

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Postgraduální doktorské studium biomedicíny

Studijní obor: Experimentální chirurgie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Lukáš Dostálek

Možnosti značení lymfatických uzlin v axile u pacientek s karcinomem prsu

Marking of axillary lymphatic nodes in breast cancer patients.

Doktorská disertační práce

Školitel: doc. MUDr. David Pavlišta, Ph.D.

Praha 2021

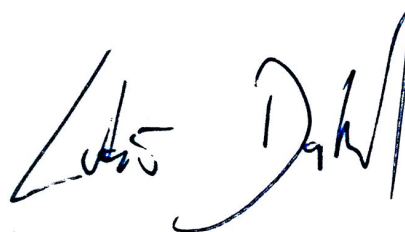
Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1.3.2021

MUDr. Lukáš Dostálek



Identifikační záznam

DOSTÁLEK, Lukáš. *Možnosti značení lymfatických uzlin v axile u pacientek s karcinomem prsu*. [Marking of axillary lymphatic nodes in breast cancer patients]. Praha, 2021. 76 stran, 4 přílohy. Doktorská disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Gynekologicko-porodnická klinika. Školitel Pavlišta, David.

Poděkování

V první řadě bych rád poděkoval svému školiteli doc. MUDr. Davidu Pavlišťovi, PhD. za možnost být členem mamárního týmu a zejména za předání bohatých zkušeností mamologického operátora. Děkuji také za veškeré podněty, kterými obohatil mé odborné publikace, prezentace a také tuto disertační práci. Dále bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Davidu Cibulovi, CSc., prof. MUDr. Jiřímu Slámovi, PhD. a prof. MUDr. Jaroslavu Živnému, DrSc. za cenné akademické i praktické klinické rady. Rovněž bych rád poděkoval celému onkogynekologickému týmu Gynekologicko-porodnické kliniky VFN a 1.LF UK. V neposlední řadě děkuji prof. MUDr. Aloisu Martanovi DrSc. za umožnění realizace klinické a vědecké práce na mém pracovišti.

Dále děkuji kolegům ze spolupracujících pracovišť: Centra diagnostiky chorob prsu V. Polaka při Radiologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Mamodiagnostického centra Waltrovka, Ústavu patologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Onkologické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Závěrem děkuji partnerce Kláře a synovi Pavlíkovi za podporu při přípravě práce.

Abstrakt

Úvod

U pacientek s karcinomem prsu a prokázanou nádorovou infiltrací axilárních uzlin, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a dosáhly po ní v axile kompletní remisi (ypN0), má provedení disekce axily sporný přínos. Cílem této studie bylo zhodnocení efektivity identifikace podskupiny ypN0 pacientek za použití kombinace axilárního ultrazvuku a intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny patologem. Tyto pacientky nebyly primárně indikovány k provedení disekce axily.

Metody

Do studie byly zahrnuty pacientky s karcinomem prsu T1 a T2 a s infiltrací jedné až tří axilárních uzlin podle ultrazvukového vyšetření. Suspektní uzliny byly označeny uhlíkem pod ultrazvukovou kontrolou a pacientky byly referovány k podání neoadjuvantní chemoterapie. Po jejím dokončení bylo opět provedeno ultrazvukové vyšetření axily. V případě kompletní zobrazovací remise v axile byla místo disekce axily indikována selektivní exstirpace označené a sentinelové uzliny. Tyto uzliny byly histopatologicky vyšetřeny jak během operace, tak v rámci definitivního histopatologického vyšetření. V případě záchyty uzlinové metastázy byla buď peroperačně nebo v druhé době doplněna disekce axily.

Výsledky

Z 62 zařazených pacientek s klinicky prokázanou infiltrací axilárních uzlin bylo 15 (24%) ušetřeno disekce axily. Úspěšnost nalezení označené uzliny činila 81%. Skupina ypN0 pacientek byla identifikována s 91% senzitivitou a 38% specifitou za použití kombinace ultrazvukového vyšetření a intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny ve srovnání s výsledkem definitivní histologie.

Závěr:

Uhlíkové značení axilárních lymfatických uzlin je jednoduchá a cenově efektivní metoda, která se osvědčila při identifikaci pacientek, které dosáhly po podání neoadjuvantní chemoterapie kompletní remise. S implementací popsaného léčebného postupu byla část pacientek ušetřena disekce axily. Nízkou specifitu popsaného postupu je možné připsat nadhodnocení uzlinového postižení v rámci ultrazvukového vyšetření axily po dokončení neoadjuvantní systémové léčby a suboptimální úspěšnosti detekce označené uzliny.

Abstract

Introduction

Axillary dissection has little diagnostic and therapeutic benefit in the node-positive breast cancer patients in whom axillary disease has been completely eradicated after neoadjuvant chemotherapy (ypN0). We sought to assess the efficacy of an algorithm used for the identification of the ypN0 patients consisting of intraoperative evaluation of sentinel and tattooed (initially positive) lymph nodes.

Methods

Included were T1 and T2 breast cancer patients with one to three positive axillary lymph nodes marked with carbon who were referred for neoadjuvant chemotherapy followed by a surgery. Axillary dissection was performed only in the patients with residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy on ultrasound or with metastases described in the sentinel or tattooed lymph nodes either intraoperatively or in the final histology.

Results

Out of 62 included initially node-positive patients, 15 (24%) were spared axillary dissection. The detection rate of tattooed lymph node after neoadjuvant chemotherapy was 81%. The ypN0 patients were identified with 91% sensitivity and 38% specificity using ultrasound and intraoperative assessment of both sentinel and tattooed lymph node according to the final histology.

Discussion/Conclusion

Lymph node marking with carbon dye is a useful and cost-effective method, which can be successfully implemented in order to reduce the number of patients undergoing axillary dissection. Low specificity of the presented algorithm was caused mostly by the overestimation of residual axillary disease on ultrasound.

Obsah

Seznam použitých zkratek	8
1. Úvod	11
1.1. Epidemiologie karcinomu prsu	11
1.2. Rizikové faktory karcinomu prsu	12
1.3. Staging karcinomu prsu	13
1.4. Diagnostika karcinomu prsu	15
1.5. Terapie karcinomu prsu	16
1.6. Axilární staging v rámci operativy karcinomu prsu	17
1.7. Operace v axile po neoadjuvantní systémové léčbě	19
1.8. Značení lymfatických uzlin v axile	22
1.9. Současné studie zkoumající možnosti značení lymfatických uzlin v axile	24
1.10. Důsledky pro klinickou praxi	24
1.11. Východisko prezentované studie	25
2. Cíle práce a hypotézy	26
2.1. Hypotéza	26
2.2 Cíle studie	26
3. Metodika	27
3.1. Popis souboru	27
3.2. Značení lymfatických uzlin v axile	29
3.3. Operace	30
3.3. Histopatologické zpracování	31
3.4. Další klinický postup a stratifikace skupiny	33
3.5. Statistické metody	34
4. Výsledky	34
4.1. Ultrazvukové vyšetření a frozen section	37
4.2. Úspěšnost terapeutického postupu	37
4.4. Srovnání ycN0 a ycN+ skupin	40
5. Diskuze	43
5.1. Radikalita operací v axile	44

5.2. Parametry nového klinického postupu	45
5.3. Ultrazvukové vyšetření po dokončení neoadjuvantní chemoterapie	46
5.4. Kombinace ultrazvuku s intraoperačním zhodnocením uzlin	47
5.5. Limitace studie	49
6. Závěry	49
6.1. Prospektivní studie AXSANA	51
7. Literatura	52
Přílohy	58
Přehledová publikace s tématem dizertace	58
Závěr	62
Původní publikace vydaná v žurnále s IF	64
Původní publikace vydaná v žurnále s IF	71
Seznam publikovaných článků	74
Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace	74
Publikace v časopisech s IF bez vztahu k tématu disertace	74
Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace	76
Další publikace	76

Seznam použitých zkratk

ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
AGO	Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASR-W	Age Standardized Rate - World
BRCA	BReast CAncer gene
CI	Konfidenční interval
cN	postižení uzlin detekované v rámci klinického stagingu
cN+	TNM stádia cN1, cN2 a cN3
DCIS	Duktální Karcinom In Situ
DFS	disease-free survival
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESMO	European Society for Medical Oncology
FNR	False negative rate
FS	Frozen Section
GANEA 3	Sentinel Lymph Node After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma
HER2/neu	Human Epidermal growth factor Receptor 2 / proto-oncogene Neu
iDFS	invasive disease-free survival
MARI	Marking the Axillary lymph node with Radioactive iodine (I) seeds
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	The National Clinical Trial number
NPV	Negative Predictive Value
NST	invasive carcinoma of No Special Type
PET/CT	Positron Emission Tomography / Computed Tomography
pN	postižení uzlin detekované v definitivní histologii
RISAS	RISAS Procedure in Node Positive Breast Cancer Following NAC
RR	Relativní Riziko
SENOMAC	Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer: Omission of Axillary Clearance After Macrometastases
SenTa	Registry Trial to Evaluate the Clinical Utilization of Targeted Axillary Dissection
SENTINA	SENTinel NeoAdjuvant

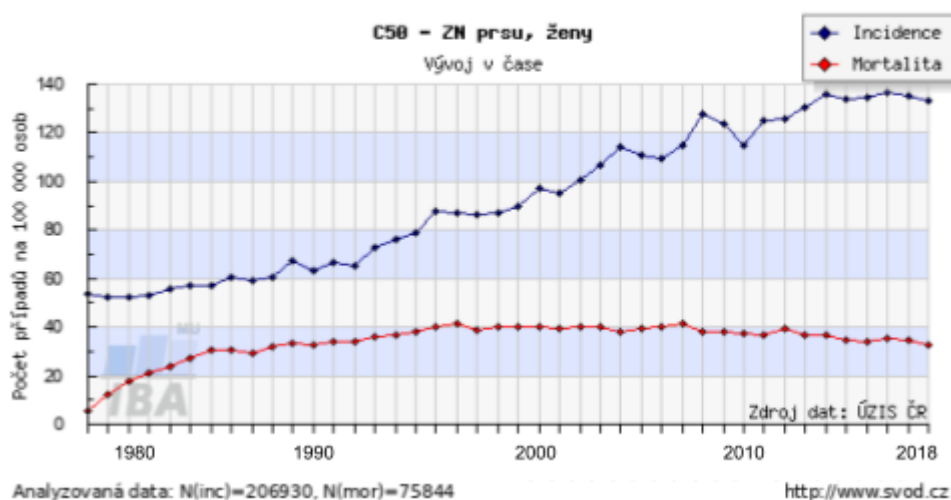
SOUND Sentinel Node Vs Observation After Axillary Ultra-souND
TAD Targeted Axillary Dissection
TATTOO Carbon Dye Tattooing of Biopsied Axillary Node in Breast
Cancer
UZ ultrazvuk
ycN postižení uzlin detekované v rámci stagingu po podání
neoadjuvantní chemoterapie
ypN postižení uzlin detekované v definitivní histologii po podání
neoadjuvantní chemoterapie

1. Úvod

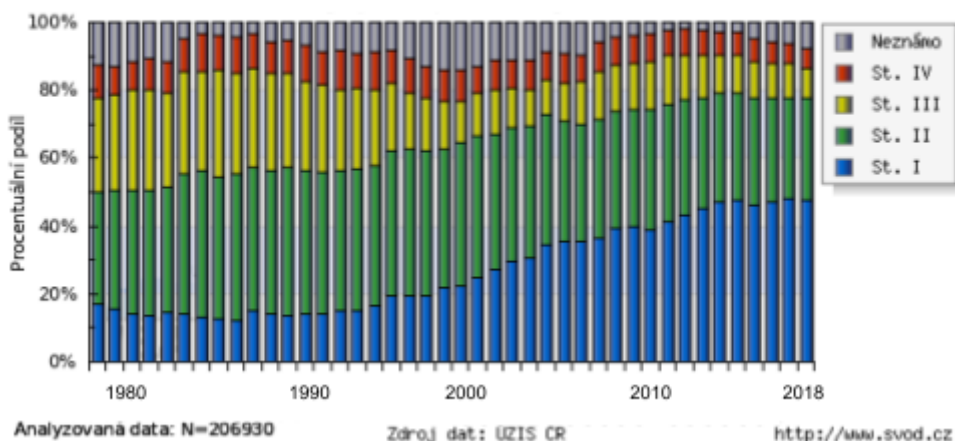
1.1. Epidemiologie karcinomu prsu

Karcinom prsu je nejčastější malignitou v ženské populaci s celoživotním rizikem vzniku 8% (2001). V roce 2018 bylo u žen v České republice diagnostikováno 7182 karcinomů prsu a 1768 jich na tuto diagnózu zemřelo. Vývoj incidence vykazuje v horizontu posledních dvaceti let rostoucí trend (Obrázek 1.). V roce 2018 činila incidence 133,1 na 100 000 žen. Naproti tomu míra mortality zůstává stacionární - 32,8 na 100 000 žen v roce 2018. Tato skutečnost odráží fakt, že se daří tuto malignitu úspěšněji léčit. Dokládá to i rostoucí podíl pacientek, u kterých byla choroba zachycena v časném stadiu (Obrázek 2) (Dušek et al. 2007). Srovnáme-li incidenci přepočtenou na světový standard (ASR-W, age standardized rate - world) s ostatními zeměmi Evropské unie, řadí se Česká republika na 17. místo z 27 zemí (Obrázek 3). Pro účely této práce je důležité zmínit, že 2077 žen (29,9%) bylo diagnostikováno s postižením axilárních uzlin (stadia N1, N2 a N3).

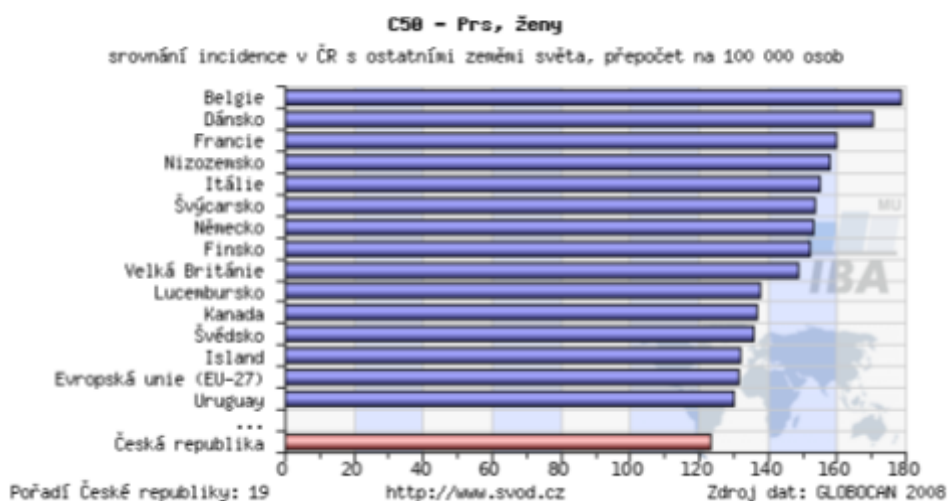
Obrázek 1. Vývoj incidence a mortality karcinomu prsu



Obrázek 2. Vývoj rozložení klinických stadií karcinomu prsu



Obrázek 3. Mezinárodní srovnání incidence karcinomu prsu



1.2. Rizikové faktory karcinomu prsu

Rizikové faktory rozvoje karcinomu prsu lze rozdělit do několika kategorií: (1) faktory spojené se zvýšenou expozicí endogenním a exogenním estrogenům; (2) parametry v gynekologické anamnéze - počet porodů, kojení, věk menarché a menopauzy; (3) genetická zátěž - výskyt karcinomu prsu v rodině probandky či známé mutace v

klíčových genech spojených se zvýšeným rizikem karcinomu prsu; (4) proběhlé afekce v prsu; (5) předchozí radioterapie v oblasti prsu.

Koncentraci endogenních estrogenů ovlivňuje mimo jiné pohlaví, věk, menopauzální status, dále pak body mass index, kouření či dlouhodobé pití alkoholu (Hormones and Breast Cancer Collaborative Group 2002, 2013; Key et al. 2011). Zdroj exogenních estrogenů představuje zejména podávání kombinované hormonální kontrakoncepce a kombinované hormonální substituční terapie. První jmenovaná je spojena s mírným zvýšením rizika výskytu karcinomu prsu (RR 1,2, 95% CI 1,14 - 1,26), které se zvyšuje s dobou podávání (Mørch et al. 2017). Podávání kombinované hormonální substituce je rovněž spojeno se zvýšením rizika karcinomu prsu (RR 2,0, 95% CI 1,88 - 2,12) (Beral et al. 2003). Je však nutné podotknout, že riziko karcinomu prsu není zvýšeno s podáváním čistě estrogenové substituce (Manson et al. 2013).

V literatuře je udáváno, že až 10% karcinomů prsu je spojeno dědičnou vlohou a 90% těchto případů je způsobeno mutací genů BRCA 1 nebo BRCA 2 (Gage et al. 2012). Pravděpodobnost přítomnosti monogenního podkladu malignity se zvyšuje s nižším věkem nemocné.

Dalšími stavy predisponující k rozvoji karcinomu prsu jsou proběhlé afekce v prsu, jako je atypická hyperplazie (National Cancer Institute 2012), lobulární karcinom in situ (Wen et al. 2018) nebo předchozí radioterapie v oblasti prsu.

1.3. Staging karcinomu prsu

Klíčovým kritériem klinického stagingu karcinomu prsu je velikost léze a případné postižení kůže, kožních lymfatik (inflamatorní karcinom) či hrudní stěny (Tabulka 1). Klinický staging uzlinového postižení je založen na palpačním vyšetření (Tabulka 2). Nezohledňuje ultrazvukové (či jiné zobrazovací) vyšetření axily, které je v současnosti v praxi komplementární součástí klinického stagingu (Gradishar et al. 2020). Při použití moderních zobrazovacích metod - zejména ultrazvuku - je možné s vysokou přesností specifikovat počet postižených či suspektních uzlin v axile (Jung et al. 2010). V rámci klinických studií je možné s tímto počtem dále pracovat. I v této práci je

jedním z inkluzních kritérií přítomnost tří a méně pozitivních uzlin podle axilárního ultrazvuku. V prezentované studii (stejně jako ve většině citovaných prací) není používán klasifikační systém založený na TNM stagingu (cN1-3), ale pacientky s pozitivními uzlinami v rámci klinického stagingu jsou označeny jako cN+.

