

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta



DIZERTAČNÍ PRÁCE

2020

MUDr. Lucia Veverková

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

MUDr. Lucia Veverková

Doktorský studijní program obor Zobrazovací metody

NÁVRH SKÓROVACÍHO ALGORITMU PRO ULTRASONOGRAFICKÉ
HODNOCENÍ LYMFATICKÝCH UZLIN V IPSILATERÁLNÍ AXILE U
PACIENTŮ S KARCINOMEM PRSU

Dizertační práce

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Marie Černá Ph.D.

Olomouc 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že dizertační práce je původním autorským dílem, které jsem vypracovala pod vedením školitele samostatně za použití literatury citované v textu a uvedené v seznamu referencí.

V Olomouci dne 1.3.2020

.....

MUDr. Lucia Veverková

Poděkování

Na prvním místě bych ráda vyjádřila poděkování školiteli doc. MUDr. Marii Černé Ph.D. za její cenné rady a trpělivost při vedení mé práce. Rovněž bych chtěla poděkovat Mgr. Janě Zapletalové, Dr. za pomoc při statistickém zpracování výsledků.

Podpořeno granty IGA LF 2015 003, IGA LF 2016 004, IGA LF 2017 001, IGA LF 2018 002, IGA LF 2019 002 a IGA LF 2020 012.

Obsah

Obsah.....	5
Seznam použitých zkratek.....	6
1. Úvod do problematiky.....	7
2. Teoretická část	11
2.1 Anatomie axily.....	11
2.1.1 Topografická anatomie.....	11
2.1.2 Mízní uzliny axily.....	12
2.1.3 Anatomie mízní uzliny	15
2.2 Patologie mízních uzlin axily.....	16
2.2.1 Uzlinový syndrom	16
2.2.2 Metastatické postižení uzliny	17
2.2.3 Velikost primárního nádoru a souvislost s metastatickým postižením.....	17
2.2.4 Molekulární subtypy karcinomu prsu a jejich metastatický potenciál.....	20
2.3 Metody vyšetřování axily	21
2.3.1 Mamografie	21
2.3.2 Ultrasonografie.....	25
2.3.3 Elastografie.....	30
2.3.4 Magnetická rezonance	31
2.3.5 CT, PET/CT	31
2.3.6 Biopsie axilárních uzlin	34
2.3.7 Biopsie sentinelové uzliny a disekce axilárních uzlin.....	36
3. Empirická část.....	38
3.1 Předpoklad	38
3.2 Cíle dizertační práce	39
3.3 Studie č. 1	40
3.4 Studie č. 2	47
3.5 Studie č. 3	56
3.6 Studie č. 4	67
3.7 Studie č. 5	74
3.8 Návrh webové stránky a klinická aplikace.....	79
4. Závěr	84
5. Reference	85

Seznam použitých zkratek

AIDS	syndrom získaného selhání imunity
CT	počítačová tomografie
ER	estrogen
FNA	aspirace tenkou jehlou
Her-2, Her-2-Neu	receptor pro lidský epidermální růstový protein
Ki67	antigen, faktor proliferace při imunohistochemickém vyšetření
L/T	poměr uzliny – poměr podélné osy uzliny k příčné
MR	magnetická rezonance
NST karcinom	nespecifický typ karcinomu (dříve invazivní duktální karcinom)
PET/CT	hybridní zobrazovací metoda pozitronové emisní tomografie a počítačové tomografie
PR	progesteron
STIR	sekvence zobrazování na magnetické rezonanci s potlačením tuku
T2	sekvence zobrazování na magnetické rezonance vážená podle T2 času
TBC	tuberkulóza
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor

