 byla provedena AD. Primárním cílem bylo sledování axilárních recidiv v 5letém období. Četnost těchto recidiv činila 1,19 % v rameni s radiotherapií a 0,43 % v rameni s AD. Plánované statistické vyhodnocení ohledně non-inferiority postupu nemohlo být provedeno vzhledem k malému počtu událostí. V závěru však autoři konstatují, že radiotherapie představuje dostatečné zajištění v případě záchytu infiltrované SLN. Ve skupině, kde byla provedena AD, byl signifikantně častěji popsán výskyt lymfedému horní končetiny na postižené straně.

Další tři studie se zabývaly možností provedení biopsie SLN i u pacientek s klinicky postiženými uzlinami po podání neoadjuvantní chemoterapie.

### Studie Z1071

Studie Z1071 [6] zahrnuje pacientky s klinicky prokázaným nádorem cT0 až cT4, cN1 nebo cN2 a M0 – při klinické suspekci na nádorovou infiltrační uzlinou byla vyžadována bioptická verifikace. Zároveň všechny pacientky podstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Při operaci byly identifikovány a extirpovány jako SLN ty, které byly nale-

zeny pomocí modré barvy či radionuklidu. Poté byla axila podrobena palpaci a palpačně suspektní uzliny byly rovněž označeny jako SLN. Následně byla dokončena AD. Jako infiltrované byly označeny uzliny s metastázou > 0,2 mm. Celkem 701 pacientek mělo klinicky palpovatelné uzliny, ať už cN1, či cN2, a z nich 687 následně podstoupilo zmíněnou operační léčbu. U 525 pacientek byly nalezeny alespoň 2 SLN a u 310 pacientek byla nalezena reziduální axilární infiltrace po neoadjuvanci (u zbytku bylo dosaženo kompletní patologické remise). U 39 z nich byla prokázána infiltrace v jiných uzlinách než SLN (a zároveň byly SLN bez nádorové infiltrace). To znamená, že falešná negativita metody činila 12,6 % (39/310). Toto číslo však platí pouze pro kohortu cN1 pacientek. Pacientky s cN2 byly analyzovány zvlášť – výsledek byl ale zkreslen malým počtem pacientek ve skupině.

Ve studii Boughey et al [7] byl znovu prozkoumán soubor studie Z1071 stran nalezení klipu v SLN po operaci. Uzliny, kde bylo vysloveno podezření na infiltraci před operací, musely být biopticky verifikovány, vložení klipu do uzliny však nebylo podmínkou. Umístěn byl v 170 případech, ve 141 byl v preparátu po operaci nalezen a ve 107 případech byl nalezen v SLN. U 59 těchto pacientek byla po neoadjuvanci nalezena reziduální infiltrace v axile a z toho u 4 pacientek byla postižena jiná uzlina než SLN (s klipem). Falešná negativita metody tedy činila 6,8 % (4/59) vs. 19 % u případů, kdy byl klip nalezen až v materiálu z AD a ne v SLN. Pacientky, kde byla nalezena pouze jedna SLN, stejně jako pacientky s cN2 statutem, byly z analýzy pro studii Z1071 vyloučeny.

#### SENTINA

V německo-rakouské studii SENTINA [8] byly pacientky rozděleny do čtyř ramen. Ramena A a B se týkala pacientek s klinicky nepostiženými uzlinami (cN0). Před neoadjuvancí u nich byla provedena biopsie SLN, která byla buď bez postižení (rameno A), či infiltrovaná (rameno B). Po neoadjuvantní chemoterapii nebyla v rameni A provedena v axile žádná další operace a v rameni B byla

provedena opětovná identifikace SLN a následně AD. Ramena C a D se týkala pacientek s klinicky postiženými uzlinami (cN1). U nich byl po podání neoadjuvantní chemoterapie znovu klinicky zhodnocen stav axilárních uzlin. Podle něj byly rozděleny na rameno C (ycN0) a rameno D (ycN1). V rameni C byla provedena identifikace SLN s následnou AD a v rameni D pouze AD. Bioptická verifikace suspektních uzlin byla doporučena, nebyla však povinná. Byly stanoveny dva primární cíle:

1. Zjistit míru falešné negativity metody biopsie SLN u pacientek, u kterých byla původně axila klinicky postižena a byla podána neoadjuvantní chemoterapie (rameno C) – tedy podíl případů, kdy byla nalezena nádorová infiltrace v jiné uzlině než v SLN.
2. Porovnat úspěšnost detekce SLN před neoadjuvancí (ramena A a B) a po ní. Do studie bylo zahrnuto 1 737 pacientek, z nichž 1 022 bylo dohromady v ramenech A a B (cN0). Z 474 pacientek v rameni C mělo po provedení AD 226 alespoň jednu uzlinu infiltrovanou nádorem (ypN1). V této skupině mělo 32 pacientek SLN nepostiženou. Míra falešné negativity tedy činila 14,2 % (32/226). Rovněž byla prokázána signifikantně horší míra detekce SLN po neoadjuvanci než před ní (80,1 % v rameni C vs. 99,1 % v ramenech A a B).

Možnostmi značení uzlin v axile se zabývají následující studie.

#### Značení uzlin uhlíkem

Studie Choy et al [9] se zabývá možností značení uzlin pomocí tuše – ve Spojených státech byl použit registrovaný preparát SpotTM. Studie se zúčastnilo celkem 28 pacientek. Pomocí ultrazvuku či palpce byly vytipovány suspektní uzliny, ze kterých byla odebrána biopsie. Poté byl do uzliny aplikován zmíněný preparát s uhlíkem. Aplikováno bylo 0,1–0,5 ml preparátu do kortexu uzliny a zároveň do přilehlé pojivové tkáně. Uhlík byl do uzliny aplikován bez ohledu na přítomnost později prokázané nádorové infiltrace. Následně byly pacientky rozděleny do dvou skupin – 1. kohorta, kde byla provedena nejprve operace, a 2. kohorta, kde byla nejprve podána

neoadjuvantní chemoterapie. V 1. skupině činil časový interval od označení k operaci průměrně 22,9 dne (rozpětí 1–62) a ve 2. skupině 130 dní (rozpětí 74–211). Peroperačně byla uhlíkem označená uzlina nalezena v 15 ze 16 případů v 1. skupině a u všech pacientek ve 2. skupině. Ve všech případech (i ve skupině po neoadjuvantní chemoterapii) byla provedena biopsie SLN a v indikovaných případech byla doplněna AD. Ve 27 z 28 případů byla označená uzlina zároveň SLN.

#### Značení uzlin drátkem

Studie Plechy et al [10] zkoumala možnost označení uzliny v axile drátkem. Použit byl konkrétně 20cm GHIATAS Beaded Breast Localization Wire (C.R. Bard, Inc.). Studie se zúčastnilo celkem 107 pacientek, kterým byl v okamžiku biopsie do uzliny vložen klip. Po případném absolvování neoadjuvantní chemoterapie byly u 73 pacientek uzliny s klipem označeny zmíněným drátkem. Perioperačně byla uzlina s klipem nalezena v 71 případech – signifikantně častěji než ve skupině, kde drátek použit nebyl (27 ze 34).

#### Studie z MD Anderson a cílená disekce axily (TAD)

Ve studii provedené v MD Anderson [11] byla v rámci klinického stagingu odebrána ze suspektních uzlin biopsie a následně byl do nich vložen klip. Studie zkoumala efektivitu nalezení infiltrovaných uzlin pomocí 1. porovnání přítomnosti nádorového postižení uzliny s klipem se zbytkem materiálu z AD, 2. užití biopsie SLN a 3. aplikace zrn radioaktivního jódu 125, která byla k uzlině s klipem umístěna 1–5 dní před operací. Do studie bylo zahrnuto 208 pacientek s biopticky verifikovaným postižením uzlin. Před neoadjuvantní chemoterapií byl do bioptovaných uzlin vložen klip. AD byla provedena u 191 pacientek a u 120 z nich byly v preparátu nalezeny infiltrované uzliny (pN1). V pěti případech byly nalezeny metastázy v uzlinách bez klipu a zároveň byla uzlina s klipem negativní. Falešná negativita tohoto postupu (exstirpace klipem označených uzlin) činila 4,2 % (5/120).

Celkem 118 pacientek podstoupilo před provedením exstirpace axily biop-

sii SLN. U 69 z nich byla identifikována alespoň jedna SLN a zároveň byly nalezeny metastázy v preparátu z AD. V 7 případech byla SLN negativní. Falešná negativita postupu (podíl případů, kdy byla infiltrována jiná uzlina než SLN) činila 10,1 % (7/69). Z těchto 7 případů byl v „neodhalené“ uzlině v 6 případech klip. Falešná negativita (odstranění SLN a klipem označených uzlin) klesla na 1,4 % (1/69).