Tabulka 1. Staging karcinomu prsu - kategorie T

Tis		nádor in situ
T1		nádor ≤ 2 cm
	T1mi	nádor $\leq 0,1$ cm
	T1a	nádor $> 0,1$ a $\leq 0,5$ cm
	T1b	nádor $> 0,5$ a $\leq 1,0$ cm
	T1c	nádor $> 1,0$ a $\leq 2,0$ cm
T2		nádor > 2 a ≤ 5 cm
T3		nádor > 5 cm
T4		infiltrace hrudní stěny / ulcerace kůže, kožní uzly, inflamatorní karcinom
	T4a	infiltrace hrudní stěny
	T4b	ulcerace kůže, satelitní kožní uzly, edém kůže
	T4c	zároveň obě 4a a 4b
	T4d	inflamatorní karcinom

Tabulka 2. Staging karcinomu prsu - kategorie N

N1		metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) I. a II. etáže
N2		metastázy ve stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) I. a II. etáže, které jsou klinicky fixované; nebo metastázy klinicky zřejmé) v stejnostranné vnitřní mamární uzlině (uzlinách), bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách
	N2a	metastázy v axilárních mízních uzlinách, fixovaných mezi sebou navzájem nebo k jiným strukturám
	N2b	metastázy pouze klinicky zřejmé ve vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách), bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách
N3		metastázy ve stejnostranné infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách) (III. etáž) s nebo bez postižení I. a II. etáže axilárních mízních uzlin; nebo metastázy klinicky zřejmé ve stejnostranné vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách) s klinicky evidentními metastázami v I. a II. etáži axilárních mízních uzlin; nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách), s nebo bez postižení axilárních či vnitřních mamárních mízních uzlin
	N3a	metastázy v infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)
	N3b	metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách
	N3c	metastázy v supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)

Nejčastějším místem výskytu metastáz karcinomu prsu jsou axilární uzliny. Metastatické postižení axily obvykle postupuje od první do třetí etáže axily. Pouze u 2% pacientek byly popsány “skip metastázy” - stav, kdy se metastáza vyskytuje pouze ve vyšší etáži a nižší etáž je bez nádoru (Veronesi et al. 1987, 1990).

1.4. Diagnostika karcinomu prsu

V éře screeningu karcinomu prsu je ve vyspělých státech diagnostikována přibližně polovina karcinomů v rámci screeningového programu. Další třetinu si pacientky

vyhmatají samy při samovyšetření (Caughran et al. 2018). Méně častými prvními příznaky jsou axilární masa, výtok z bradavky, inverze bradavky, asymetrie prsu a kožní erytém či ztlustění (pomorančová kůže) (Morrow 2000).

Vedle palpačního vyšetření jsou základními metodami lokálního klinického stagingu mamografie a ultrazvuk. Výhodami mamografie je reprodukovatelnost vyšetření (mamograf může být elektronicky přeposlán na jiné pracoviště a tam provedeno druhé čtení) a lepší zobrazení lézí s mikrokalcifikacemi. Naproti tomu ultrazvuk přináší výhody dynamického vyšetření a možnost posouzení krevního průtoku lézí. Právě ultrazvuk je nejčastější metodou volby pro zobrazení axilárních uzlin.

Vedle konvenčních metod je v indikovaných případech užívána magnetická rezonance - zejména u DCIS, lobulárního karcinomu či v přítomnosti prsních implantátů. K posouzení nádorové infiltrace axilárních uzlin je na některých pracovištích rutinně užíváno PET/CT.

1.5. Terapie karcinomu prsu

Terapie karcinomu prsu vyžaduje v dnešní době multioborový přístup. V léčbě onemocnění bez vzdálených metastáz představuje jednu ze základních léčebných modalit léčba operační. V průběhu 20. století docházelo ke snižování radikality operace na prsu od radikální mastektomie podle Halsteda až k prs šetřícímu výkonu (Veronesi et al. 2002).

V druhé polovině minulého století byla do managementu karcinomu prsu implementována léčba systémová (Bonadonna et al. 1976). Chemoterapie může být kombinována s léčbou hormonální či s preparáty cílícími na určitý typ molekuly (HER2/neu a jiné). Systémová léčba může být podána před operací (neoadjuvantní) nebo po ní (adjuvantní).

Podle aktuální verze Modré knihy České onkologické společnosti (Vyzula 2017) je možné neoadjuvantní chemoterapii podat v následujících situacích:

- umožnění provedení parciálního operačního výkonu

- dosažení operability původně inoperabilního nálezu
- získání důležitých prognostických informací dle efektivity neoadjuvantní léčby
- poskytnutí času pro genetické testování
- možnost naplánování rekonstrukční operace
- redukce rozsahu operačního výkonu v axile (při původní N+ při regresi nálezu provedení pouze exstirpace sentinelové uzliny místo disekce axily)

Pro účely této práce je nejdůležitější poslední bod. Nezastupitelnou úlohu v klinickém managementu karcinomu prsu má rovněž radioterapie, které se uplatní jak v ozáření prsu (například po prs šetřícím výkonu) tak v axile.

1.6. Axilární staging v rámci operativy karcinomu prsu

Až do devadesátých let 20. století představovala zlatý standard operací v axile disekce axily. Tato operace je spojena s dlouhodobou morbiditou v oblasti ramene a paže a signifikantním snížením kvality života (Kuehn et al. 2000).

V roce 1997 zhodnotil Veronesi exstirpaci a vyšetření sentinelové uzliny odděleně od ostatních lymfatických uzlin v axile. Evaluace sentinelové uzliny dokázala u 97,5% pacientů předpovědět stav zbývajících lymfatických uzlin v axile (Veronesi et al. 1998). Výsledky podobných observačních studií byly definitivně potvrzeny randomizovanou studií publikovanou v roce 2010. Byla provedena na vzorku 532 pacientek bez klinického postižení axilárních uzlin. Pacientky byly randomizovány do dvou ramen - všem byla provedena exstirpace sentinelové uzliny (průměrně 1,66 uzliny na pacientku), která byla intraoperačně odeslána na frozen section vyšetření. Následně byla buď u všech provedena kompletní disekce axily v rozsahu I. - III. etáže, nebo byla disekce axily doplněna pouze v případech, kdy byla sentinelová uzlina intraoperačně pozitivní. Po desetiletém sledování nebyl popsán rozdíl v přežití ani v četnosti recidiv mezi rameny (Veronesi et al. 2010).

Sentinelová uzlina je nalezena až u 99% pacientek za použití modrého barviva, radioaktivního koloidu nebo kombinace obojího (Kern 2002). V současnosti se do praxe prosazují nové metody identifikace sentinelové uzliny, jako je užití

indokyaninové zeleni, feromagnetických koloidů nebo kontrastních látek zobrazitelných pomocí ultrazvuku (Mok et al. 2019).

Sentinelová uzlina s prokázanou nádorovou infiltrací platila po řadu let za indikaci k doplnění disekce axily i přesto, že 50-70% procent pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou nemělo postiženou jinou uzlinu v preparátu z doplněné disekce axily (Weiser et al. 2001; Hwang et al. 2003; Van Zee et al. 2003). Změnu přinesla studie ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z0011, do které bylo zahrnuto 891 pacientek s 1-2 pozitivními sentinelovými uzlinami při provedeném prs šetřícím výkonu. Pacientky randomizovány do dvou ramen: (1) skupina, kde byla provedena axilární disekce a (2) skupina, kde nebyla indikována žádná další terapie v axile. Primárním cílem bylo porovnání celkové délky přežití, ale sekundárně byl sledován i disease free survival (tedy jak recidivy lokoregionální - v axile a v prsu, tak recidivy vzdálené). Celková míra pětiletého přežití činila 91,8% vs. 92,5%. U 82,2% vs. 83,9% pacientek nebyl do pěti let zaznamenán výskyt recidivy. V primárním ani v sekundárním sledovaném cíli nebyl mezi skupinami prokázán signifikantní rozdíl (Giuliano et al. 2011). Všechny pacientky podstoupily adjuvantní radioterapii prsu vzhledem k faktu, že byl na prsu proveden prs šetřící výkon. Výsledky studie se odrážejí i v amerických doporučených postupech, kde se při nálezů jedné nebo dvou pozitivních sentinelových uzlin nedoporučuje doplnění disekce axily (Gradishar et al. 2020). Disekce axily je tak ušetřena velká část pacientek, které by ji dříve podstoupily.

Řada autorů v tomto světle polemizovala s nutností dalšího provádění exstirpace sentinelové uzliny v situaci, kdy přesný ultrazvukový staging výrazně sníží šanci na záchyt více než dvou pozitivních uzlin u pacientky, která byla iniciálně označena jako cN0.

Do souboru zkoumaném v tomto kontextu na našem pracovišti bylo prospektivně zařazeno 161 pacientek, u kterých nebyla v rámci klinického stagingu pomocí axilárního ultrazvuku popsána infiltrace axilárních lymfatických uzlin (cN0) (Dostalek et al. 2020). Všechny pacientky byly indikovány k exstirpaci a vyšetření sentinelové uzliny. V případě nalezení nádorové metastázy byla doplněna disekce axily. Ve 129 případech byly sentinelové uzliny bez nádorového postižení; v 31

případech byly zachyceny nádorové metastázy v jedné či dvou sentinelových uzlinách. V jednom případě byly nalezeny metastázy ve třech sentinelových uzlinách. Pouze tato jedna pacientka (1%) by nesplnila indikační kritéria studie Z0011.

V současnosti probíhá multicentrická prospektivní studie SOUND (Sentinel Node Vs Observation After Axillary Ultra-souND, NCT02167490), která randomizuje pacientky s negativním klinickým axilárním stagingem (cN0) a s nádory pod 2cm mezi dvěma rameny - (1) exstirpace sentinelové uzliny nebo (2) žádný výkon v axile. V případě jedné nebo dvou pozitivních sentinelových uzlin může být upuštěno od doplnění disekce axily pouze u prs šetřících výkonů (kdy následuje adjuvantní radioterapie). Je-li součástí výkonu mastektomie, je nutné provést v této situaci disekci axily ve všech případech.

Podobný design jako studie Z0011 má multicentrická prospektivní studie SENOMAC (Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer: Omission of Axillary Clearance After Macrometastases, NCT02240472), která randomizuje pacientky s jednou nebo dvěma sentinelovými uzlinami do stejných ramen jako studie Z0011. Narozdíl od této studie však mohou být zahrnuty i pacientky, u kterých je provedena mastektomie.

1.7. Operace v axile po neoadjuvantní systémové léčbě

Neoadjuvantní chemoterapie byla v rámci terapie karcinomu prsu původně nasazována zejména u pokročilých nálezů k zajištění operability. Po zavedení prs šetřících výkonů do klinické praxe byla implementována za účelem zmenšení nádoru (downstaging) a umožnění provedení prs šetřícího výkonu. Onkologická bezpečnost neoadjuvantní chemoterapie ve srovnání s adjuvantním podáním byla zhodnocena řadou studií (Fisher et al. 1998; Broët et al. 1999; Van et al. 2001), které nenašly rozdíl v celkovém přežití.

V současnosti je jednou z nejčastějších indikací pro podání neoadjuvantní chemoterapie v rámci terapie karcinomu prsu pozitivita axilárních lymfatických uzlin v rámci klinického stagingu (cN+). V rámci zdokonalování léčebných protokolů a implementace cílené léčby došlo ke zvýšení efektivity neoadjuvantní chemoterapie ve

smyslu dosažení kompletní zobrazovací remise v axile (ycN0). Je zajímavé, že podíl takových pacientek se v literatuře mezi autory dramaticky liší od dvaceti až do sedmdesáti procent (Fisher et al. 1997; Kuerer et al. 1999; Kuehn et al. 2013; Untch et al. 2019).

Implementací exstirpace sentinelové uzliny u pacientek s infiltrací axilárních lymfatických uzlin v rámci klinického stagingu, které následně podstoupily neoadjuvantní chemoterapii, se zabývaly dvě studie publikované v roce 2013. Důležitým parametrem hodnocení efektivity této metody je falešná negativita (false negative rate, FNR). Falešná negativita je rovna počtu falešně negativních případů (s negativní sentinelovou a pozitivní jinou axilární uzlinou) dělených počtem všech případů s pozitivními uzlinami (s pozitivní sentinelovou nebo axilární uzlinou). V literatuře je konsensuálně uváděna hranice 10% jako přijatelná míra falešné negativity. Toto číslo vychází z metaanalýzy zabývající se parametry hodnocení postižení sentinelové uzliny u cN0 pacientek (Xing et al. 2006).

$$FNR = \frac{\textit{falešně negativní}}{\textit{falešně negativní} + \textit{správně pozitivní}}$$

$$NPV = \frac{\textit{správně negativní}}{\textit{správně negativní} + \textit{falešně negativní}}$$

Jedním z hlavních cílů operace v axile je získání komplexní informace o stavu lymfatických uzlin po dokončení neoadjuvantní chemoterapie zejména, bylo-li dosaženo kompletní patologické remise (ypN0). Dosažení kompletní remise v axile po neoadjuvantní chemoterapii je významný příznivý prognostický faktor (Kong et al. 2011). S ohledem na závěry studie Z0011 si je nutné uvědomit, že i residuální onemocnění v axile nemusí nutně znamenat zhoršení onkologických parametrů, jako je například disease free survival. Za účelem zhodnocení efektivity detekce kompletní patologické remise pomocí vyšetření sentinelové uzliny je důležité zvážit vedle míry falešné negativity i negativní prediktivní hodnotu (NPV) - počet správně negativních pacientek dělený součtem správně negativních a falešně negativních. Tato hodnota určuje, jak negativní výsledek zhodnocení sentinelové uzliny odráží případné dosažení kompletní remise v axile.

V německo-rakouské studii studii SENTINA (Kuehn et al. 2013) byly pacientky rozděleny do čtyř ramen. Ramena A a B se týkala pacientek s klinicky nepostíženými uzlinami (cN0). Ramena C a D se týkala pacientek s klinicky postiženými uzlinami (cN+). U nich byl po podání neoadjuvantní chemoterapie znovu klinicky zhodnocen stav axilárních uzlin. Podle něj byly rozděleny na rameno C (ycN0) a rameno D (ycN+). V rameni C byla provedena identifikace sentinelové uzliny s následnou disekcí axily a v rameni D pouze disekce axily. Jedním z primárních cílů studie bylo stanovení falešné negativity metody biopsie sentinelové uzliny v rameni C. Z 474 pacientek v rameni C mělo po provedení disekce axily 226 alespoň jednu uzlinu infiltrovanou nádorem (ypN1). V této skupině mělo 32 pacientek sentinelovou uzlinu nepostíženou. Míra falešné negativity činila 14,2%, což překročilo zmíněných 10%. Metoda biopsie sentinelové uzliny nebyla u těchto pacientek doporučena.

Stejný problém řešila studie ACOSOG Z1071 (Boughey et al. 2013). Zahrnuty byly pacientky s klinicky prokázaným nádorem cT0 až cT4, cN1 nebo cN2 a M0, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Při operaci byly identifikovány a exstirpovány sentinelové uzliny a následně byla dokončena disekce axily. U 525 pacientek byly nalezeny alespoň dvě sentinelové uzliny 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 sentinelových (a zároveň byly sentinelové uzliny bez nádorové infiltrace). Falešná negativita metody činila 12,6%. Rovněž v této studii byla překročena akceptovatelná mez falešné negativity 10%.

Za účelem snížení míry falešné negativity byla analyzována řada metod - implementace imunohistochemie do histopatologického vyšetření (Fu et al. 2014), použití dvou metod identifikace sentinelové uzliny nebo hodnocení většího počtu sentinelových uzlin (Boughey et al. 2013). Jako nejslibnější se však ukázalo zavedení značení infiltrovaných lymfatických uzlin před zahájením chemoterapie.

1.8. Značení lymfatických uzlin v axile

Byl znovu prozkoumán soubor studie Z1071 stran nalezení klipu v sentinelové uzlině po operaci (Boughey et al. 2016). 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 sentinelové uzlině. U 59 těchto pacientek byla po neoadjuvanci nalezena reziduální infiltrace v axile a z toho u čtyř pacientek byla postižena jiná uzlina než sentinelová (s klipem). Falešná negativita metody tedy činila 6,8%.

Kohorta zkoumaná ve studii Z1071 (pacientky s infiltrovanými uzlinami v rámci inciálního klinického stagingu) byla podrobena další analýze stran implementace ultrazvukového vyšetření po dokončení chemoterapie (Boughey et al. 2015). V rámci kohorty studie byla vytvořena podskupina pacientek, které dosáhly kompletní zobrazovací remise v axile (ycN0) a u nich byly posouzeny parametry samostatného vyšetření sentinelové uzliny. Falešná negativita vyšetření sentinelové uzliny činila v porovnání s preparátem z disekce axily 9,8%.

Z uvedených prací vyplývá, že cestou k dosažení přijatelné falešné negativity (pod 10%) je postup, kdy bude existována a vyšetřena jedna z inciálně pozitivních uzlin, ideálně v rámci podskupiny pacientek, které příznivě zareagovaly na neoadjuvantní chemoterapii. Tato nemusí být zároveň uzlinou sentinelovou.

Jednou z metod označení lymfatické uzliny tak, aby mohla být po podání všech cyklů neoadjuvantní chemoterapie nalezena, je zavedení radioaktivního zrna. Ve studii provedené v MD Anderson podstoupilo 96 pacientek cílenou disekci axily (TAD - targeted axillary dissection), kdy bylo ke klipu (který byl do uzliny zaveden při inciální biopsii) před operací vloženo zrno radioaktivního jódu 125. Takto označené uzliny byly cíleně odstraněny zároveň s odstraněním sentinelové uzliny. V padesáti případech byla nalezena v uzlinách reziduální infiltrace po neoadjuvantní chemoterapii. V této skupině byly u jedné pacientky sentinelová uzlina a uzlina

označená zrnem negativní. Falešná negativita a negativní prediktivní hodnota činily 2% a 98% (Caudle et al. 2016).

Holandská studie MARI (Straver et al. 2010; Boughey et al. 2015) se rovněž zabývala užitím zrn jódu 125. Do studie se zapojilo 103 pacientek, u kterých byla biopticky ověřena nádorová infiltrace axily. Před neoadjuvantní chemoterapií 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 disekce axily. V 70 případech byly zachyceny v preparátu infiltrované uzliny, z toho v pěti případech byla označená uzlina negativní. Falešná negativita činila 7%.