1. Úvod do problematiky

Karcinom prsu je po nádorech kůže druhým nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Incidence karcinomu prsu trvale roste. V České republice je každoročně nově diagnostikováno asi 7000 onemocnění karcinomem prsu (1). Mortalita tohoto onemocnění však pořád mírně klesá, a to jednak v důsledku lepší onkologické terapie a jednak v důsledku záchytu v časnějším stádiu. K záchytu nádorů prsu v časném stádiu byl v září 2002 zaveden screeningový program, ve kterém se provádí preventivní screeningová mamografie pro ženy bez příznaků onemocnění rakovinou prsu (1). Celoplošný auditovaný screening byl zahájen v lednu 2003 (2). Provádění screeningu karcinomu prsu se řídí příslušnou vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR a z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazen ženám od 45. roku věku s frekvencí jedenkrát za dva roky. Provádění screeningové mamografie je nejvíce přínosné ve věkové skupině žen 45–69 let. Aktuální pokrytí této věkové skupiny ve screeningovém programu činí 63,1 % (1). V současné době jsou díky screeningu nalézány karcinomy v I. klinickém stádiu (tj. karcinomy do 2 cm bez postižení uzlin) v 74,6 % (1). Pokročilé karcinomy ve IV. klinickém stádiu (karcinomy s generalizací do vzdálených orgánů) bývají ve screeningu nalézány od roku 2000 velmi sporadicky (1). Ruku v ruce s výhodou záchytu dobře léčitelných malých karcinomů ve screeningovém programu se do popředí dostává otázka tzv. nadhodnocení diagnostiky a léčby v případě nálezu některých málo agresivních nádorů nebo nálezu benigních lézí, ale také při hodnocení lymfatických uzlin. V době diagnózy je kromě velikosti ložiska a lokálního stagingu důležité i posouzení lymfatických uzlin v ipsilaterální axile. Při hodnocení lymfatických uzlin může docházet jak k nadhodnocení, tak k podhodnocení nálezu. Některé lymfatické uzliny mohou vykazovat určité morfologické změny, které mohou, ale také nemusí, být známkou metastatického postižení. Při posuzování obrazu lymfatické uzliny je důležitý morfologický vzhled uzliny v ultrasonografickém obraze. Neméně důležitý faktor při hodnocení uzliny je ale i typ nádoru, jeho agresivita a tedy jeho metastatický potenciál. Toto je nutné při hodnocení uzliny zohlednit.

Staging axilárních lymfatických uzlin je tedy jedním ze základních vyšetřovacích postupů u pacientů s karcinomem prsu a zároveň jedním z důležitých faktorů určujících typ primární terapie (3). Správný staging axily nabývá na významu s nástupem šetřících chirurgických výkonů v oblasti axily. Pacientům s primárně indikovaným chirurgickým výkonem je

v současné době obvykle prováděna biopsie sentinelové uzliny. V případě karcinomů s postiženou lymfatickou uzlinou v době diagnózy je indikovaná neoadjuvantní systémová onkologická léčba a poté byla dříve indikovaná disekce axilárních uzlin. V současné době je snaha o omezení rozsahu chirurgických výkonů v axile z důvodu možného vzniku následného lymfedému horní končetiny. V literatuře je nově zvažováno jak vynechání biopsie sentinelové uzliny u in situ nebo invazivních karcinomů nízkého gradingu (4), tak i vynechání disekce axilárních uzlin (5,6) po neoadjuvantní léčbě u karcinomů s postiženými lymfatickými uzlinami v době diagnózy a náhrada tzv. cílenou axilární disekcí. Studie ACOSOG Z0011 (The American College of Surgeons Oncology Group) poukazuje na to, že disekce axilárních uzlin nepřináší, co se týká přežití, žádný přínos u pacientů s karcinomem T1 nebo T2 bez patologických uzlin (7). V Evropě probíhají studie SOUND (Sentinel node versus observation after axillary ultrasound) a studie INSEMA (Intergroup-Sentinel-Mamma), které zkoumají, zda může být v případě klinicky negativního karcinomu prsu (karcinomu bez klinických symptomů) bezpečně vynechána biopsie sentinelové uzliny (8). V případě postižení lymfatických uzlin ipsilaterální axily, pokud byla v době diagnózy postižena jedna nebo dvě z těchto uzlin, lze provést tzv. cílenou axilární disekci. Ve studii INSEMA se mluví o možnosti cílené axilární disekce v případě méně než 4 postižených uzlin. Pokud jsou metastaticky postižené 4 a více lymfatických uzlin je doporučena standardní disekce axilárních uzlin.