Celkem 96 pacientek podstoupilo cílenou disekci axily (targeted axillary dissection – TAD), kdy bylo ke klipu před operací vloženo zrno radioaktivního jódu 125. Takto označené uzliny byly cíleně odstraněny zároveň s odstraněním SLN. Z nich byla u 85 provedena AD a v 50 případech byla nalezena v uzlinách reziduální infiltrace po neoadjuvantní chemoterapii. V této skupině byly u jedné pacientky uzliny se zrnem i SLN negativní. Falešná negativita činila 2 % (1/50).

#### MARI

Holandská studie MARI [12,13] se rovněž zabývala užitím zrn jódu 125, který byl ovšem do postižených uzlin zaveden již před neoadjuvantní chemoterapií. Do studie se zapojilo 103 pacientek, u kterých byla biopsicky ověřena nádorová infiltrace axily. Před neoadjuvantní terapií bylo do infiltrovaných uzlin vloženo zrno radioaktivního jódu 125. Zrno zůstalo *in situ* v průměru 17 týdnů (rozmezí 9–31). Po neoadjuvantní chemoterapii byly v rámci operace v axile identifikovány a exstirpovány jódem označené uzliny a poté byla dokončena AD. Celá procedura byla dokončena u 100 pacientek. Označená uzlina byla nalezena v 97 případech. U 95 z nich byla provedena AD. V 70 případech byly zachyceny v preparátu infiltrované uzliny, z toho v 5 případech byla označená uzlina negativní. Falešná negativita činila 7 % (5/70).

#### Diskuze

Výskyt vážných pooperačních komplikací po provedení chirurgického axilárního stagingu představovaného v minulosti vždy provedením AD (lymfedém, omezení hybnosti horní končetiny, parestezie aj.) výrazně poklesl se zavedením biopsie SLN. Konkrétně výskyt objek-

tivně měřitelného lymfedému kolísá po biopsii SLN mezi 1 a 6 % a po TAD mezi 7 a 37 % [14]. Důvodem vzniku této komplikace i po biopsii SLN může být skutečnost, že lymfatické kolektory horní končetiny mohou v některých případech ústít do axily a být tak porušeny i při konzervativním výkonu v této oblasti [15]. Nejrizikovější skupinou pro vznik takových komplikací zůstávají pacientky, které podstoupí AD a následně radioterapii této oblasti. Fleissig et al v prospektivní studii z roku 2005 při 18měsíčním sledování prokázal signifikantně horší kvalitu života u pacientek, jež proděly AD, oproti těm, kde byla provedena pouze biopsie SLN [16]. Toto bylo potvrzeno i ve zmíněné studii AMAROS, která prokázala signifikantně vyšší incidenci lymfedému po AD než při samotném ozáření [5]. Bylo prokázáno, že u pacientek, jejichž axilární uzliny jsou klinicky negativní a které mají SLN při následné operaci nepostiženou, se OS neliší oproti těm, které podstoupily AD [17]. Pokud tedy uzliny před operací nejsou postiženy (cN0), je možné AD nahradit biopsií SLN.

V posledních letech byly zkoumány možnosti omezení indikací k AD u vybraných pacientek i v případě prokázané infiltrace SLN. Úskalím tohoto přístupu může být obava z rizika vzniku recidivy i ze snížení délky OS, pokud by byly infiltrované uzliny ponechány *in situ*.

Výše zmíněné studie Z0011 a AMAROS se zabývaly možnostmi další terapie při nálezů infiltrované SLN u pacientek, které neměly uzliny postižené v rámci klinického stagingu (cN0). Proti tradičnímu provedení AD stavěla studie AMAROS iradiaci axily a studie Z0011 žádnou další terapii v axile. Zde ovšem bylo počítáno s implementací radioterapie prsu vzhledem k nutnosti provedení prs šetřícího výkonu. Studie neprokázaly signifikantní rozdíl mezi rameny (pro definici primárních a sekundárních cílů viz výše) a potvrdily onkologickou bezpečnost nahrazení AD výše uvedenými postupy (ve studii AMAROS komplikovalo statistické vyhodnocení malé množství axilárních recidiv – blíže viz výše). Tyto výsledky již byly zohledněny v aktuální verzi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3] i německých S3 směrnic [2].