Užití radioaktivních zrn je zatíženo náročnou manipulací a nutností spolupráce komplementárních oddělení. V České republice taková zrna nejsou schválena k užití v rámci terapie karcinomu prsu. Byly proto posuzovány i jiné metody značení lymfatických uzlin.

Značením černou barvicí látkou (speciální tuš či roztok carbo adsorbens) bylo hodnoceno v americké studii (Choy et al. 2015). 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 první skupině činil časový interval od označení k operaci průměrně 22,9 dní (rozpětí 1 - 62) a ve druhé 130 dní (rozpětí 74 - 211). Peroperačně byla uhlíkem označená uzlina nalezena v patnácti ze šestnácti případů v první skupině a u všech pacientek ve skupině druhé.

Selektivní exstirpace tuší označené uzliny v kombinaci s biopsií sentinelové uzliny byla v posledních dvou letech předmětem řady prací (Natsiopoulos et al. 2019; Patel et

al. 2019). Uzlina s uhlíkem byla nalezena s úspěšností přes 90%. Značení uhlíkem bylo potvrzeno jako levná a efektivní metoda značení lymfatických uzlin.

Nejvyšší pravděpodobnost nalezení označené uzliny poskytuje stav kdy je označená uzlina identická s uzlinou sentinelovou. Tato situace nastávala signifikantně častěji u pacientek, které měly postiženy nejvýše tři axilární uzliny v rámci klinického stagingu (Caudle et al. 2016).

1.9. Současné studie zkoumající možnosti značení lymfatických uzlin v axile

V holandské studii RISAS (*RISAS Procedure in Node Positive Breast Cancer Following NAC*, NCT 02800317) podstupují pacientky značení infiltrovaných uzlin v axile pomocí radioaktivního zrna. Po podání neoadjuvantní chemoterapie je v rámci operace označená uzlina nalezena a spolu se sentinelovou uzlinou exstirpována. Následně je dokončena u všech pacientek disekce axily. Cílem studie je porovnat nádorovu infiltraci v označené/sentinelové uzlině s preparátem ze zbytku axily. Téměř totožná je francouzská studie GANEA 3 (*Sentinel Lymph Node After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma*, NCT 01221688). Ke značení je užit kovový klip. Primárním cílem je míra falešné negativity označené uzliny.

Podobně designovaná je německá studie SenTa (*Registry Trial to Evaluate the Clinical Utilization of Targeted Axillary Dissection*, NCT 03012307). Oproti studii RISAS však nemusí být exstirpována sentinelová uzlina a infiltrovaná uzlina je označena metalickým klipem. Cílem je úspěšnost nalezení (detection rate) uzliny s klipem.

Na detection rate cílí rovněž německo-švédská studie TATTOO (*Carbon Dye Tattooing of Biopsied Axillary Node in Breast Cancer*, DRKS 00013169). Infiltrované uzliny jsou v tomto případě značené uhlíkem.

1.10. Důsledky pro klinickou praxi

Výše uvedené práce využívaly separovaného vyšetření označené a případně i sentinelové uzliny pouze jako akademické možnosti, která byla vždy doplněna disekcí axily. Pouze tak bylo možno stanovit parametry jako je specifita či falešná pozitivita. Postupem času však začaly příznivé výsledky těchto studií zpětně ovlivňovat klinickou praxi. Lékaři u vybraných pacientek, které po podání neoadjuvance dosáhly zobrazovací remise (cN+ → ycN0), již nadále neindikovali disekci axily. Nejednoznačnost slova “vybraných” ilustruje současný stav napříč jednotlivými státy. Současné směrnice ESMO v této situaci doporučuje: 1) provedení exstirpace a vyšetření sentinelové uzliny a v případě její negativity neprovedení disekce axily; 2) značení biopsovaných pozitivních uzlin, aby se zaručilo jejich odstranění po dokončení neoadjuvantní chemoterapie (Cardoso et al. 2019). Německé S3 doporučené postupy zmiňují disekci axily jako metodu volby u všech pacientek s infiltrací axilárních lymfatických uzlin bez ohledu na výsledek neoadjuvantní systémové terapie (Wöckel et al. 2018). Stejná situace platí ve Švédsku, Finsku a Norsku. Naproti tomu směrnice německé Onkogynekologické pracovní skupiny AGO (Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) preferuje cílenou disekci axily - exstirpaci sentinelové a označené uzliny. V Itálii většina pacientek v této klinické situaci podstoupí pouze exstirpaci sentinelové uzliny bez značení infiltrovaných uzlin. V současné verzi NCCN doporučení je cílená disekce axily zmíněna jako metoda hodná zvážení (Gradishar et al. 2020).

1.11. Východisko prezentované studie

V roce 2018 byl do klinické praxe na Gynekologicko-porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve spolupráci s ostatními zúčastněnými pracovišti zaveden léčebný postup týkající se pacientek s postiženými axilárním lymfatickými uzlinami indikovaných k podání neoadjuvantní chemoterapie. Je založen na identifikaci těch pacientek, které dosáhly kompletní zobrazovací remise

v axile (ycN0). Kromě ultrazvukového vyšetření je za tímto účelem využíváno i intraoperační vyšetření označené a sentinelové uzliny (cílená disekce axily). Základním předpokladem uvedeného postupu je hypotéza, že u pacientek, u kterých došlo po podání neoadjuvantní chemoterapie ke kompletnímu vymizení nádorového postižení v axile, představuje disekce axily neadekvátní léčbu (overtreatment). Tyto pacientky by měly být v rámci léčebného postupu identifikovány a ušetřeny této operace.

2. Cíle práce a hypotézy

2.1. Hypotéza

Značení lymfatické uzliny v axile uhlíkem představuje zavedenou metodu, která umožňuje nalezení uzliny po podání neoadjuvantní chemoterapie s úspěšností přes 90% (94,6% (Natsiopoulos et al. 2019), 98,7% (Patel et al. 2019) a 100% (Choy et al. 2015)). Zhodnocení efektu neoadjuvantní chemoterapie pomocí ultrazvuku spolu s vyšetřením označené a sentinelové uzliny umožňuje s vysokou senzitivitou a specifitou identifikovat pacientky, u kterých bylo dosaženo kompletní nádorové remise v axile a které mohou být ušetřeny disekce axily.

2.2 Cíle studie

Cílem této práce bylo ověřit efektivitu užití značení lymfatických uzlin v axile v rámci terapie karcinomu prsu u pacientek s postiženými axilárními lymfatickými uzlinami v rámci klinického stagingu. Studovány byly výsledky značení uzlin uhlíkem. Jednotlivé cíle studie byly následující (uvedena je konkrétní statistická veličina kterou bylo cílem stanovit):

1. zhodnotit úspěšnost nalezení uhlíkového značení v uzlině během operace po podání neoadjuvantní chemoterapie - *detection rate*

2. porovnat výsledky ultrazvukového vyšetření provedeného po dokončení neoadjuvantní chemoterapie (restagingu) ve smyslu míry dosažení kompletní zobrazovací remise (ycN0) a porovnat ji s výsledky z definitivní histologie - *senzitivita, specifita, negativní a pozitivní prediktivní hodnota*
3. zhodnotit přínos intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny k efektivitě identifikace pacientek, které dosáhly kompletní patologické remise (ypN0) - *senzitivita, specifita, negativní a pozitivní prediktivní hodnota*
4. identifikovat podíl pacientek, které byly identifikovány jako ty, u kterých bylo dosaženo kompletní patologické remise (ypN0), a proto byly ušetřeny provedení disekce axily
5. zhodnotit počet případů, ve kterých byly označená a sentinelová uzlina shodné
6. analyzovat důvody provedení disekce axily ve sledované kohortě pacientek

3. Metodika

3.1. Popis souboru

Provedli jsme analýzu prospektivně shromážděných dat pacientek s karcinomem prsu léčených od ledna 2018 do září 2020 na Gynekologicko-porodnické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Schéma studie je přehledně zobrazeno na obrázku 4.

Inkluzní kritéria byla následující:

- histologicky verifikovaný karcinom prsu
- TNM stádium T1 nebo T2
- 1–3 suspektní uzliny na ultrazvukovém zobrazení axily v rámci klinického stagingu (biopsie z uzliny nebyla vyžadována)
- podání neoadjuvantní chemoterapie následované operací

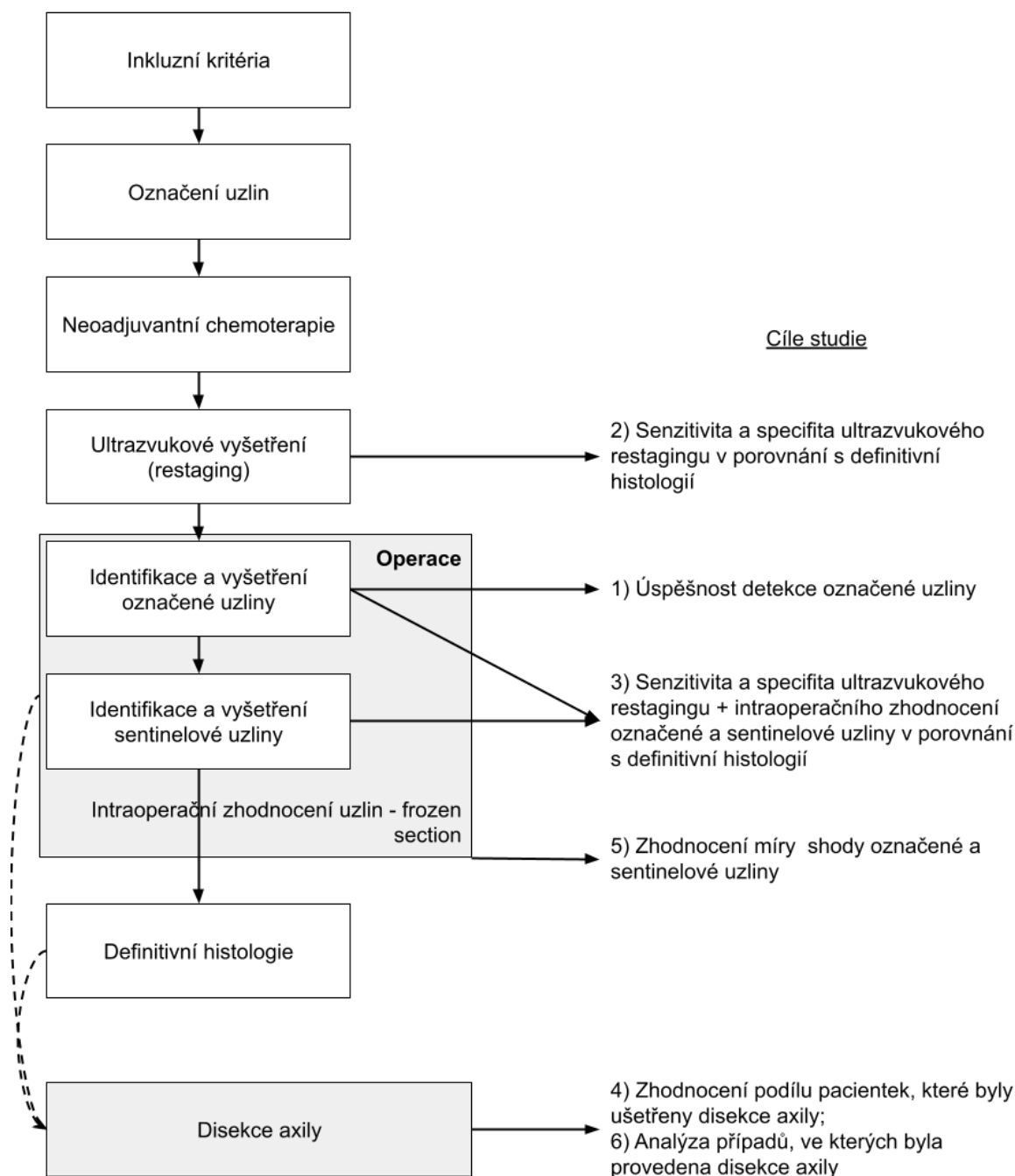
Exkluzní kritéria byla následující:

- TNM stádium T3 a větší
- DCIS
- 4 a více suspektních uzlin na ultrazvukovém zobrazení axily v rámci klinického stagingu
- pacientka nebyla únosná k operaci
- vzdálené metastázy

Všechny pacientky podstoupily klinický staging v rozsahu palpačního vyšetření, mamografie a ultrazvuku. Ve vybraných případech - zejména v případě lobulárního karcinomu či duktálního karcinomu in situ - byla doplněna magnetická rezonance prsů provedená na Radiologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Výsledky stagingových vyšetření byly prezentovány na multioborovém semináři, který probíhal za účasti radiologa, onkologa, chirurga a gynekologa.

Obrázek 4. Design studie a definice cílů



3.2. Značení lymfatických uzlin v axile

Označení suspektních axilárních lymfatických uzlin proběhlo před zahájením neoadjuvantní chemoterapie. Značení (stejně jako veškerá ostatní zobrazovací vyšetření) probíhalo v Centru diagnostiky chorob prsu V. Polaka při Radiologické

klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy či v Mamodiagnostickém centru Waltrovka (Radiodiagnostika s.r.o., Walterovo nám. 329/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice). Suspektní uzliny byly vytipovány na základě ultrasonografických charakteristik: ztlustění cortexu uzliny > 3 mm (Stachs et al. 2015), velikost odlišná od okolních uzlin, kulovitý tvar nebo setření struktury hilu. Značení bylo provedeno injekcí 0,1 - 0,5 ml 4% suspenze Carbo activatus ve fyziologickém roztoku (Carbosorb, IMUNA PHARM, a.s. Jarkova 269/17, 082 22, Šarišské Michaľany, Slovenská republika) do cortexu uzliny. Každá suspektní uzlina byla označena zvlášť. Nakonec bylo do přilehlé tukové tkáně aplikováno depo značící látky. Ve většině případů byla zanechána drobná stopa tetováže tuší na kůži axily za účelem zjednodušení intraoperačního nalezení uzliny.

Po dokončení neoadjuvantní chemoterapie bylo provedeno ultrazvukové vyšetření ke zhodnocení efektu systémové léčby. Pacientky s residuální infiltrací axily byly referovány přímo k disekci axily. Pacientky, u kterých došlo v axile ke kompletní zobrazovací remisi po neoadjuvantní chemoterapii, byly indikovány k exstirpaci sentinelové a označené uzliny či uzlin a jejich intraoperačnímu zhodnocení pomocí frozen section.

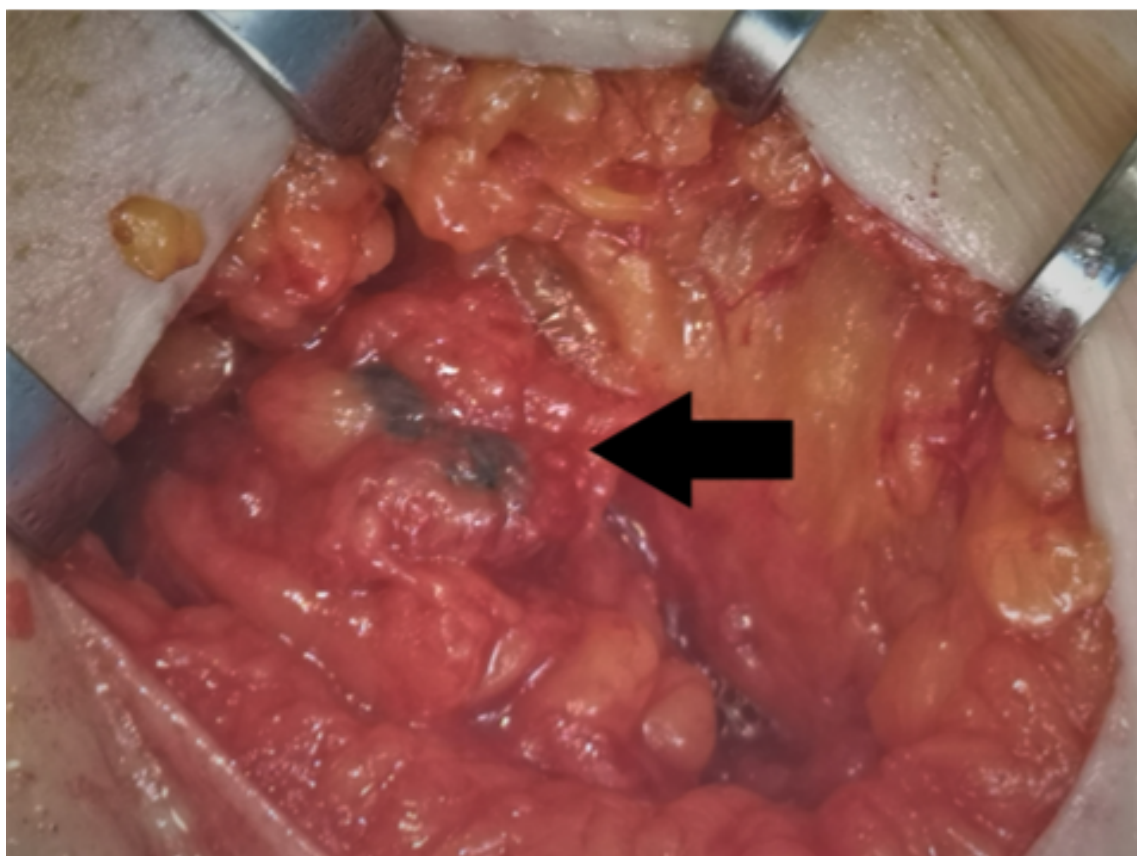
3.3. Operace

Všechny axilární operace proběhly na Gynekologicko-porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Jeden den před operací byl k místu nádoru či perialeolárně aplikován radioaktivní koloid s ^{99m}Tc (Senti-scint; Medi-Radiopharma Kft., Szamos u 10-12, 2030 Érd, Maďarsko; 4x20 MBq). Operace byla prováděna jedním ze tří zkušených operatérů. Axila byla otevřena nad místem s největší radioaktivní aktivitou a nad tuší označeným ložiskem (byla-li na kůži ponechána stopa uhlíkové značící látky). Axila byla šetrně preparována tak, aby byla nalezena sentinelová a označená uzlina či uzliny. Tyto byly bez fixace odeslány k peroperačnímu zhodnocení na Ústav patologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. V případě nálezů nádorové infiltrace v označené či sentinelové uzlině byla doplněna disekce axily. V opačném případě byla operace v

axile ukončena. Disekce axily byla rovněž provedena, pokud nebyla označená uzlina nalezena. (Sentinelová uzlina byla identifikována ve všech případech.)