V současné době je disekce axilárních lymfatických uzlin i v České republice postupně nahrazována limitovanějším výkonem a to tedy již zmíněnou cílenou axilární disekcí, což je odstranění sentinelové uzliny a vstupně patologické lymfatické uzliny (9). Patologicky změněná lymfatická uzlina musí být v době diagnózy karcinomu prsu histologicky verifikovaná a poté před neoadjuvantní léčbou označena buď pigmentem (4% suspenze carbo adsorbens), klipem (10) nebo nejnověji také tzv. radioaktivními zrny.

Pro správný staging axilárních lymfatických uzlin je v tomto případě zcela zásadní znát možnosti vyšetřovacích metod u pacientů s karcinomem prsu, znát typický obraz axilární lymfatické uzliny, znát minimální morfologické změny na uzlině k zachycení časných metastáz a také znát možnosti předoperační verifikace histopatologických nálezů v axilárních uzlinách. Základní zobrazovací metodou k vyšetření povrchových lymfatických uzlin je ultrasonografie. Ultrasonografický obraz normální a patologické lymfatické uzliny je v literatuře dobře popsán a převážně nepředstavuje diagnostický problém. Diagnostický problém představují lymfatické uzliny s malými morfologickými změnami nebo pro účely

této práce nazývané také „uzliny s minimálními změnami“. Tyto minimální změny nemusí vždy korelovat s přítomností metastázy a mohou být zdrojem diagnostických omylů. Takovou uzlinu je nutné hodnotit v korelaci se vzhledem lymfatických uzlin v kontralaterální axile a také v korelaci s typem, velikostí a agresivitou primárního nádoru prsu. V literatuře je popsáno hodnocení ultrasonografického obrazu lymfatické uzliny za použití tzv. systému hlubokého učení a vývoje programu na bázi umělé inteligence publikované v roce 2020 v časopise *Radiology* (5). Tato studie popisuje, že existují určité ultrasonografické morfologické znaky primárního tumoru predikující jeho schopnost metastazovat. Odkazuje tedy na vztah primárního karcinomu a přítomnosti metastázy v axilární uzlině. Tyto znaky primárního tumoru jsou při ultrasonografickém vyšetření hodnoceny softwarem. Ultrasonografický obraz karcinomu se v zásadě odvíjí od histologického typu a molekulárního subtypu, i když může být variabilní. Rozdělení karcinomu prsu na histologické typy a molekulární subtypy je dobře známé. V tomto rozdělení je skryt i ultrazvukový obraz, přičemž je prokázáno, že méně agresivní typy (tzv. luminal A molekulární subtyp) mají častěji výraznější desmoplastickou reakci v okolí, kdežto například bazal-like karcinomy, které jsou agresivnější a mají větší schopnost metastazovat, bývají častěji mamograficky němé a v okolním stromatu nemají tak výraznou desmoplastickou reakci. Hodnocení lymfatické uzliny v korelaci s morfologickým obrazem karcinomu je vhodné, ale v některých případech může být zavádějící. Navíc využití specializovaného softwaru k hodnocení uzlin na základě ultrasonografického obrazu primárního karcinomu a morfologických znaků uzliny bude finančně náročnější.

Další práce, která se zabývá hodnocením lymfatických uzlin v korelaci s agresivitou primárního nádoru a jeho metastatickým potenciálem, byla publikována v *European Journal of Radiology* v říjnu 2019 (11). Cílem této studie bylo vytvořit tzv. radiomický nomogram k hodnocení lymfatických uzlin při karcinomu prsu, který by byl založen jak na ultrasonografickém obrazu uzliny, tak na klinickém hodnocení primárního karcinomu. Studie hodnotila klinické charakteristiky a ultrazvukové charakteristiky primárního tumoru a jejich vztah k predikci tvorby metastáz v axilárních uzlinách. Studie prokázala, že lze použít právě ultrasonografii k vytvoření takového radiomického nomogramu a predikovat tak schopnost primárního tumoru tvořit metastázy a také predikovat odpověď na neoadjuvantní léčbu.

Tyto studie jsou retrospektivní, proto k ověření schopnosti těchto systémů predikovat přítomnost metastázy v axilární lymfatické uzlině je nutné provést hodnocení prospektivně a také multicentricky.