Podle doporučení NCCN je při záchytu metastaticky postižené SLN (při původně klinicky nepostižených uzlinách) dalším postupem neprovedení AD. Podmínkou je tumor T1-2, max. 2 infiltrované SLN (metastáza > 0,2 mm), nepodání neoadjuvantní chemoterapie a prs šetřící výkon. Německé S3 směrnice tuto možnost rovněž nabízejí. Ve studii AMAROS mělo ve větvi, kdy byla AD provedena, 33 % pacientek postiženou alespoň jednu další uzlinu. Lze předpokládat, že i ve druhé větvi byl počet infiltrovaných uzlin podobný – tyto byly s ohledem na výše zmíněný design studie ponechány *in situ* a axila byla ozářena.

Pokud je v rámci klinického stagingu vysloveno podezření na infiltraci axilárních uzlin (a je případně ověřeno biopsií), je v současnosti ve většině případů podána neoadjuvantní chemoterapie a poté indikována AD. Bylo přitom prokázáno, že u 40–75 % pacientek dochází v axile po neoadjuvanci ke kompletní patologické remisi [18–20]. S ohledem na takto vysoký podíl těchto případů se logicky nabízí možnost použít postup biopsie SLN i u cN1 pacientek po neoadjuvantní chemoterapii. Touto problematikou se zabývaly výše zmíněné studie Z1071 a SENTINA. Důležitou otázkou představuje míra falešné negativity (tedy podíl případů, kdy není infiltrovaná SLN, ale je nalezena infiltrace v jiné uzlině v axile), která může být při použití této metody tolerována. Na základě metaanalýzy studií, které hodnotily parametry užití biopsie SLN u pacientek po chemoterapii a cN0 onemocnění, byla přijatelná míra falešné negativity stanovena na 10 % [21]. Všechny tři zmíněné studie [6,8,11], které se zabývaly touto problematikou, však vykazaly falešnou negativitu vyšší. Bylo tedy konstatováno, že AD není možné u pacientek s klinicky postiženými uzlinami (cN1) po podané neoadjuvantní chemoterapii nahradit biopsií SLN. Jako důvod se udává alterace lymfatické drenáže v souvislosti s regresí nádorové tkáně v SLN.

Falešnou negativitu se ale podařilo snížit, pokud byly se SLN zároveň exstirpovány i biopsicky verifikované tumory infiltrované uzliny, které byly před podáním neoadjuvantní chemoterapie označeny (např. klipem). Falešná nega-



tivita metody (tedy že při negativitě uzliny s klipem a SLN byla nalezena infiltrace v uzlině v preparátu z AD) činila ve studii z MD Anderson 4,2 % [11] a ve studii Boughey et al 6,8 % [7]. Možnosti dalšího značení uzlin s klipem jsou rozbrány níže.

Cílená exstirpace uzlin identifikovaných jako infiltrované v rámci klinického stagingu (TAD) či pouze jedné jako markeru odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii místo kompletní AD by umožnila definovat skupinu pacientek, u nichž došlo ke kompletní patologické remisi v axile, a rovněž by umožnila vyhnout se nepříznivé kombinaci radikální operace a následné radioterapie axily.

K tomu, aby provedení TAD bylo efektivní a bezpečné, je nezbytné splnit dvě podmínky – 1. bezpečná ultrazvuková identifikace suspektních nebo metastaticky postižených uzlin (a jejich případná bioptická verifikace) a 2. spolehlivé označení této uzliny vhodnou metodou, která ji umožní identifikovat i po ukončení neoadjuvantní chemoterapie.

Parametry úspěšnosti nalezení suspektních uzlin pomocí ultrazvuku souvisejí zejména se sonografickými kritérii positivity. Alvarez et al [22] uvádí v metaanalýze, že pokud byla jako kritérium užitá velikost uzliny, činila senzitivita 48,8–87,1 % a specifita 55,6–97,3 %, pokud byla jako kritérium užitá morfologie uzliny, činila senzitivita 26,4–75,9 % a specifita 88,4–98,1 %. Kromě sonomorfologických ukazatelů ovlivňuje přesnost ultrazvukového stagingu i velikost nádoru v prsu [23], počet postižených uzlin [24,25] či histotyp nádoru [26].

Bioptované suspektní uzliny bývají na některých pracovištích ve Spojených státech označeny klipy, jejichž odstranění má být po AD verifikováno [10]. Problémem zůstává intraoperační nalezení klipu ukrytého v uzlině. Níže jsou proto rozbrány metody, které umožňují označenou uzlinu peroperačně nalézt.