V rámci disekce axily byla odstraněna veškerá tukově-lymfatická tkáň z I. a II. etáže axily. Intraoperační identifikace uhlíkem označené uzliny je patrná na obrázku 5.

Obrázek 5. Intraoperační identifikace označené uzliny (děkuji doc MUDr. D. Pavlíšovi PhD)



3.3. Histopatologické zpracování

Sentinelové a označené uzliny byly po identifikaci a exstirpaci odeslány bez fixace k perioperačnímu zhodnocení do Ústavu patologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Preparáty byly vyšetřeny, aby mohl být určen počet a velikost jednotlivých uzlin. Uzliny s nádorovou infiltrací patrnou markoskopicky, byly rovnou zpracovány. Ostatní lymfatické uzliny byly rozděleny na poloviny v podélné ose. Polovina z každé uzliny byla během operace vyšetřena v

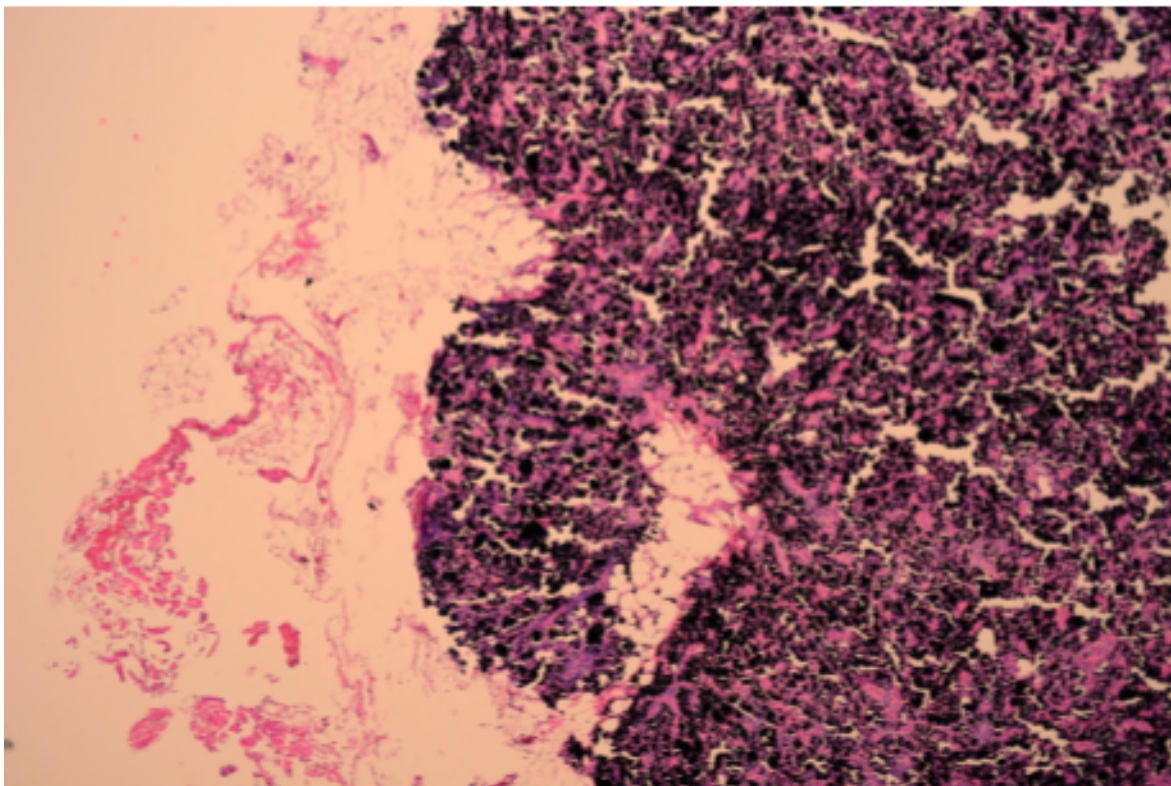
jednom řezu technikou frozen section při obarvení hematoxylinem a eosinem. Druhá polovina byla bez odkladu fixována.

V rámci odečtení definitivní histologie byly z fixovaného preparátu zhotoveny řezy po 2 mm, z nichž byly zhotoveny preparáty obarvené hematoxylinem a eosinem. Preparát označené uzliny je zobrazen na obrázku 6. Pokud toto zpracování neodhalilo nádorovou infiltraci, bylo u označených a sentinelových uzlin doplněno zpracování pomocí tzv. ultrastagingového protokolu.

Ten se sestával z provedení dvou řezů po 150 μm , z nichž byly zhotoveny 4 μm silné preparáty. Takto byl vyšetřen každý parafinový blok ve čtyřech úrovních. První řez byl obarven pomocí hematoxylinu a eosinu a druhý pomocí imunohistochemických technik s protilátkou proti cytokeratinům (AE1 / AE3; ředění 1:50, Dako, Glostrup, Dánsko). Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno pomocí komplexu avidin-biotin (Ventana ES autostainer, Ventana, Medical Systems, Tucson, AZ, Spojené státy americké).

Jako pozitivní (ypN+) byly označeny takové uzliny, ve kterých se našla metastáza karcinomu větší než 2mm.

Obrázek 6. Preparát uzliny označené uhlíkem (děkuji MUDr. Zuzaně Velenskéé)



3.4. Další klinický postup a stratifikace skupiny

Pacientky byly pro účely analýzy rozděleny do dvou skupin. Jako ycN0 skupina byly označeny ty, u kterých ultrazvukové vyšetření axily po dokončení neoadjuvantní chemoterapie nezachytilo žádnou infiltrovanou uzlinu v axile a zároveň intraoperační zhodnocení označené a sentinelové uzliny neprokázalo nádorovou infiltraci. Ostatní pacientky, tzn. ty s perzistujícím postižením axily podle ultrazvuku po dokončení neoadjuvantní chemoterapie, ty, u kterých byly označená nebo sentinelová uzlina intraoperačně pozitivní, nebo ty, u nichž se nepodařilo během operace identifikovat označenou uzlinu - byly označeny jako ycN+.

U pacientek, u nichž byla v definitivní histologii popsána nádorová infiltrace axilárních uzlin, byla doplněna disekce axily ve druhé době.

3.5. Statistické metody

Za účelem popisu dat byly použity standardní metody popisné statistiky. Odhad střední hodnoty byl ve všech případech doplněn směrodatnou odchylkou. Efektivita ultrasonografického vyšetření (restagingu) po dokončení neoadjuvantní chemoterapie byla vyjádřena pomocí sensitivity, specificity, pozitivní prediktivní hodnoty, negativní prediktivní hodnoty, *positive likelihood ratio* a *negative likelihood ratio*. Počítána byla rovněž falešná negativita. Výsledek ultrazvukového vyšetření po dokončení neoadjuvantní chemoterapie s nebo bez započítání výsledku intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny byl uvažován jako proměnná pro analýzu. Jako standardní referenční metoda byl pro tyto výpočty použit výsledek definitivní histologie.

Pro pousození závislosti parametrických veličin byl použit chí kvadrát (χ^2). Pro posouzení závislosti kontinuálních veličin byl použit Kruskal-Wallisův test. Dosažená hladina $p \leq 0,04$ byla stanovena jako limit statistické významnosti.

4. Výsledky

Numerické hodnoty odpovídající stanoveným cílům studie jsou v textu vyznačeny tučně.

Do studie bylo zařazeno celkem 62 pacientek. Popisné veličiny souboru jsou uvedeny v tabulce 3. Průměrný věk pacientky činil 53 let. Nejčastěji zastoupeným histologickým typem byl karcinom NST (invasive carcinoma of No Special Type) oproti lobulárnímu karcinomu (89% vs. 12%). Jiné histologické typy v kohortě zastoupeny nebyly. Patologický stage byl hodnocen po podání neoadjuvantní chemoterapie - ypT. Vztah s klinickým stagem před podáním systémové léčby (cT) nebyl v rámci této studie hodnocen. Nejvíce zastoupeným patologickým stagem bylo ypT1 (40%) následovaným ypT0 (23%). Tyto pacientky dosáhly kompletní patologické remise v prsu - v klasifikaci podle Chevalliera grade I (Chevallier et al.

1993). U pěti procent pacientek byl prokázán pouze residuální DCIS (ypTis) - v klasifikaci dle Chevalliera grade II. Zde je nutno podotknout, že se jednalo o efekt systémové léčby. Pacientky, s duktálním karcinomem in situ v rámci iniciálního klinického stagingu nebyly do studie zařazeny. Průměrný největší rozměr nádoru v rámci klinického stagingu (před podáním systémové léčby) činil 18,5 mm. Nejvíce pacientek mělo nádor grade 3 (52%). Čtyřicet procent pacientek mělo pozitivní estrogenové receptory a 24% progesteronové. Nádory devatenácti procent pacientek byly HER2/neu pozitivní. Průměrná hodnota proliferačního indexu (Ki-67) činila 45%. 53% pacientek v souboru podstoupilo prs šetřící výkon, u zbylých pacientek byla provedena mastektomie. Průměrná délka operace činila 70 minut.

Tabulka 3. Charakteristika zkoumané skupiny pacientek s rozdělením podle výsledku ultrazvukového vyšetření provedeného po podání neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s intraoperačním zhodnocením označené a sentinelové uzliny (ycN)

		Celá skupina	ycN0¹	ycN+²	p³
N		62	17 (27 %)	45 (73 %)	
Věk		52,9 ± 15,2	52,2 ± 15,6	55,2 ± 14,1	0,70
Histotyp	<i>NST</i>	55 (89 %)	16 (94 %)	39 (87 %)	0,41
	<i>lobulární</i>	7 (12 %)	1 (6 %)	6 (14 %)	
Stage (z definitivní histologie)	<i>ypT0</i>	14 (23 %)	5 (29 %)	9 (20 %)	0,23
	<i>ypTis</i>	3 (5 %)	2 (12 %)	1 (2 %)	
	<i>ypT1</i>	25 (40 %)	7 (41 %)	18 (40 %)	
	<i>ypT2</i>	20 (32 %)	3 (18 %)	17 (38 %)	
Průměrná iniciální velikost nádoru [mm]		18,5 ± 13,5	14,6 ± 13,3	19,9 ± 13,4	0,37
Grade	<i>1</i>	5 (8 %)	1 (6 %)	4 (9 %)	0,19
	<i>2</i>	25 (40 %)	10 (59 %)	15 (33 %)	
	<i>3</i>	32 (52 %)	6 (35 %)	26 (58 %)	
ER ⁴⁺		25 (40 %)	7 (41 %)	18 (40 %)	0,93
PR ⁵⁺		15 (24 %)	5 (29 %)	10 (22 %)	0,56
HER2/neu +		12 (19 %)	2 (12 %)	10 (22 %)	0,35
Ki-67 [%]		42,1 ± 29,8	43,2 ± 28,2	38,9 ± 34,8	0,79
Podíl pacientek podstupujících prs šetřící výkon		33 (53 %)	11 (65 %)	22 (49 %)	0,27
Počet pacientek s pozitivní jednou nebo více uzlinami v definitivní histologii		23 (37 %)	2 (12 %)	21 (47 %)	0,01
Počet pacientek s negativní jednou nebo více uzlinami v definitivní histologii		39 (63 %)	15 (88 %)	24 (53 %)	
Kolik pacientek bylo ušetřeno disekce axily			88%	0%	
Průměrná délka operace		68,9 ± 21,1	57,4 ± 12,7	73,2 ± 22,1	0,03
Průměrný počet odstraněných uzlin		10,1 ± 6,4	4,1 ± 3,3	12,8 ± 5,4	< 0,01

¹ pacientky bez postižených uzlin po neoadjuvanci podle ultrazvuku a negativním intraoperačním zhodnocením označené a sentinelové uzliny; ² pacientky s postiženými uzlinami po neoadjuvanci podle ultrazvuku, pacientky s pozitivním intraoperačním zhodnocením označené nebo sentinelové uzliny nebo pacientky, u kterých nebyla označená uzlina intraoperačně nalezena; ³ X² a Kruskal-Wallisův test; ⁴ estrogenový receptor; ⁵ progesteronový receptor

4.1. Ultrazvukové vyšetření a frozen section

Kompletní zobrazovací remise podle ultrazvukového vyšetření po dokončení neoadjuvantní chemoterapie dosáhlo 27 pacientek (44%). Tyto pacientky byly indikovány k intraoperační exstirpaci a zhodnocení označené a sentinelové uzliny. U zbylých třiceti pěti pacientek došlo v axile k persistenci nálezu (částečná odpověď, stabilizace onemocnění či progresse). Ty podstoupily disekci axily.

Označené uzlina nebyla během operace nalezena u pěti pacientek z dvaceti sedmi - **úspěšnost nalezení označené uzliny činila 81%**. U pěti pacientek byla během operace zhodnocena označená nebo sentinelová uzlina jako pozitivní. U dalších dvou pacientek byla nalezena nádorová infiltrace v lymfatické uzlině (jedné či více) v definitivní histologii. Všech těchto dvanáct (5x nenalezena označená uzlina, 5x intraoperačně pozitivní a 2x pozitivní v definitivní histologii) pacientek podstoupilo disekci axily. Sentinelová uzlina byla identifikována ve 100% případů.

V dvaceti dvou případech byly úspěšně identifikovány jak označená tak sentinelová uzlina. **U dvanácti pacientek (55%) byly tyto lymfatické uzliny totožné.**

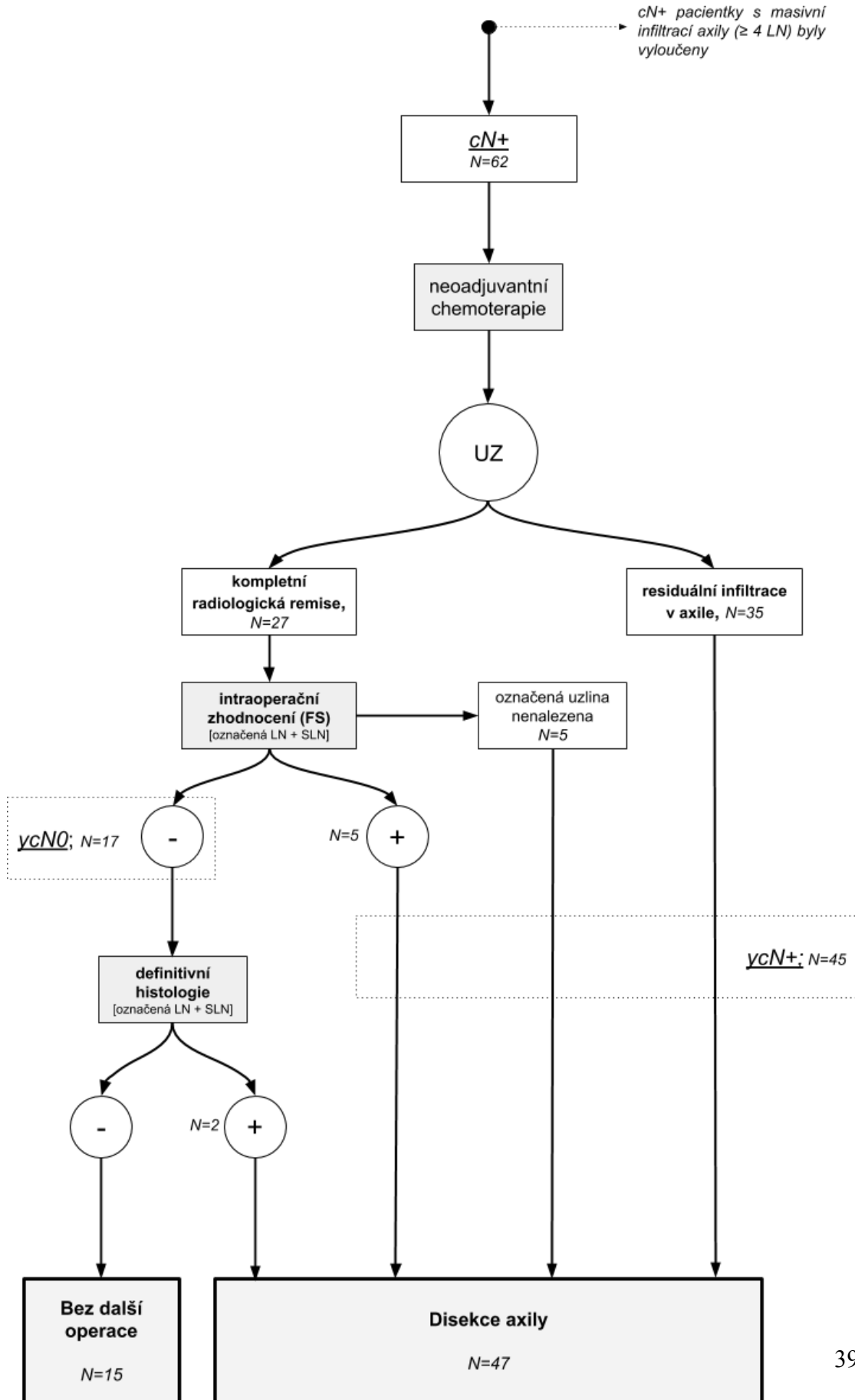
Celkem byla disekce axily provedena u čtyřiceti sedmi pacientek (76%), zatímco **15 pacientek (24%) podstoupilo pouze selektivní exstirpaci označené a sentinelové uzliny**. Průběh studie je patrný na obrázku 7.