Předpokladem pro tuto dizertační práci bylo, že lze vyvinout zcela nový jednoduchý algoritmus k hodnocení lymfatických uzlin v ipsilaterální axile, který zohledňuje jak morfologický obraz uzliny, tak typ primárního karcinomu (tím i jeho charakter a chování v ultrasonografickém obraze), jeho velikost a počet ložisek. Tento algoritmus může být základem pro vytvoření webové stránky a být levnou a jednoduchou variantou k hodnocení sporných uzlin v ipsilaterální axile při diagnóze karcinomu prsu.

2. Teoretická část

Pro rozpoznání patologických morfologických změn na lymfatické uzlině je důležité znát anatomii lymfatické uzliny a její fyziologický ultrasonografický obraz. Z důvodu následné histologické verifikace změn v lymfatické uzlině je zase důležité znát uložení anatomických struktur v axile.

2.1 Anatomie axily

2.1.1 Topografická anatomie

Fossa axillaris má tvar jehlanu s vrcholem u I. žebra. Ventrální stěnu tvoří musculus pectoralis major, kterého spodní okraj tvoří přední axilární řasu (plica anterior axillaris). Dorzální stěnu tvoří musculus subscapularis, musculus teres major a musculus latissimus dorsi. Dolní okraj musculus latissimus dorsi vytváří zadní axilární řasu (plica axillaris posterior). Mediální stěnu axily tvoří hrudní stěna krytá svaalem musculus serratus anterior. Laterální stěnu tvoří vnitřní plocha paže, humerus, krátká hlava musculus biceps brachii a musculus coracobrachialis. Axila má vrchol trojúhelníkového tvaru a ohraničuje jej scapula, clavicula a I. žebro. Dno axily tvoří fascia axillaris (12).

Kůže axily obsahuje četné mazové a potní žlázy včetně apokrinních. V podkoží se nachází mízní cévy přicházející převážně jako kolektory sbírající mízu z oblasti paže a laterální stěny hrudníku. Na povrchu fascia axillaris se sbíhají do nodi lymphatici superficiales. Z podkoží na povrch k mediální ploše paže vystupuje nervus intercostobrachialis, který vytváří spojky mezi nervus cutaneus brachii medialis a nervus intercostalis II. a III. mezižeberního prostoru. Na mediální stěně se větví rr. perforantes z III. a IV. interkostálního nervu. Dále zde probíhá arteria thoracica lateralis, kterou doprovází vena thoracoepigastrica (12).

Axila obsahuje tukové vazivo a v něm probíhá nervově-cévní svazek. Obsahuje arterii axillaris a ventromediálně od ní se nachází vena axillaris, v okolí arteria axillaris se nacházejí fascikly plexus brachialis (pars infraclavicularis). Dorzálně od tepny je fasciculus posterior, který se rozděluje na nervus axillaris a nervus radialis. Anterolaterálně od tepny se nachází fasciculus lateralis, který pokračuje jako nervus musculocutaneus a laterální část vidlice nervus medianus. Mediálně od arterie je fasciculus medialis, který je nejsilnější a rozděluje se

na mediální část vidlice nervus medianus, nervus ulnaris, nervus cutaneus brachii medialis a nervus cutaneus antebrachii medialis. Z nerově-cévního svazku odstupují cévní a nervové větve k okolním strukturám, které krajinu ohraničují. Mezi ně patří například nervus et vasa thoracodorsalia pro m. latissimus dorsi, nervus thoracicus longus a arteria thoracica lateralis pro musculus serratus anterior a nervus subscapularis pro musculus subscapularis (12).

Otvory v dorzální stěně axilly procházejí další útvary. Ve foramen omotricipitale probíhá vasa circumflexa scapulae, která dále směřuje na dorzální stranu lopatky. Ve foramen humerotricipitale probíhá nervus axillaris a vasa circumflexa humeri posteriora, které pak pokračují po musculus deltoideus (13).