Výhodou značení uhlíkem je nízká cena metody a skutečnost, že označení přečká časový úsek nutný k podání chemoterapie. Nevýhodou může být možnost „rozlítí“ barvy do měkkých tkání axily a následného obtížného hledání

konkrétní uzliny. Za tímto účelem bylo zkoumáno optimální množství tuše, které má být použito [9].

Drátek zavedený do uzliny pod UZ kontrolou musí být aplikován těsně před operací, což s sebou přináší nutnost dvojí punkce uzliny (nejprve klip před neoadjuvantní chemoterapií a poté drátek). Metoda je rovněž spojená s určitým diskomfortem plynoucím z aplikace několika vodičů do axily.

Další zmíněnou formou značení je užití zrn jódu 125. Tento izotop je  $\gamma$  zářičem, což přináší výhodu možnosti užití  $\gamma$  sondy, kterou v současnosti disponuje naprostá většina pracovišť zabývajících se operativou karcinomů prsu. Tato zrna jsou primárně užívána k permanentní brachyterapii karcinomu prostaty, ale je možno je použít i např. k označení nehmavných tumorů prsu [27]. Jedna z prvních zmínek o použití této metody u axilárních uzlin byla studie z MD Anderson (studie o možnostech proveditelnosti – A Prospective Feasibility Trial) shrnující poznatky z uplatnění této metody u 12 pacientek [28]. Metoda byla kombinována se zavedením drátku. Postup se ukázal jako použitelný a zároveň bylo prokázáno, že zrna radioaktivního jódu neinterferují s možností nalezení SLN.

Na zmíněnou práci navázala robustnější výše zmíněná studie, která již v jednom ze svých ramen zkoumala přímo TAD [11]. Falešná negativita této metody (tedy podíl případů, kdy byla nalezena nádorová infiltrace v uzlině, která nebyla ani označena radioaktivním zrnem ani identifikována jako SLN) činila pouze 2 %. Hlavní nevýhoda plynula z legislativy ve Spojených státech, kdy nebylo možno radioaktivní zrno ponechat v uzlině po dobu potřebnou k podání neoadjuvance.

Tento nedostatek odstranila holandská studie MARI, kdy byla zrna jódu do uzlin zavedena již před neoadjuvantní chemoterapií a zůstala v nich až 31 týdnů. Falešná negativita (tedy podíl případů, kdy byla nalezena infiltrace v jiné než označené uzlině – metoda nebyla kombinována s biopsií SLN) činila 7 %, což je rovněž méně než zmíněných 10 %. Studie se však ve výsledku potýkala se třemi problémy:

1. Všechny potenciálně patologické uzliny byly nejprve biopticky ověřeny a radioaktivní zrno do nich bylo vloženo až ve druhé době. Tento postup s sebou přinesl riziko zavedení zrna do jiné uzliny než té, která byla bioptována.
2. Možnost zavedení zrna mimo uzlinu, což znemožnilo následnou exstirpaci uzliny. Zde byly kladeny určité nároky na šikovnost a erudici pracovníka, který zrna aplikoval.
3. Legislativní komplikace spojené s manipulací se zářičem. Navzdory zmíněným úskalím byla metoda popsána jako jednoduchá a efektivní.

### Závěr

Snížení radikality operačních zákroků prováděných v axile u pacientek s karcinomem prsu je možností, jak snížit výskyt pooperačních komplikací a zvýšit kvalitu života operovaných pacientek. Vždy je ovšem třeba vzít v úvahu zachování požadované onkologické bezpečnosti.

Omezení nutnosti provedení AD v případě zachytu infiltrované SLN poté, co klinický staging neodhalil postižení axily tumorem (cN0), je v současnosti implementováno do řady doporučených postupů [2,3].

Situace ohledně úpravy axilárního stagingu po neoadjuvantní chemoterapii v případě klinicky prokázané infiltrace axilárních uzlin (cN1) je složitější. Kombinace přijatelné senzitivity ultrazvuku a volby vhodné metody označení postižených uzlin dává naději na dosažení vysoké spolehlivosti určení stavu axilárních uzlin mezi jednotlivými kroky léčebného postupu. Metoda TAD by mohla vést jednak k omezení kombinace aktinoterapie a radikální operace v axile a jednak k exaktnímu definování skupiny pacientek, u kterých došlo v axile po neoadjuvanci ke kompletní patologické remisi.