4.2. Úspěšnost terapeutického postupu

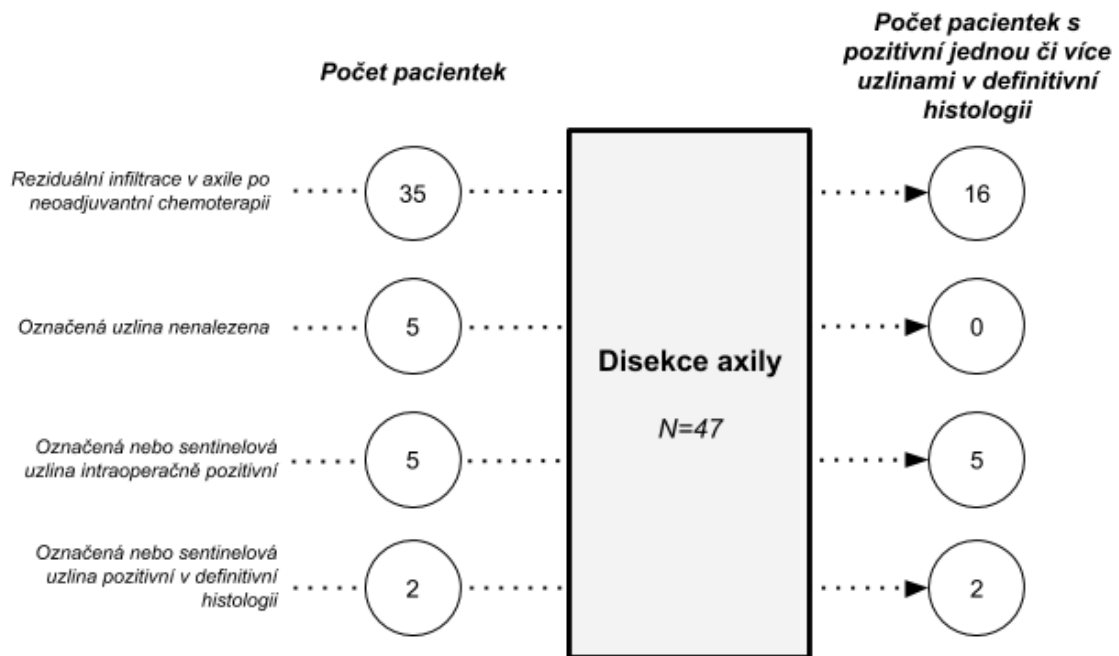
Ze čtyřiceti sedmi pacientek, které podstoupily disekci axily, mělo 23 (49%) alespoň jednu pozitivní uzlinu v preparátu z definitivní histologie (Obrázek 8). Z třiceti pěti pacientek, které byly přímo indikovány k provedení disekce axily na základě perzistence onemocnění po dokončení systémové léčby v axile, byla nalezena alespoň jedna infiltrovaná uzlina v šestnácti případech (46%). **Senzitivita a specifita ultrazvukového zhodnocení axily po dokončení neoadjuvantní chemoterapie činila 70% a 51%. Senzitivita se zvýšila s implementací intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny na 91%. Specifita však klesla na 38%.**

Tento pokles byl způsoben započítáním případů (celkem 5), kdy nebyla intraoperačně nalezena označená uzlina. U žádné z těchto pěti pacientek nebyla v definitivní histologii nalezena infiltrace lymfatických uzlin. Popisované statistické veličiny jsou shrnuty v tabulce 4. Falešná pozitivita ultrazvukového vyšetření činila 49%.

Obrázek 7. Průběh studie



Obrázek 8. Analýza pacientek, které podstoupily disekci axily



4.4. Srovnání ycN0 a ycN+ skupin

Skupiny ycN0 a ycN+ byly, co se týče popisných parametrů (věk pacientky, četnost histologických typů a dalších charakteristik nádoru) vyvážené (Tabulka 3).

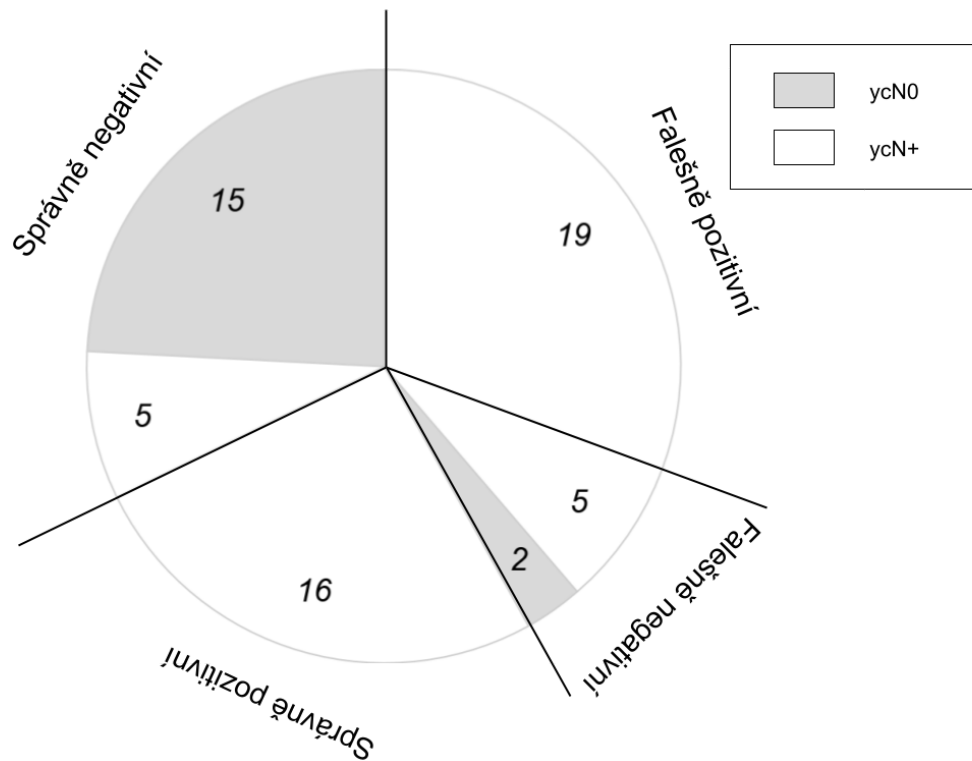
Průměrný počet extirpovaných lymfatických uzlin činil v celé kohortě 10,1. Ve skupině ycN0 (včetně dvou pacientek, u kterých byla doplněna disekce axily ve druhé době na základě výsledku definitivní histologie), byla tato hodnota (4,1) signifikantně nižší než ve skupině ycN+ (12,8; $p < 0,01$). Operační čas byl ve skupině ycN0 (57 minut) signifikantně kratší než ve skupině ycN+ (73 minut; $p=0,03$).

Pacientky ve skupině ycN0 měly signifikantně méně lymfatických uzlin s nádorovou infiltrací v definitivní histologii než ty ve skupině ycN+ (12% vs 47%, $p=0,01$). Zde je nutné podotknout, že u většiny (88%) nebyla provedena disekce axily. Tato limitace je podrobněji rozvedena v diskusi.

Tabulka 4. Efektivita ultrazvukového vyšetření axilárních uzlin po podání neoadjuvantní chemoterapie s nebo bez započítání intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny. Jako standardní referenční metoda je brána definitivní histologie

	Pouze ultrazvuk	Ultrazvuk kombinovaný s intraoperačním zhodnocením označené a sentinelové uzliny
Senzitivita	70%	91%
Specifita	51%	38%
Pozitivní prediktivní hodnota	46%	47%
Negativní prediktivní hodnota	74%	88%
<i>Positive likelihood ratio</i>	1,43	1,48
<i>Negative likelihood ratio</i>	0,59	0,23

Obrázek 9. Zhodnocení efektivity ultrazukového vyšetření axily po dokončení neoadjuvantní chemoterapie



Poznámka:

(stav před operací)

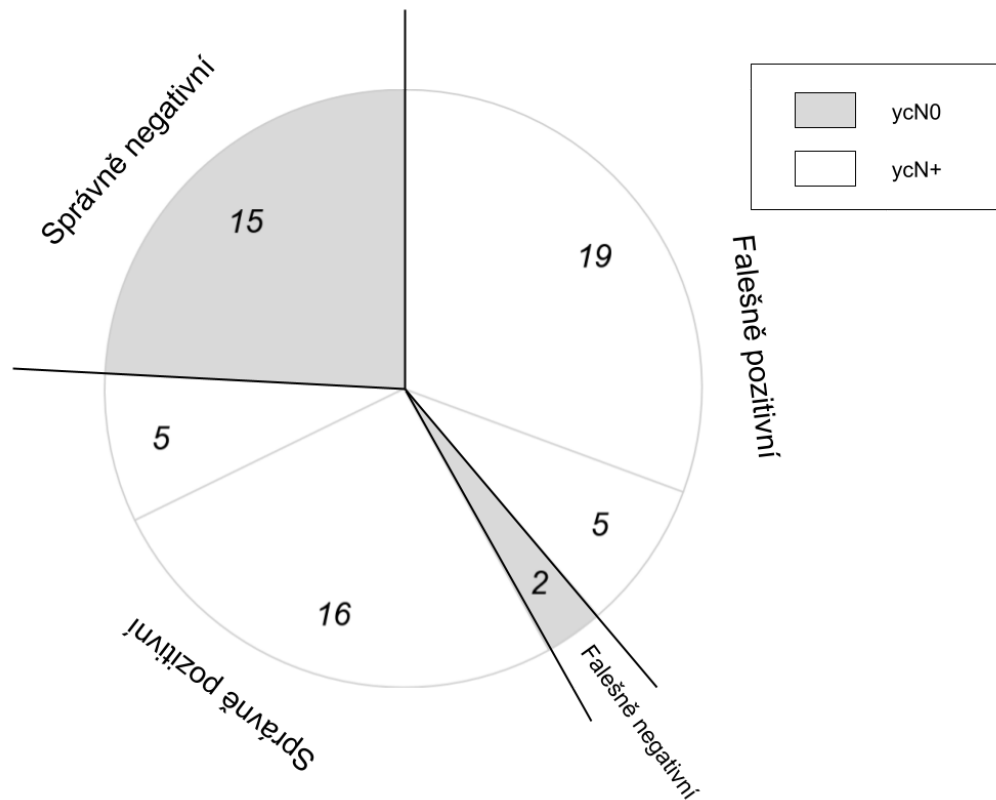
Správně negativní: pacientky, u kterých nebylo nalezeno reziduální postižení v axile v definitivní histologii (ypN0) a které byly jako negativní identifikovány pomocí UZ;

Správně pozitivní: pacientky s infiltrovanými axilárními uzlinami v definitivní histologii, které byly identifikovány pomocí UZ

Falešně negativní: pacientky, u kterých bylo postižení axilárních uzlin prokázáno v definitivní histologii a axilární UZ nádorovou infiltraci neodhalil;

Falešně pozitivní: pacientky bez infiltrace axilárních uzlin v axile podle definitivní histologie, které byly označeny jako pozitivní podle UZ

Obrázek 10. Zhodnocení efektivity ultrazvukového vyšetření axily po dokončení neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s intraoperačním vyšetřením označených a sentinelových uzlin



Poznámka:

Správně negativní: pacientky, u kterých nebylo nalezeno reziduální postižení v axile v definitivní histologii (ypN0) a které byly jako negativní identifikovány pomocí UZ a intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny

Správně pozitivní: pacientky s infiltrovanými axilárními uzlinami v definitivní histologii, které byly identifikovány pomocí UZ nebo pomocí intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny;

Falešně negativní: pacientky, u kterých bylo postižení axilárních uzlin prokázáno až v definitivní histologii a musely být operovány znovu - tzn. axilární UZ nádorovou infiltrací neodhalil a intraoperační zhodnocení označení a sentinelové uzliny bylo negativní;

Falešně pozitivní: pacientky bez infiltrace axilárních uzlin v axile podle definitivní histologie, které byly označeny jako pozitivní podle UZ, nebo u kterých nebyla intraoperačně identifikována označená uzlina

5. Diskuze

V prezentované studii hodnotící výsledky šedesáti dvou pacientek s karcinomem prsu a infiltrovanými axilárními lymfatickými uzlinami, které podstoupily neoadjuvantní systémovou léčbu, jsme prokázali, že téměř jedna čtvrtina (24%) pacientek byla ušetřena disekce axily pomocí léčebného postupu kombinujícího ultrazvukové vyšetření a perioperační zhodnocení označené a sentinelové uzliny. Senzitivita

ultrazvukového vyšetření axily po dokončení neoadjuvantní chemoterapie (restagingu) byla výrazně zvýšena vyšetřením označené a sentinelové uzliny (ze 70% na 91%). Naproti tomu v rámci stejného postupu došlo ke snížení specificity (z 51% na 38%) zejména díky vysoké falešné pozitivitě axilárního ultrazvuku (49%), ke které byly přičteny případy, kdy nebyla nalezena označená uzliny (5, detection rate=81%). Tyto skutečnosti přispěly k nízkému podílu pacientek, které byly ušetřeny provedení disekce axily (24%).

5.1. Radikalita operací v axile

Až do nedávné doby představovala prokázaná infiltrace axilárních uzlin jasnou indikací k provedení disekce axily u všech pacientek bez ohledu na podanou systémovou neoadjuvantní léčbu a její efekt. Tímto způsobem bylo postupováno i v případech, kdy bylo dosaženo kompletní zobrazovací remise v axile (cN+ → ycN0). V poslední době však byla teze o nutnosti kompletního stagingového výkonu v axile řadou studií zpochybněna.

První krok představovalo upuštění od provádění disekce axily u pacientek bez klinického postižených uzlin a její nahrazení exstirpační sentinelové uzliny. Falešná negativita tohoto postup se pohybuje mezi pěti a deseti procenty (Veronesi et al. 1998). To znamená, že až 10% pacientek s infiltrací jiné než sentinelové uzliny je “přehlédnuto” - uzlina s metastázou je ponechána in situ. Tento fakt neměl vliv ani na celkové přežití ani na přežití bez recidivy ve studii, která prospektivně a randomizovaně sledovala 95 měsíců 5611 žen (Krag et al. 2010).

Podobné výsledky přinesla studie Z0011 (Giuliano et al. 2010) - 891 pacientek s prokázanou infiltrací jedné nebo dvou sentinelových uzlin bylo randomizováno k disekci axily nebo žádné další operaci v axile. Tři a více postižených uzlin mělo 21% pacientek v rameni, kde byla provedena disekce axily. Vzhledem k vyváženosti skupin je možné předpokládat podobné číslo i v rameni druhém. Přesto se míra recidiv mezi rameny nelišila.

I přes výše uvedené studie je při hledání možností snížení radikality operací v axile stále primárním cílem minimalizace pravděpodobnosti ponechání residuální nádorové tkáně v axile. K tomuto účelu jsou klíčové dvě statistické veličiny: 1) míra falešné negativity (false negative rate, FNR) a 2) negativní prediktivní hodnota. Falešná negativita udává jaká část z pozitivních uzlin v axile zůstane - tedy, jak se můžeme spolehnout na pozitivní výsledek. Negativní prediktivní hodnota vyjadřuje podíl správně negativních případů mezi všemi pacientkami s negativním testem (ultrazvukem či histologickým vyšetřením uzliny).

Ve studii Caudle et al. (Caudle et al. 2016) byla u 85 pacientek provedena cílená disekce axily (targeted axillary dissection, TAD), kdy byla exstirpována označená uzlina zároveň se sentinelovou a následně byla doplněna disekce axily. Falešná negativita metody činila 2% a negativní prediktivní hodnota byla 98%. Holandský protokol MARI (Marking Axillary lymph nodes with Radioactive Iodine) se sestává z exstirpace uzliny označené radioaktivním zrnem bez exstirpace sentinelové uzliny. Falešná negativita testovaná na stu pacientek činila 7%. Tyto hodnoty jsou srovnatelné s falešnou negativitou biopsie sentinelové uzliny u pacientek infiltrovaných uzlin v klinickém stagingu.

5.2. Parametry nového klinického postupu

Na základě těchto výsledků jsme v roce 2018 zavedli do praxe postup cílené disekce axily. Hlavním cílem tohoto nového managementu je identifikace pacientek, které po podání neoadjuvantní systémové léčby dosáhly kompletní patologické remise. Za tímto účelem jsou do léčebného postupu zavedeny dva kroky: (1) každá pacientka podstoupí po neoadjuvanci axilární ultrazvuk a ty, u kterých je popsána kompletní zobrazovací remise, jsou (2) indikovány k intraoperačnímu zhodnocení sentinelové uzliny a uzlina, která byla označena v rámci klinického stagingu. Podle společného výsledku těchto dvou metod byly pro účely analýzy této studie zkoumané pacientky rozděleny do dvou skupin - ycN0 a ycN+. Pokud je v rámci operace či v definitivní

histologii nalezena uzlina s nádorovou infiltrací, je doplněna disekce axily (okamžitě či v druhé době).

Při zavádění nového postupu bylo nutné stanovit, u kterých pacientek bude použit. Ve fázi klinického stagingu není možné s jistotou vědět, jaký efekt bude mít neoadjuvantní systémové léčba na postižení v axile. Proto bylo nutné přijmout fakt, že část pacientek bude indikována k disekci axily bez exstirpace té označené, a dyskomfort spojený s aplikací značící látky do uzliny podstoupí zbytečně. Pro minimalizaci výskytu tohoto nežádoucího scénáře byla arbitrárně stanovena hranice tří postižených uzlin podle ultrazvuku. Určujícím při tom byl závěr studie popisující cílenou disekci axily (Caudle et al. 2016), kdy při třech a méně postižených uzlinách byly signifikantně sentinelová a označená uzlina signifikantně totožné. Shoda sentinelové a označené uzliny dává největší předpoklad k jejich bezproblémovému nalezení. Čtyři a více suspektní uzliny podle axilárního ultrazvuku signifikantně snižují šanci na nalezení sentinelové uzliny (Kim et al. 2018).

5.3. Ultrazukové vyšetření po dokončení neoadjuvantní chemoterapie

Podle současné verze NCCN směrnic je u pacientek s infiltrací axilárních lymfatických uzlin, u kterých je předpoklad, že mohou dosáhnout kompletní remise v axile, doporučeno podání systémové neoadjuvantní léčby (Gradishar et al. 2020). Kompletní remise po dokončení neoadjuvantní chemoterapie byla identifikována jako významný příznivý prognostický parametr. Léčba by proto měla být nastavena tak, aby bylo tohoto cíle s co největší pravděpodobností dosaženo (Von Minckwitz et al. 2012; Hayashi et al. 2018). Bylo prokázáno, že po podání neoadjuvantní chemoterapie dochází ke kompletní remisi v axile minimálně u dvaceti procent pacientek (Fisher et al. 1997; Kuerer et al. 1999; Kuehn et al. 2013). Tento podíl se v jednotlivých publikacích významně liší a závisí na vlastnostech nádoru a režimu systémové léčby. Se zavedením cílených terapií však postupně narůstá.