Z běžících studií zabývajících se problematikou pacientek, u kterých byla v rámci klinického stagingu zachycena postižená uzlina, zmíním následující dvě:

NSABP-51/RTOG 1304 – studie zahrnující pacientky, u kterých bylo biopticky potvrzeno postižení axilárních uzlin (cN1), byla jim podána neoadju-

vanční chemoterapie a v preparátu z AD či biopsie SLN (obě metody jsou povoleny) nebyla zastižena nádorová infiltrace (kompletní patologická remise). Budou randomizovány do ramen, kdy bude, či nebude indikována radioterapie axily. Cíle budou představovat délka OS a četnost recidiv.

ALLIANCE trial A1120 – studie rovněž zahrnující pacientky, u kterých bylo biopsicky potvrzeno postižení axilárních uzlin (cN1), byla jim podána neoadjuvantní chemoterapie, provedena biopsie SLN a v preparátu zastižena nádorová infiltrace (nedošlo tedy ke kompletní patologické remisi). Cílem je porovnat četnost lokoregionálních recidiv a OS mezi rameny, v nichž bude doplněna AD s radioterapií axily či pouze radioterapie axily. Rovněž bude sledována incidence pooperačního lymfedému, kdy je očekávána vyšší četnost této komplikace v souvislosti s kombinací radioterapie a radikální operace.

Je tedy patrné, že budoucím trendem bude individualizace léčebného postupu, a to i v oblasti operativy v axile.

## Literatura

- 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* 2010; 23(30): 7703–7720. doi: 10.1200/JCO.2005.08.001.
- Rauh C, Matthias W. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik 2013; Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [online]. Available from: [http://leitlinien-programm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownload/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf](http://leitlinien-programm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownload/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf).
- Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R et al. Breast cancer, version 1.2016 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 13(12): 1475–1485.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011; 305(6): 569–575. doi: 10.1001/jama.2011.90.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1303–1310. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013; 310(14): 1455–1461. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
- Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016; 263(4): 802–807. doi: 10.1097/SLA.0000000000001375.
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncology* 2013; 14(7): 609–618. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
- Choy N, Lipson J, Porter C et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(2): 377–382. doi: 10.1245/s10434-014-4034-6.
- Plecha D, Bai S, Patterson H et al. Improving the accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(13): 4241–4246. doi: 10.1245/s10434-015-4527-y.
- Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1072–1078. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
- Donker M, Straver ME, Wesseling J et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015; 261(2): 378–382. doi: 10.1097/SLA.0000000000000558.
- Straver ME, Loo CE, Alderliesten T et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97(8): 1226–1231. doi: 10.1002/bjs.7073.
- Vrtělová P, Coufal O, Fait V et al. Lymphoedema Following Regional Lymph Node Surgery for Breast Cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 34–34. doi: 10.14735/amko201734.
- Pavlista D, Eliska O. Relationship between the lymphatic drainage of the breast and the upper extremity: a postmortem study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(11): 3410–3415. doi: 10.1245/s10434-012-2363-x.
- Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2006; 95(3): 279–293. doi: 10.1007/s10549-005-9025-7.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 927–933. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116(12): 2884–2889. doi: 10.1002/cncr.25152.
- Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2483–2493. doi: 10.1200/JCO.1997.15.7.2483.
- Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230(1): 72–78.
- Xing Y, Foy M, Cox DD et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *B J Surg* 2006; 93(5): 539–546. doi: 10.1002/bjs.5209.
- Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(5): 1342–1348. doi: 10.2214/AJR.05.0936.
- Lee B, Lim AK, Krell J et al. The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(3): W314–W320. doi: 10.2214/AJR.12.9032.
- Abe H, Schacht D, Sennett CA et al. Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(3): 696–702. doi: 10.2214/AJR.12.9036.
- Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: is it of added value? *The Breast* 2013; 22(6): 1108–1113. doi: 10.1016/j.breast.2013.09.002.
- Neal CH, Daly CP, Nees AV et al. Can Preoperative Axillary US Help Exclude N2 and N3 Metastatic Breast Cancer? *Radiology* 2010; 257(2): 335–341. doi: 10.1148/radiol.10100296.
- McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA et al. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(11): 3096–3101. doi: 10.1245/s10434-011-1910-1.
- Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg* 2015; 150(2): 137–143. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1086.