Ultrazukové vyšetření po dokončení neoadjuvantní chemoterapie dosáhlo v naší studii sensitivity 70%. Residuální nádorová infiltrace uzlin byla popsána u třiceti pěti

pacientek. U devatenácti z nich však v preparátu z disekce axily žádná nádorová infiltrace nalezena nebyla. Takto vysoký podíl falešně pozitivních pacientek zapříčinil nízkou specifitu ultrazvukového vyšetření (51%). V práci zkoumající možnosti zobrazovacích metod (ultrazvuku, magnetické rezonance a PET/CT) na souboru 169 cN+ pacientek po podání neoadjuvantní chemoterapie bylo dosaženo sensitivity 70% pro ultrazvuk, 61% pro magnetickou rezonanci a 63% pro PET/CT (Hieken et al. 2013). Specifita ultrazvuku činila 58%. V opakované analýze výsledků studie Z1071 zaměřené na zhodnocení efektivity ultrazvukového restagingu po dokončení neoadjuvantní chemoterapie bylo dosaženo sensitivity 41% a specifity 83% (Boughey et al. 2015). Z těchto hodnot je patrné, že parametry našeho ultrazvukového vyšetření po podání neoadjuvantní chemoterapie se v zásadě shodují s pracemi zahraničních autorů.

Při posuzování sensitivity vyšetření a identifikace správně negativních pacientek (Obrázky 9 a 10) je třeba zdůraznit, že u patnácti z nich nebyla provedena disekce axily. Není se proto u nich možné zcela jednoznačně vyjádřit k postižení axily. Na druhou stranu při v literatuře popsané vysoké negativní prediktivní hodnotě cílené disekce axily (až 98% (Caudle et al. 2016)) by v našem souboru v podmnožině patnácti pacientek, u kterých disekce axily nebyla provedena, neměla být ani jedna pacientka s ponechanou metastázou v axilární uzlině.

5.4. Kombinace ultrazvuku s intraoperačním zhodnocením uzlin

Sentinelová uzlina, k jejíž identifikaci byl použit pouze radioaktivní koloid, byla nalezena ve 100% případů. Jedná se o vynikající výsledek této metody v porovnání s literaturou, kde se úspěšnost detekce sentinelové uzliny pohybuje při použití jedné metody (single tracer) okolo osmdesáti až devadesáti procent (Krag et al. 1993). Označená uzlina nebyla nalezena v pěti případech. U těchto pacientek byla operace rozšířena o disekci axily. V preparátu z disekce axily nebyla u žádné z těchto pěti pacientek popsána infiltrace axilárních uzlin, a proto byly v prezentované studii připojeny k falešně pozitivní skupině (Obrázky 9 a 10). Z tohoto důvodu klesla

specifita léčebného postupu obsahujícího ultrazvukové vyšetření a intraoperační zhodnocení sentinelové a označené uzliny z 51% na 38%.

Úspěšnost nalezení označené uzliny (detection rate) 81% vypočítaná z našich dat nedosahuje hodnot publikovaných v literatuře. V pracích hodnotících uhlíkové značením je dosahováno detection rate 96% (Choy et al. 2015), 99% (Patel et al. 2019) či 95% (Natsiopoulos et al. 2019).

Vyšetření označené a sentinelové uzliny provedené během operace odhalilo v pěti případech infiltraci uzliny nádorovým procesem. Tímto krokem byla redukována falešně negativní skupina a zvýšena senzitivita terapeutického postupu ze sedmdesáti na 91%

Senzitivita vyšetření sentinelové a uhlíkem označené uzliny byla zkoumána v studii korejských autorů (Kim et al. 2018). Do studie bylo zahrnuto 45 pacientek s postižením axilárních uzlin v rámci iniciálního klinického stagingu. Ultrazvukově suspektní uzliny byly na rozdíl od naší práce označeny uhlíkem až po podání neoadjuvantní chemoterapie. Sentinelová a označená uzliny byly shodné v 57% případů, to odpovídá našemu pozorování (55%). Senzitivita vyšetření sentinelové a označené uzliny činila 78%. Sentinelové a označené uzliny byly během operace histopatologicky zhodnoceny a v případě negativního výsledku nebyla dokončena disekce axily. Tato práce z roku 2018 dokumentuje celosvětový trend provádění cílené disekce axily u selektované skupiny pacientek s iniciální přítomností infiltrovaných uzlin v axile, které příznivě zareagovaly na neoadjuvantní chemoterapii. Je zde patrná odchylka od paradigmatu, podle kterého musí být u všech cN+ pacientek vždy doplněna disekce axily.

Rovněž v našem souboru nebyla u pacientek ve skupině ycN0 a s negativním výsledkem definitivní histologie (ypN0) provedena disekce axily. Proto není možné určit specifickou efektivitu (senzitivitu, specificitu atd.) vyšetření označených a sentinelových uzlin. Je nutné spolehnout se na data z výše uvedených prací.

5.5. Limitace studie

Hlavní kontroverzí předložené studie, jež byla diskutována se zahraničními recenzenty přiložené publikace, je fakt, že iniciální postižení uzliny nebylo biopticky verifikováno. Vysoký počet falešně pozitivních případů a z toho plynoucí nízká specifita metody může být zpochybněna tvrzením, že uzliny nebyly ve skutečnosti infiltrovány, a jako pozitivní byly označeny pouze díky nadhodnocení ultrazvukového vyšetření.

Biopsie ze suspektní uzliny není v našem centru rutinně prováděna z důvodů nebezpečí falešně negativního výsledku. Takovou situaci může způsobit například odběr z jiné části uzliny, než je ta infiltrovaná. Zařazení pacientky s infiltrovanou uzlinou do cN0 skupiny vede k chybnému klinickému managementu (undertreatment) a z toho plynoucímu poškození pacientky.

Další limitací je fakt, že studie byla provedena pouze v jednom centru, a výsledky mohou být ovlivněny lokálními zvyklostmi. Presentovaná práce byla navržena jako zhodnocení pilotní fáze zavedení metody v jednom centru. K validaci výsledků a zejména k posouzení onkologické bezpečnosti neprovedení disekce axily je potřeba realizace multicentrické prospektivní studie (viz níže).

6. Závěry

Presentovaná metoda kombinace ultrazvukového vyšetření po dokončení neoadjuvantní chemoterapie a peroperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny představuje efektivní metodu použitelnou k identifikaci pacientek s iniciálně infiltrovanými axilárními lymfatickými uzlinami, které dosáhly v axile kompletní remise. U těchto pacientek není nutné provádět disekci axily při zachované

onkologické bezpečnosti léčby a mohou být takto ušetřeny komplikací spojených s provedením disekce axily. Tímto byla potvrzena stanovená hypotéza (viz bod 2.1.).

Následuje zhodnocení jednotlivých cílů studie (pro jejich definici viz kapitulu 2.2.).

1. V našem souboru byla označená uzlina nalezena v 81% případů. Toto číslo je nižší než v publikacích zkoumajících toto téma, kde se detection rate pohybuje nad devadesáti procenty. Prostředkem ke zlepšení tohoto parametru by mohlo být zavedení jiné metody značení uzlin, jako je například radioaktivní či feromagnetické zrno. Tyto techniky však zatím narážejí na finanční a administrativní překážky.
2. Ultrazvukové vyšetření axily po podání neoadjuvantní systémové léčby dosáhlo 70% senzitivity a 51% specificity. Tyto hodnoty jsou v souladu se zahraniční literaturou.
3. Intraoperační vyšetření označených a sentinelových uzlin zvýšilo senzitivitu na 91%, ale specifita klesla na 38%. Tento pokles souvisí se suboptimální úspěšností nalezení označené uzliny.
4. Disekce axily bylo v analyzované skupině ušetřeno 24% pacientek, což je méně než jsme očekávali. Jako hlavní faktor snižující tento podíl jsme identifikovali nadhodnocení uzlinového postižení při ultrazvukovém vyšetření po dokončení neoadjuvantní systémové léčby (restagingu).
5. Sentinelová a označená uzlina byly shodné v 55% případů. Toto číslo je ve shodě se zahraniční literaturou (Kim et al. 2018).
6. U více než poloviny pacientek (51%), u nichž byla provedena disekce axily nebyla popsána nádorová infiltrace v definitivní histologii. Takto vysoké číslo je způsobeno zejména falešnou pozitivitou ultrazvukového vyšetření po dokončení neoadjuvantní systémové léčby.

Z literatury je patrné, že kombinace vyšetření označené a sentinelové uzliny vykazuje samo o sobě příznivou falešnou negativitu a negativní prediktivní hodnotu. Tyto hodnoty umožňují u selektované kohorty nahradit disekci axily selektivní exstirpací zmíněných uzlin. Na druhou stranu, upuštění od disekce axily znemožňuje stanovení

falešné negativity samotného vyšetření sentinelových a označených uzlin. Data sloužící jako opora k implementaci této metody do praxe jsou v současnosti založena pouze na adaptaci statistických veličin získaných z literatury. Je třeba zdůraznit, že podobné důkazy rozhodně nemohou být označeny jako “level A evidence”. Takovým důkazem může být pouze prospektivní studie.

6.1. Prospektivní studie AXSANA

Na základě publikace našich dat byla studijnímu týmu nabídnuta účast v mezinárodní multicentrické studii AXSANA. Studii organizuje prof. Thorsten Kühn (Klinikum Esslingen, Esslingen, Německo) - autor studie SENTINA (Kuehn et al. 2013). Jedná se o prospektivní observační studii, do které jsou zařazovány pacientky s infiltrovanými axilárními lymfatickými uzlinami indikované k neoadjuvantní chemoterapii a následné operaci v axile. V současnosti je u této kohorty (nebo její selektované části) cílená disekce axily v určitých modifikacích prováděna jako standardní postup ve většině velkých evropských center. Případná randomizace pacientek proti možnosti disekce axily je proto krajně problematická. Výběr typu operace v konkrétní klinické situaci je plně v rukou místního zkoušejícího a závisí na zvyklostech pracoviště.

Primárními cíly studie jsou:

- Zhodnocení pětiletého invasive disease-free survival (iDFS) ve skupině pacientek, s kompletní remisí v axile po neoadjuvantní chemoterapii (cN+ → ycN0), které podstoupily rozdílné operační zákroky v axile
- Zhodnocení tříleté míry recidiv - recurrence rate v téže skupině
- Zhodnocení kvality života u pacientek, které podstoupily rozdílné operační zákroky v axile

Studie AXSANA je navržena tak, aby přinesla silné důkazy o onkologické bezpečnosti postupů rozebraných v prezentované práci. Zapojení se do této studie představuje přirozené vyústění našeho výzkumu.

7. Literatura

1. Beral V., Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419–27.
2. Bonadonna G. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. 1976 Feb 19;294(8):405–10.
3. Boughey J.C. et al. Axillary Ultrasound After Neoadjuvant Chemotherapy and Its Impact on Sentinel Lymph Node Surgery: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3386–93.
4. Boughey J.C. 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). *Annals of surgery*. 2016. 263.4: 802.
5. Boughey J.C., Chiba A. Marking Axillary Lymph Nodes with Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging after Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients: The MARI Procedure . *Breast Diseases*. 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breastdis.2015.10.006>
6. Boughey J.C. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455–61.
7. Broët P. et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 Nov;58(2):151–6.
8. Cardoso F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1674.
9. Caudle A.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 [Internet]*. 2016; Available from:

<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094>

10. Caughran J. et al. The Effect of the 2009 USPSTF breast cancer screening recommendations on breast cancer in Michigan: A longitudinal study. *Breast J.* 2018 Sep;24(5):730–7.
11. Chevallier B. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993 Jun;16(3):223–8.
12. Choy N. et al. Initial Results with Preoperative Tattooing of Biopsied Axillary Lymph Nodes and Correlation to Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. *Annals of surgical oncology.* 2015. 22.2: 377-382.
13. Dostalek L. et al. Is it possible to abandon sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with negative axillary ultrasound in the post-Z0011 era? A retrospective analysis. *Breast J.* 2020 Sep;26(9):1860–1.
14. Dušek L. et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita,[2005],[cit 2013-3-16] Available at WWW: <http://www.svod.cz>. 2007;7.
15. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1389–99.
16. Fisher B. 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 [Internet]. Vol. 15, *Journal of Clinical Oncology.* 1997. p. 2483–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.1997.15.7.2483>
17. Fisher B. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Aug;16(8):2672–85.
18. Fu J-F. et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Sep 11;9(9):e105316.
19. Gage M. et al. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg Oncol.* 2012 Apr 1;105(5):444–51.
20. Giuliano A.E. 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.

21. Giuliano A.E. et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg.* 2010;252:426–33.
22. Gradishar W.J. et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Apr;18(4):452–78.
23. Hayashi N. et al. The Prognostic Effect of Changes in Tumor Stage and Nodal Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Each Primary Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer.* 2018 Apr;18(2):e219–29.
24. Hieken T.J. et al. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(10):3199–204.
25. Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606–16.
26. Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):1009–19.
27. Hwang R.F. et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003 Apr;10(3):248–54.
28. Jung J. et al. Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. *ANZ J Surg.* 2010 Apr;80(4):271–5.
29. Kern K.A. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg.* 2002 Oct;195(4):467–75.
30. Key T.J. et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 2011 Aug 1;105(5):709–22.
31. Kim W.H. et al. Ultrasound-Guided Restaging and Localization of Axillary Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Guidance of Axillary Surgery in Breast Cancer Patients: Experience with Activated Charcoal. *Ann Surg Oncol.* 2018 Feb;25(2):494–500.

32. Kong X. et al. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2084–90.
33. Krag D.N. 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 Oct;11(10):927–33.
34. Krag D.N. et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993 Dec;2(6):335–9; discussion 340.
35. Kuehn T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
36. Kuehn T. et al. Long-Term Morbidity Following Axillary Dissection in Breast Cancer Patients – Clinical Assessment, Significance for Life Quality and the Impact of Demographic, Oncologic and Therapeutic Factors [Internet]. Vol. 64, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000. p. 275–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1023/a:1026564723698>
37. Kuerer H.M. et al. Incidence and Impact of Documented Eradication of Breast Cancer Axillary Lymph Node Metastases Before Surgery in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy [Internet]. Vol. 230, *Annals of Surgery*. 1999. p. 72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199907000-00011>
38. Manson J.E. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353–68.
39. Mok C.W. et al. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS Open*. 2019 Aug;3(4):445–52.
40. Mørch L.S. et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2228–39.
41. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 15;61(8):2371–8, 2385.
42. National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. *Understanding Breast Changes: A Health Guide for Women*. Createspace

Independent Pub; 2012.

43. Natsiopoulos I. et al. Axillary lymph node tattooing and targeted axillary dissection in breast cancer patients who presented as cN+ before neoadjuvant chemotherapy and became Clin Breast Cancer [Internet]. 2019; Available from:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820918308450?casa_token=HcjMnfdjqM0AAAAA:10NUA5asR0Vv7AEBrZKghTv3l3etiz2fU1ONkPY_4ww6ztHqA0GI7JrvtA4s4D3b8Tv61krjqg
44. Patel R. et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug;26(8):2452–8.
45. Stachs A. et al. Assessment of Ultrasound Features Predicting Axillary Nodal Metastasis in Breast Cancer: The Impact of Cortical Thickness. *Ultrasound Int Open*. 2015 Jul;1(1):E19–24.
46. Straver M.E. et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *British journal of surgery*. 2010. 97.8: 1226-1231.
47. Untch M. et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69–GeparSepto. *J Clin Orthod*. 2019 Sep 1;37(25):2226–34.
48. Van J.A. et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. Impact of age, tumor characteristics, and treatment on local control and disease outcome in early stage breast cancer. 2001;33.
49. Van Zee K.J. 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 Dec;10(10):1140–51.
50. Veronesi U. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
51. Veronesi U. et al. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1990 Apr;16(2):127–33.
52. Veronesi U. et al. Sentinel-Node Biopsy to Avoid Axillary Dissection in Breast Cancer with

Clinically Negative Lymph-Nodes. *Breast J.* 1998 Jan;4(1):63–63.

53. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer.* 1987 Feb 15;59(4):682–7.
54. Veronesi U. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):595–600.
55. von Minckwitz G. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796–804.
56. Vyzula R, et al. *Modrá kniha České onkologické společnosti, Masarykův onkologický ústav, Brno, 2017.*
57. Weiser M.R. et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol.* 2001 Mar;8(2):145–9.
58. Wen H.Y, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* 2018 Mar;11(1):123–45.
59. Wöckel A., Kreienberg R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Der Gynäkologe.* 2018. 51.7: 510-513.
60. Xing Y. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *BJS.* 2006;93(5):539–46.

Přílohy

Přehledová publikace s tématem dizertace

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 exstirpovány. **Závěr:** V uvedených studiích bylo prokázáno, že je možné i při průkazu nádorového postižení SLN (v případě negativy 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.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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 zasílané 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 provázena 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 metodiky 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 nehmátnými axilárními uzlinami a potvrzenou infiltrací SLN. Vyžadováno bylo

provedení lumpektomie bez dosahu tumoru do okraje preparátu a následná radioterapie 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 prokázaná nádorová infiltrace v SLN, u 681 pacientek indikována radioterapie a u 744 byla provedena AD. Primárním cílem bylo sledování axilárních recidiv v 5letém období. Četnost těchto recidiv činila 1,19 % v rameni s radioterapií 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 radioterapie 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 infiltraci uzliny byla vyžadována biopsická verifikace. Zároveň všechny pacientky podstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Při operaci byly identifikovány a exstirpovány jako SLN ty, které byly nalezeny 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 možnosti označení uzliny v axile drátkem. Použit byl konkrétně 20cm GHATAS 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 exenterace axily biopsii 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 biopticky 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 extirpovány 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 objektivně 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 prodělaly 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 nálezu 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 – bližší 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 vykázaly 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 extirpovány i biopticky verifikované tumorem infiltrované uzliny, které byly před podáním neoadjuvantní chemoterapie označeny (např. klipem). Falešná negativita 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 rozebrány níže.

Cílená extirpace 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].

Biopované 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 rozebrány 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 γ zářičem, což přináší výhodu možnosti užití γ 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: 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 biopována.

1. Možnost zavedení zrna mimo uzlinu, což znemožnilo následnou exstirpaci uzliny. Zde byly kladeny určité nároky na šikovnost a erudici pracovníka, který zrna aplikoval.
2. 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 záhytu 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 neoadjuvantní 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 biopticky 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

1. 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.
2. Rauh C, Matthias W. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik 2013; Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [online]. Available from: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymphnode 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.
 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Vrtelová 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymphnode 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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/s10434011-1910-1.
 28. 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.

Selective Extirpation of Tattooed Lymph Node in Combination with Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Node-Positive Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Systemic Therapy

Lukas Dostalek Andrej Cerny Petra Saskova David Pavlista

Gynecologic Oncology Center, Department of Obstetrics and Gynecology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

Keywords

Breast cancer · Axilla · Carbon · Neoadjuvant chemotherapy · Sentinel lymph node

Abstract

Introduction: Axillary dissection has little diagnostic and therapeutic benefit in node-positive breast cancer patients in whom axillary disease has been completely eradicated after neoadjuvant chemotherapy (ypN0). We sought to assess the efficacy of an algorithm used for the identification of the ypN0 patient consisting of intraoperative evaluation of sentinel and tattooed (initially positive) lymph nodes. **Methods:** Included were T1 and T2 breast cancer patients with 1–3 positive axillary lymph nodes marked with carbon who were referred for neoadjuvant chemotherapy followed by a surgery. Axillary dissection was performed only in the patients with residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy on ultrasound or with metastases described in the sentinel or tattooed lymph nodes either intraoperatively or in the final histology. **Results:** Out of 62 initially included node-positive patients, 15 (24%) were spared axillary dissection. The detection rate of tattooed lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy was 81%. The ypN0 patients were identified with 91% sensitivity and 38% specificity using ultrasound and intraoperative assessment of both sentinel and tattooed lymph node according to the final histology. **Discussion/Conclusion:** Lymph node marking with carbon dye is a useful and cost-effective method, which can be successfully implemented in order to reduce the number of patients undergoing

axillary dissection. Low specificity of the presented algorithm was caused mostly by the overestimation of residual axillary disease on ultrasound. © 2021 The Author(s)

Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Traditionally, node-positive breast cancer patients have undergone neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by complete axillary staging – axillary dissection (AD), a procedure with considerable morbidities, such as chronic pain, decreased range of motion, and lymphedema [1]. Since a substantial proportion of the patients who present with a node-positive disease achieve complete eradication of the disease in the axilla after systemic treatment (ypN0), the question arises if it is still necessary to perform AD in all patients. Complete axillary staging reveals no further information in the ypN0 patients, and its therapeutic significance remains controversial. Yet, clinical identification of ypN0 patients appears to be an issue.

Unlike with clinically node-negative disease, AD cannot be simply replaced by sentinel lymph node biopsy (SLNB) in node-positive patients after NACT due to its high false-negative rate [2, 3]. However, several methods have been described that may help reduce the false-negative rate to an acceptable level. One such method is marking the positive lymph node (LN) before administering

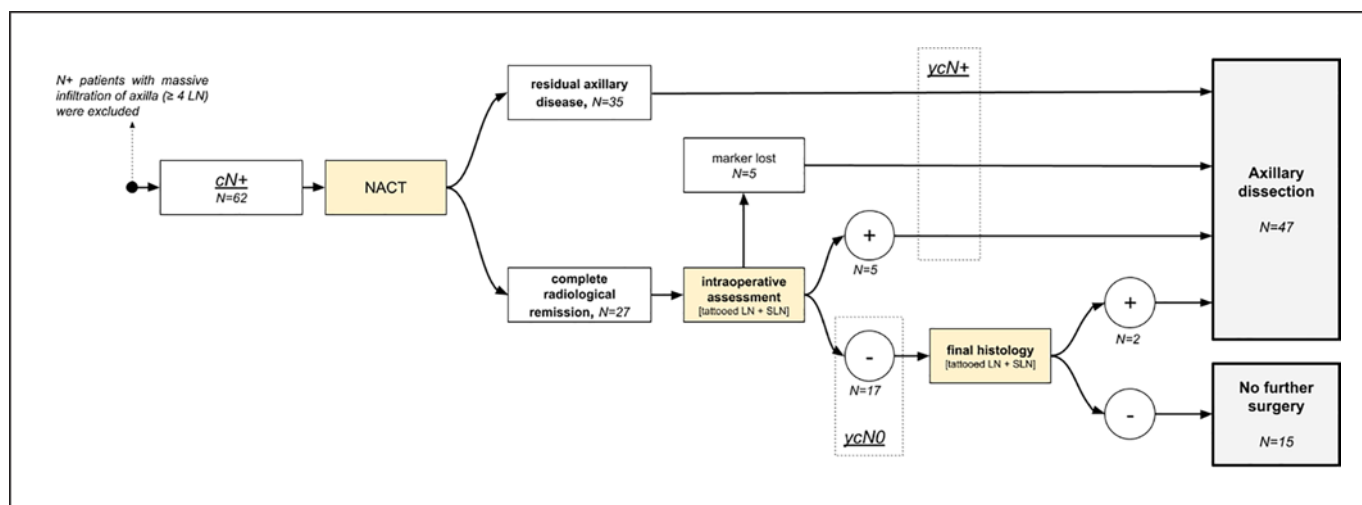


Fig. 1. Tattooed lymph node after NACT.

NACT and then performing selective extirpation in the course of the surgery.

Several markers have been used for this purpose, including carbon [4], a metallic clip [5], a seed with radioactive iodine [6] or a ferromagnetic seed (Magseed) [7]. Tattooing of axillary LN was proved to be a reliable and cost-effective method in recent trials [4, 8–10].

The primary aim of this study was to retrospectively analyze the efficacy of a novel management of node-positive breast cancer patients based on the identification of patients who achieve complete remission in the axilla after NACT (ypN0). These patients were identified using the combination of ultrasonographic restaging after NACT and intraoperative assessment of both sentinel LN and tattooed LN. Results of this restaging were compared with the final histology in terms of sensitivity and specificity. These, originally node-positive, patients, were spared AD in contrast to the commonly applied guidelines. We present experiences from the implementation of such management into everyday practice.

Materials and Methods

Study Design and Patients

We conducted a retrospective single-institution study that analyzed data from breast cancer patients treated between January 2018 and September 2020. The inclusion criteria were as follows:

(i) bioptically verified invasive breast cancer, (ii) TNM stage T1 or T2, (iii) 1–3 suspicious axillary LN in initial radiological assessment (LN biopsy not required), (iv) administration of NACT followed by surgery. All patients were female. Patients with massive infiltration of the axilla (≥ 4 LN) and those with distant metastases were excluded.

Local clinical staging consisted of a physical examination, ultrasound, and mammography in combination with breast

MRI in selected cases. Positive LN were marked using carbon in all patients, and then NACT was administered. A radiological reassessment, based on the axillary ultrasound, was performed after completion of NACT. Patients with residual axillary disease were referred for AD, and the rest was referred for extirpation of marked LN and SLNB.

Marking

LN marking occurred before the start of NACT. The selection of specific LN was based on sonographic characteristics: a finding of generalized or focal thickening (>3 mm [11]) of the nodal cortex, a disparity in the size compared with other LN, a rounded appearance, or effacement of the node fatty hilum. Marking was performed with an injection of 0.1–0.5 mL of 4% solution of Carbo activatus (Carbosorb, IMUNA PHARM, Sarisske Michalany, Slovakia) into the cortex of the selected LN and the adjacent soft tissue. Each suspicious LN was marked separately. Additionally, a deposit of carbon was left in the tissue around the LN to mark the packet in the cases of multiple involved LN localized close to each other.

Surgery

Surgeries were performed by 1 of 3 experienced breast surgeons. Sentinel LN procedures consisted of preoperative periareolar injection of radioactive colloid (^{99m}Tc - SentiScint, MediRadiopharma Ltd., Hungary, 4×20 MBq) the day before the surgery. Sentinel LN and marked LN were identified after the opening of the axilla and submitted for frozen section assessment (see Fig. 1). In cases of intraoperatively reported LN infiltration or unsuccessful identification of marked LN, AD was completed. Otherwise, no further surgery was indicated. AD consisted of removal of all available LN from the first and second levels of the axilla.

Histopathology

Fresh tissue labeled “sentinel LN and marked LN” was delivered without fixation for intraoperative evaluation. The specimens were examined to determine the size and number of individual nodes. Grossly metastatic nodes were sectioned. The LN that appeared normal were cut perpendicularly to their long axis, and one half of each node was then examined in a frozen section on one level after staining with hematoxylin and eosin (HE). The other half of the node was immediately fixed. Finally, both LN halves were sectioned at 2-mm intervals, and the entire LN was submitted

Table 1. Characteristics of the whole cohort and subgroups of patients clustered according to the result of the assessment after NACT consisting of ultrasonographic restaging and intraoperative evaluation of sentinel and tattooed LN (ycN)

	Whole cohort	ycN0	ycN+	<i>p</i> value
Number	62	17 (27)	45 (73)	
Age, years	52.9±15.2	52.2±15.6	55.2±14.1	0.70
Histotype				
NST	55 (89)	16 (94)	39 (87)	0.41
Lobular	7 (12)	1 (6)	6 (14)	
Stage (from the final histology)				
ypT0	14 (23)	5 (29)	9 (20)	0.23
ypTis	3 (5)	2 (12)	1 (2)	
ypT1	25 (40)	7 (41)	18 (40)	
ypT2	20 (32)	3 (18)	17 (38)	
Mean initial tumor size, mm	18.5±13.5	14.6±13.3	19.9±13.4	0.37
Grade				
1	5 (8)	1 (6)	4 (9)	0.19
2	25 (40)	10 (59)	15 (33)	
3	32 (52)	6 (35)	26 (58)	
ER+	25 (40)	7 (41)	18 (40)	0.93
PR+	15 (24)	5 (29)	10 (22)	0.56
HER2/neu+	12 (19)	2 (12)	10 (22)	0.35
Ki-67, %	42.1±29.8	43.2±28.2	38.9±34.8	0.79
Number of patients undergoing BCS	33 (53)	11 (65)	22 (49)	0.27
Number of patients with positive LN in the final histology	23 (37)	2 (12)	21 (47)	0.01
Number of patients with negative LN in the final histology	39 (63)	15 (88)	24 (53)	
Spared from AD, %		88	0	
Mean length of surgery	68.9±21.1	57.4±12.7	73.2±22.1	0.03
Mean number of acquired LN	10.1±6.4	4.1±3.3	12.8±5.4	<0.01

Numbers are indicated with percentages in parentheses. ycN0, patients with negative ultrasound after neoadjuvant chemotherapy (NACT) and negative intraoperative assessment of both tattooed and sentinel lymph nodes (LN); ycN+, patients with residual axillary disease on ultrasound after NACT, patients with positive intraoperative assessment of tattooed or sentinel LN or patients in whom tattooed LN could not be intraoperatively identified; *p* values assessed by χ^2 and Kruskal-Wallis test; NST, no special type; ER+, estrogen receptor positivity; PR+, progesteron receptor positivity; BCS, breast-conserving surgery.

for routine processing and HE staining. Any LN found negative upon routine examination was further examined by an ultrastaging protocol.

This protocol consisted of 2 consecutive sections (4 μ m thick) obtained in regular 150- μ m intervals, which were cut from each paraffin block in 4 levels. The first section was stained with HE, and the second section was examined immunohistochemically with an antibody to cytokeratins (AE1/AE3; 1:50 dilution, Dako, Glostrup, Denmark). An immunohistochemical examination was performed using the avidin-biotin complex method (Ventana ES autostainer, Ventana, Medical Systems, Tucson, AZ, USA).

Further Clinical Management

Patients were divided into 2 subgroups for the purposes of this analysis. Patients with no residual axillary disease after NACT assessed by ultrasound and intraoperative assessment of tattooed and sentinel LN were labeled as ycN0. The remaining patients (with residual disease on ultrasound or those with intraoperatively reported LN positivity) were clustered into the ycN+ subgroup. Patients in whom the tattooed LN was not identified were assigned to the ycN+ group.

Interval AD was completed in the patients who underwent marked LN extirpation and SLNB with negative intraoperative frozen section evaluation and nodal metastases described the final histology.

Data Analyses

Standard measures of summary statistics were used to describe primary data: relative and absolute frequencies and arithmetic mean supplied with the SD of the mean.

The efficacy of the presented novel management of the nodepositive breast cancer patients was evaluated by calculating the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio. The result of ultrasonographic reassessment with or without intraoperative assessment of tattooed and sentinel LN was used as a unit of analysis, and the final histology result as a reference standard method (see Table 2).

The χ^2 test was used to compare the groups in the parametric categories, and the Kruskal-Wallis test was used to compare the groups in the categories where the continual variables were provided. A value of *p* = 0.05 was used as the limit of statistical significance in all the analyses performed.

Results

In all, 62 patients were retrospectively evaluated. Patients with invasive carcinoma of no special type comprised 89% of the study population. The rest of the cohort

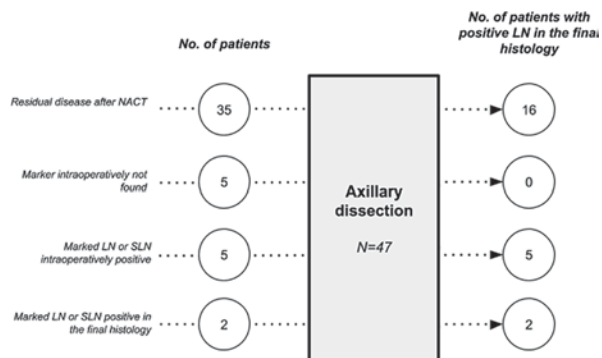


Fig. 2. Treatment scheme of N+ breast cancer patients.

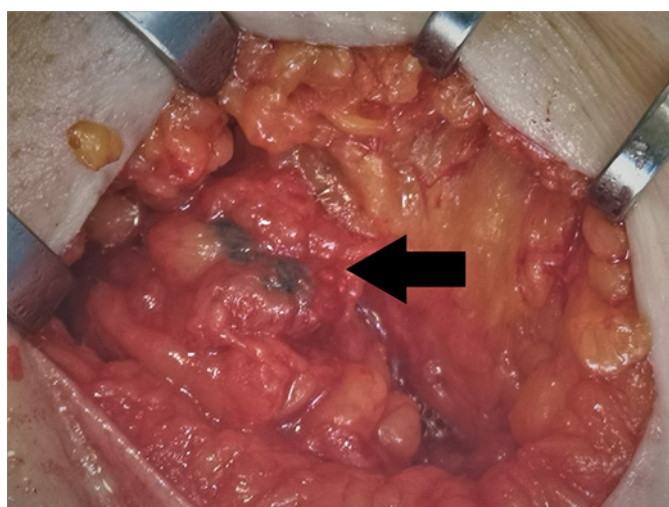


Fig. 3. Nodal status after axillary dissection – final histology.

had invasive lobular carcinoma (12%; Table 1). All patients had infiltration of axillary LN and were referred for NACT.

Ultrasonographic reassessment after the administration of NACT showed no residual axillary disease (complete response) in 27 patients (44%); these were indicated for extirpation of tattooed LN and SLNB (Fig. 2). The remaining 35 patients with residual nodal infiltration (who had axillary partial response, stable disease, or progression) were referred for AD.

The surgeon was unable to localize the carbon-marked LN in 5 patients (out of 27 – detection rate 81%). Nodal metastases were intraoperatively reported in 5 patients; additionally, in 2 patients LN infiltration was described in the final histology. AD was completed in all these 12 patients. Out of 22 patients with successful intraoperative identification of marked LN, tattooed and sentinel LN were matching in 12 patients (55%). In total, AD was performed in 47

Table 2. Efficacy of ultrasonographic restaging after neoadjuvant chemotherapy with or without the intraoperative assessment of sentinel and tattooed lymph

	Ultras ound only, %	Ultras ound with LN, %
nodes (LN)		
Sensitivity	70	91
Specificity	51	38
Positive predictive value	46	47
Negative predictive value	74	88
Positive likelihood ratio	1.43	1.48
Negative likelihood ratio	0.59	0.23

The final histology result is used as a reference standard method.

patients (76%), while 15 patients (24%) underwent extirpation of tattooed LN and SLNB only (Fig. 2).

Of the 47 patients who underwent AD, 23 (49%) had at least one positive LN in the final histology (Fig. 3). Among 35 patients who were directly referred for AD due to residual axillary disease after NACT, 16 (46%) had nodal metastases in the final histology (Fig. 3). The sensitivity and specificity of axillary ultrasonographic restaging according to the result of the final histology was 70 and 51%, respectively. The sensitivity rose to 91% with addition of intraoperative assessment of both sentinel and tattooed LN. However, specificity dropped to 38% due to the patients in whom the carbon tracer was not identified during the operation (Table 2). None of these 5 patients had positive axillary LN in the final histology. The mean number of LN removed in the patients from the ycN0 group (including data from the interval AD performed in the patients with positive LN identified in the final histology) was significantly lower than in the rest of the cohort (ycN+; 4.1 vs. 12.8, $p < 0.01$). The surgeries were shorter in the ycN0 group (extirpation of sentinel and tattooed LN) than in the ycN+ group (57.4 vs. 73.2 min, $p = 0.03$). We observed no difference in the distribution of histological types or tumor stages between the ycN0 and ycN+ groups (Table 1).

Patients in the ycN0 group (those with negative ultrasonographic restaging after NACT and negative intraoperative assessment of both tattooed and sentinel LN) had significantly fewer positive LN in the final histology than the rest of the group (ycN+). 88% of ycN0 patients were spared AD.

Discussion/Conclusion

In this retrospective study of 62 node-positive breast cancer patients who were referred for NACT followed by surgery, 15 patients (20%) were spared AD thanks to se-

lective extirpation of the tattooed LN. The sensitivity of axillary restaging after NACT considerably improved with the implementation of intraoperative assessment of tattooed and sentinel LN (from 70 to 91%). However, we also observed a decrease in specificity (51 and 38%, respectively) due to an overestimation of residual axillary disease on ultrasound and suboptimal detection rate of tattooed LN (81%). Both these factors contributed to the number of patients who underwent AD and had no positive LN described in the final histology.

According to the current NCCN guidelines, preoperative systemic treatment is preferred in patients with node-positive disease likely to become node-negative after NACT [12]. As a complete axillary remission after NACT has been confirmed as a prognostic marker in breast cancer patients [13, 14], the treatment strategy should aim for the complete eradication of the disease in the axilla with NACT to improve the prognosis. NACT has been shown to downstage nodal status significantly in at least 20% of patients [3, 15, 16]. This number is increasing with improvements in the targeted systemic therapies.

Until recently, standard practice was to perform AD in all node-positive patients, even in those who achieved complete radiological remission in the axilla after NACT (ycN0). Despite the fact that AD is associated with considerable morbidities such as chronic pain, decreased range of motion, and lymphedema [1], identifying patients with no residual disease in the axilla who may not require AD has been a challenge.

The feasibility of SLNB after NACT remains controversial. The main concern is that tumor eradication after NACT could alter lymphatic drainage and lead to an increased false-negative rate of SLNB. In the context of SLNB, the false-negative rate (the proportion of patients with negative sentinel LN among patients with positive LN) is an important measure of procedural accuracy. Several recent trials have evaluated this question in a prospective fashion. Boughey et al. [2] set a false-negative rate of 10% as an accepted cutoff rate, in the ACOSOG Z1071 trial investigating the implementation of SLNB after NACT. This was based on trials dealing with clinically node-negative disease. Out of 525 cN1 prospectively analyzed patients after NACT who underwent both AD and SLNB and in whom 2 or more sentinel LN were identified, there were 310 patients with residual nodal disease. Of these, disease was confined only to the nodes removed on AD in 39 patients. A false-negative rate of 12.6% exceeded the predefined limit [2]. Similarly, there were 592 initially node-positive patients who received NACT, followed by both SLNB and AD analyzed in the German-Austrian trial SENTINA [3]. All these patients achieved complete axillary remission and were downstaged to ycN0 after the NACT (arm C). The false-negative rate of SLNB reached 14.2% in this cohort. There are several methods that can contribute to the reduction of the false-negative rate, such as the implementation of immunohistochemistry [17], the use of dual tracers, the retrieval of a higher number of sentinel LN [2], or marking the positive LN before

administration of NACT. The last modality was evaluated in a subgroup of 170 patients from the ACOSOG Z1071 trial, in whom a metal clip was placed in the LN at the time of biopsy. The false-negative rate dropped to 6.8% among the 107 patients in whom the clip was found in the sentinel LN [5]. A radioactive iodine (^{125}I) marker was used to mark positive LN at the time of diagnostic biopsy in a Dutch trial [6]. It was then left in situ until the breast surgery, which included its selective extirpation (MARI procedure). The marked node was identified successfully in 97% of patients, with a false-negative rate of 7%. It is important to stress that the authors did not implement SLNB, which remains controversial. In a similar American trial, 85 patients underwent targeted axillary dissection (TAD-SLNB as well as extirpation of the LN with ^{125}I marker) followed by conventional AD. The false-negative rate for both sentinel LN and marked LN was only 2% [18]. In the same paper, the retrospective analysis of 112 patients with clip placed in the positive LN before the administration of NACT who underwent SLNB followed by AD showed only 1 false-negative patient (with metastasis in other LN than the sentinel or clipped one) and 44 patients with no residual disease in the axilla (ypN0). The negative predictive value was 98%. LN marking with carbon was evaluated in a trial of 12 patients who underwent NACT followed by a surgery. LN were marked before the administration of NACT, and the tattooed LN was intraoperatively successfully identified in all 12 patients [19]. These results are comparable with the 97% detection rate of the ^{125}I seeds used in the MARI procedure [6]. The tattooed LN was intraoperatively identified in 82% of patients in a recently published multicenter trial. The detection rate was significantly lower in the patients after NACT compared with those undergoing primary surgery (86 vs. 64%, $p = 0.03$) [4].

Algorithm used for the identification of ypN0 patients was based on the assessment of both sentinel and tattooed LN in the current trial. Furthermore, all patients were triaged using ultrasound after NACT, and those with residual disease were referred directly for AD. We observed high sensitivity (91%) of such management arising from the fact that only 2 patients with negative axillary ultrasound after NACT and negative intraoperative assessment of tattooed and sentinel LN had positive LN in the final histology. On the other hand, a high proportion of false-positive cases described on the ultrasound after NACT (together with patients in whom the carbon tracer was intraoperatively not identified) caused low specificity (38%) and a high number of patients who underwent AD

(76% of the whole cohort). The main limitation of these numbers lies in the fact that AD was not performed in the whole cohort. Node-negative patients (true negative subgroup) underwent SLNB and extirpation of marked LN only. However, given the high negative predictive value (98%) of a similar algorithm described by Caudle et al. [18] using assessment of both marked and sentinel LN, we consider patients with negative intraoperative assessment of sentinel and tattooed LN (confirmed by the final histology) to be node-negative.

The highest chance of finding the initially positive LN even in case of inaccurate placement of the carbon tracer is in the situation when the marked and sentinel LN are identical. The only factor described to be associated with this concordance is the presence of 3 and less abnormal LN on the initial ultrasound [18]. From this reason we adopted this criterion in our algorithm.

The main limitation of our study is the fact that the nodal status (cN) was initially not bioptically verified. This may mean that some of the patients labeled as false positive in the ultrasonographic restaging after NACT were not node positive at all. However, missing the LN metastasis during the biopsy would label such a patient as node negative, with potentially adverse consequences. Biopsy from a positive LN was not routinely performed in the presented trial. Another limitation is the retrospective and unicentric design of the presented trial. The study protocol was designed to evaluate the pilot phase of this novel approach implemented in a single center. Therefore, the presented results need to be validated in a multicentric study performed in the larger cohort, independently on the site-specific issues of radiodiagnostics and surgery. Only a prospective trial assessing the data on oncological safety (recurrence-free survival, etc.) can justify the permanent change in the management of the nodepositive breast cancer patients with complete eradication of the axillary disease after NACT.

Tattooing of the positive LN and its selective extirpation and intraoperative assessment in combination with

SLNB is a simple and cost-effective method which increases the sensitivity of axillary restaging after NACT. The presented algorithm can be effectively used to identify the patients with complete remission in the axilla who do not profit from AD. In the current study, 24% of initially node-positive patients were spared AD. On the other hand, we observed only 38% specificity. This can be attributed to the overestimation of axillary disease both before and after the administration of NACT.

Acknowledgments

This work was supported by a grant from Charles University in Prague (UNCE 204065 and PROGRES Q28/LF1).

Statement of Ethics

Due to the retrospective nature of the study, the need for informed consent was waived by the Institutional Review board. Ethical approval for this study (No. 734/20 C-IV) was provided by the Ethics Committee of the General University Hospital, Prague.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

The authors did not receive any funding for this study.

Author Contributions

L.D.: data curation; formal analysis; methodology; project administration; writing - original draft; investigation. A.C.: investigation. P.S.: investigation. D.P.: conceptualization; formal analysis; methodology; project administration; supervision; investigation.

References

- 1 Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, 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 Nov; 15(12):1303-10.
- 2 Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct;310(14):1455-61.
- 3 Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun; 14(7):609-18.
- 4 Goyal A, Puri S, Marshall A, Valassiadou K, Hoosein MM, Carmichael AR, et al. A multicentre prospective feasibility study of carbon dye tattooing of biopsied axillary node and surgical localisation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020, Online ahead of print.
- 5 Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, 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 Apr;263(4):802-7.
- 6 Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MT. 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 Aug;97(8):1226-31.
- 7 Greenwood HI, Wong JM, Mukhtar RA, Alvarado MD, Price ER. Feasibility of Magnetic Seeds for Preoperative Localization of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer Treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Oct;213(4): 953-7.
- 8 Patel R, MacKerricher W, Tsai J, Choy N, Lipson J, Ikeda D, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug;26(8):2452-8.
- 9 Park S, Koo JS, Kim GM, Sohn J, Kim SI, Cho YU, et al. Feasibility of Charcoal Tattooing of Cytology-Proven Metastatic Axillary Lymph Node at Diagnosis and Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Cancer Res Treat*. 2018 Jul;50(3):801-12.
- 10 Natsiopoulou I, Intzes S, Liappis T, Zarampoukas K, Zarampoukas T, Zacharopoulou V, et al. Axillary lymph node tattooing and targeted axillary dissection in breast cancer patients who presented as cN+ before neoadjuvant chemotherapy and became cN0 after treatment. *Clin Breast Cancer*. 2019 Jun; 19(3):208-15.
- 11 Stachs A, Thi AT, Dieterich M, Stubert J, Hartmann S, Glass A, et al. Assessment of Ultrasound Features Predicting Axillary Nodal Metastasis in Breast Cancer: The Impact of Cortical Thickness. *Ultrasound Int Open*. 2015 Jul;1(1):E19-24.
- 12 Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Apr;18(4):452-78.
- 13 von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May; 30(15): 1796-804.
- 14 Hayashi N, Takahashi Y, Matsuda N, Tsunoda H, Yoshida A, Suzuki K, et al. The Prognostic Effect of Changes in Tumor Stage and Nodal Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Each Primary Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer*. 2018 Apr;18(2):e219-29.
- 15 Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, 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 Jul;15(7):2483-93.
- 16 Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, 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 Jul;230(1): 72-8.
- 17 Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a metaanalysis. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e105316.
- 18 Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, 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 Apr; 34(10):1072-8.
- 19 Choy N, Lipson J, Porter C, Ozawa M, Kieryn A, Pal S, 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 Feb;22(2):377-82.



Is it possible to abandon sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with negative axillary ultrasound in the post-Z0011 era? A retrospective analysis

Lukas Dostalek¹ | Stefan Lednický¹ | Petra Saskova¹ | Petra Steyerova² | Ondrej Sosna¹ | David Pavlista¹

¹Gynecologic Oncology Center, Department of Obstetrics and Gynecology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

²Clinic of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

Correspondence: David Pavlista, Gynecologic Oncology Center, Department of Obstetrics and Gynecology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Apolinarska 18, 120 00 Praha, Czech republic.

Email: david.pavlista@vfn.cz

Keywords: axilla, breast cancer, sentinel lymph node, surgery

Axillary ultrasound is an integral part of preoperative clinical assessment in all breast cancer patients.¹ Despite its outstanding sensitivity and specificity,² it is still necessary to perform surgical staging consisting of sentinel lymph node (SLN) biopsy in patients with ultrasonographically suspicious lymph nodes (LN) (cN0).³ According to the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 trial,⁴ there is no need to complete axillary LN dissection (ALND) in patients who underwent breast-conserving surgery (BCS) with tumors up to 5 cm in diameter and one or two SLNs with metastases. Given the high precision of the axillary ultrasound in the detection of LN metastases, the question arises whether it is necessary to perform SLN biopsy in cN0 patients.

The aim of this study is to retrospectively assess the cohort of cN0 patients and analyze whether abandoning SLN biopsy would change their clinical management.

We retrospectively analyzed data from patients

treated in our institution between 2016 and 2017. The inclusion criteria were as follows: (a) TNM stage T1 and T2 invasive breast cancer, (b) no evidence of enlarged suspicious nodes or distant metastases on preoperative imaging (including axillary ultrasound performed by a specialized radiologist), and (c) primary surgery with curative intent. Patients with noninvasive cancer (eg, ductal carcinoma in situ) or those referred for neoadjuvant chemotherapy were excluded.

All patients included into this trial were referred for primary surgery consisting of SLN biopsy and BCS. Axillary dissection was performed in all patients with macrometastases (MAC) or micrometastases (MIC) in SLN.

In all, 161 patients were enrolled in the trial. The metastatic LN involvement was reported in 32 cases. Thirty-one patients exhibited one or two positive LN; in one patient there were three. Axillary dissection revealed no further metastases in 31 cases. In one patient, there were four further positive LNs in the specimen from axillary dissection (see Table 1).

In the case of full implementation of ACOSOG Z0011 results, the abandonment of SLN would change further management in only one patient (1%) (see Table 1). On

the other hand, there were an additional 31 patients with one or two positive LNs who would be left with a residual axillary burden.

Historically, complete axillary debulking considerably improved the outcome in the context of inaccurate clinical staging and the high incidence of advanced stages. However, there have been trends toward the reduction of radicality. Every hypothesis addressing this topic was faced with the question of whether the tissue left in situ contained LNs with metastases and whether this influenced the outcome of the patient.

Axillary LN dissection has been replaced by SLN biopsy in cN0 patients.¹ The false-negative rate of this method lies between 5% and 10%³—up to 10% of patients with additional axillary burden are missed. However, this fact does not influence overall survival.⁵

Another study that questioned the necessity of total axillary debulking was the ACOSOG Z0011 trial.⁴ cN0 patients, after BCS for T1 and T2 tumors with one or two positive SLNs, were randomized to undergo ALND after SLN biopsy versus SLN biopsy alone without further specific axillary treatment. There were significantly more pa-

tients with three and more positive LNs in the arm with completed ALND (21%) compared with those with no further axillary surgery (3%, $P < .001$). Despite the fact that in the latter arm there were significantly more patients left with residual disease in the axilla, there was no impact on either overall survival or disease-free survival.

TABLE 1 Overview of pN1 patients; bolded are those, who do not fulfill the inclusion criteria of ACOSOG Z0011 trial

SLNB ^a	ALND ^b	Number of patients
1 × MIC ^c	0	11
1 × MAC ^d	0	17
1 × MAC ^d	4 × MAC ^d	1
2 × MAC ^d	0	2
3 × MAC ^d	0	1

^aSentinel lymph node biops.

^bAxillary dissection.

^cMicrometastasis ($\geq 0,2$ mm and < 2 mm).

^dMacrometastasis (≥ 2 mm).

In light of the high negative predictive value of axillary ultrasound and the uncertain value of R0 resection in axilla, it is questionable if it is still necessary to perform SLN biopsy in cN0 patients undergoing BCS. There was one patient (1%) who did not fulfill the inclusion criteria of the ACOSOG Z0011 trial (who had more than two positive SLNs) in our cohort of 161 patients. On the other hand, there were an additional 31 patients with one or two positive SLNs (one patient with four more positive axillary LN). These positive LNs would be left in situ in case of abandonment of SLN biopsy.

Abandonment of axillary surgery in cN0 patients influences two groups of patients: (a) patients with

more than two metastases in SLNs indicated for axillary dissection and (b) patients with one or two positive SLNs that would be left in situ without performing SLN biopsy. Despite the fact that we identified only one patient in whom the result of SLN biopsy changed management (considering the results of ACOSOG Z0011 trial), 20% of patients would be left with residual metastatic spread SLNs in case of abandonment of SLN biopsy.

Abandoning of SLN biopsy in patients with negative axillary ultrasound can be justified only by a prospective trial. One such study randomizing patients with negative axillary ultrasound to no further

axillary staging versus SLN biopsy is currently running. The results summarizing the pilot phase showed

preliminary prospective evidence supporting the ability of AUS to exclude clinically significant disease in the axilla.⁶ There is also a similarly designed prospective trial

from Italian authors.⁷

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

ORCID

Lukas Dostalek

<https://orcid.org/0000-0003-0151-4559>

REFERENCES

1. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:310-320.
2. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1342-1348.
3. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Breast J*. 1998;4:63.
4. Giuliano AE, Mccall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg*. 2010;252:426-433.
5. 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;11:927-933.
6. Cyr AE, Tucker N, Ademuyiwa F, et al. Successful completion of the pilot phase of a randomized controlled trial comparing sentinel lymph node biopsy to no further axillary staging in patients with clinical T1- T2 N0 breast cancer and normal axillary ultrasound. *J Am Coll Surg*. 2016;223(2):399-407.
7. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European institute of oncology of milan (SOUND: sentinel node vs observation after axillary ultrasound). *Breast*. 2012;21:678-681.

Seznam publikovaných článků

Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace

Dostalek L. et al. Selective Extirpation of Tattooed Lymph Node in Combination with Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Node-Positive Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Systemic Therapy. *Breast Care* (2021): 1-7. **(IF=2,029)**

Dostalek L. et al. Is it possible to abandon sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with negative axillary ultrasound in the post-Z0011 era? A retrospective analysis. *The breast journal* (2020): 1860-1861. **(IF=1,991)**

Publikace v časopisech s IF bez vztahu k tématu disertace

Dostalek L. et al. Oncologic outcome after completing or abandoning (radical) hysterectomy in patients with cervical cancer and intraoperative detection of lymph node positivity; ABRAX (ABandoning RAD hyst in cerviX cancer). *International Journal of Gynecologic Cancer* (2020): 261-264. **(IF=2,095)**

Dostalek L. et al. Impact of sentinel lymph node frozen section evaluation to avoid combined treatment in early-stage cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* (2020). **(IF=2,095)**

Dostalek L. et al. SLN biopsy in cervical cancer patients with tumors larger than 2 cm and 4 cm. *Gynecologic oncology* (2018): 456-460. **(IF=4,54)**

Dostalek L. et al. ESGO survey on current practice in the management of cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* (2018). **(IF=2,095)**

Cibula, D., **Dostalek L.** et al. Completion of radical hysterectomy does not improve survival of patients with cervical cancer and intraoperatively detected lymph node involvement: ABRAX international retrospective cohort study. *European Journal of Cancer* (2021): 88-100. **(IF=7.275)**

Cibula, David, Jiri Slama, **Dostalek L.** et al. Tumour-free distance: a novel prognostic marker in patients with early-stage cervical cancer treated by primary surgery. *British Journal of Cancer* (2020): 1-9. **(IF=5.791)**

Vizzielli, Giuseppe, Raj Naik, **Dostalek L.** et al. Laterally extended pelvic resection for gynaecological malignancies: a multicentric experience with out-of-the-box surgery. *Annals of surgical oncology* (2019): 523-530. **(IF=4.179)**

Kocian, Roman, Jiri Slama, Daniela Fischerova, Anna Germanova, Andrea Burgetova, Ladislav Dusek, Pavel Dundr, **Dostalek Lukas** et al. Micrometastases in sentinel lymph nodes represent a significant negative prognostic factor in early-stage cervical cancer: a single-institutional retrospective cohort study. *Cancers* (2020): 1438. **(IF=6.126)**

Cibula, David, Nadeem R. Abu-Rustum, Daniela Fischerova, Selvan Pather, Katie Lavigne, Jiri Slama, Kaled Alektiar, **Dostalek Lukas** et al. Surgical treatment of “intermediate risk” lymph node negative cervical cancer patients without adjuvant radiotherapy—a retrospective cohort study and review of the literature. *Gynecologic oncology* (2018): 438-443. **(IF=4,54)**

Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace

Dostálek Lukas, et al. Preoperative Axillary Lymph Node Marking in Patients with Breast Cancer. *Klinická onkologie* (2017): 30.6: 420-425.

Další publikace

Dostalek L. et al. Pregnancy and Ovarian Stimulation in the Patients with Breast Cancer. *Klinická onkologie* (2018): 325-329.