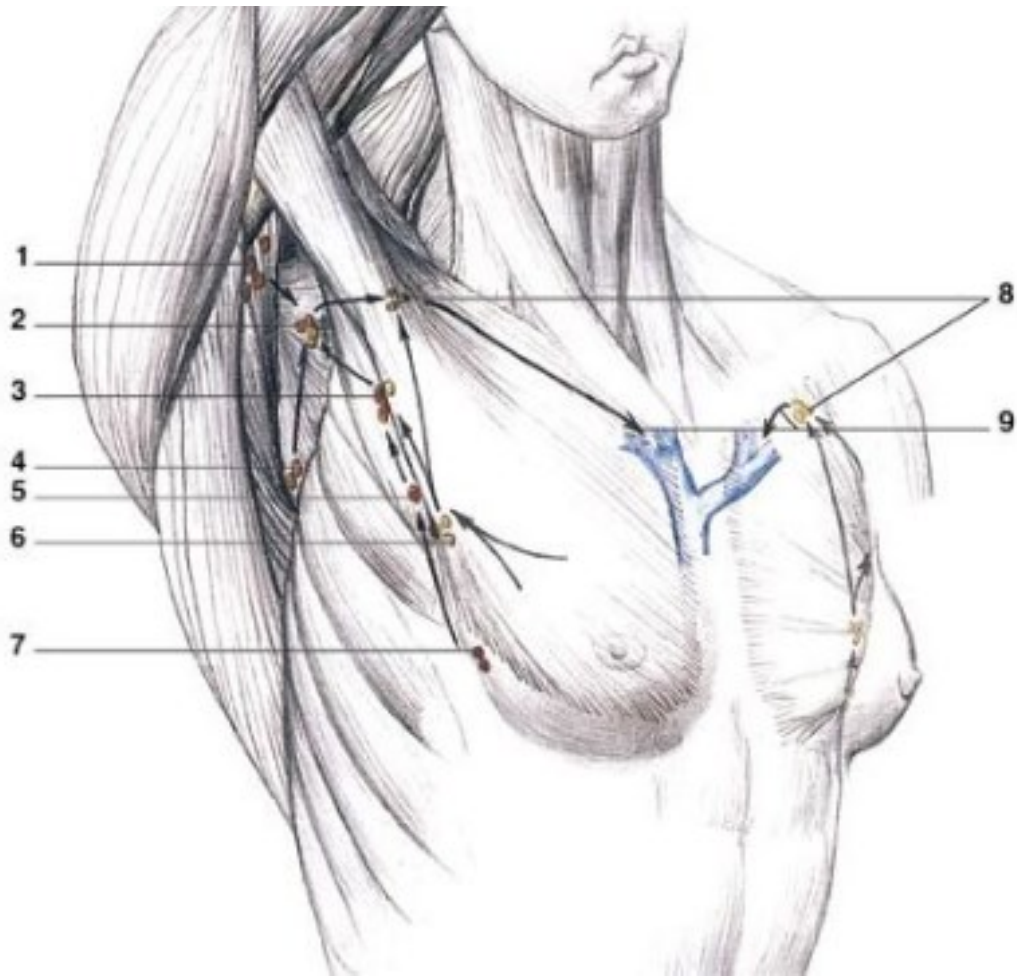
2.1.2 Mízní uzliny axily

Podél arteria axillaris a jejích větví jsou uloženy skupiny lymfatických uzlin. Nodi lymphatici axillares pectorales jsou uloženy jako první při laterálním okraji prsní žlázy pod okrajem musculus pectoralis major. Největší z těchto uzlin je tzv. Sorgiusova uzlina, která bývá metastázou často postižená jako první, a to při karcinomu prsu uloženém v horním zevním kvadrantu (Obr. 1). Tato lymfatická uzlina je uložena přibližně na třetím zubu musculus serratus anterior. Při podráždění nervus costobrachialis může způsobovat bolesti vnitřní strany paže (12). Je to jeden z mála případů, kdy se karcinom prsu může projevit symptomem bolesti. Nodi lymphatici axillares interpectores jsou uloženy mezi musculus pectoralis major et minor a je velmi těžké je sonograficky detekovat, pokud jsou malé. Míza z nich odtéká do infraklavikulárních a supraklavikulárních uzlin. Nodi lymphatici axillares subscapulares jsou uloženy mezi svaly musculus subscapularis a musculus teres major. Nodi lymphatici axillares brachiales jsou uloženy laterodorzálně od vasa brachialia. Tributární oblasti pro nodi lymphatici axillares centrales jsou horní končetina, nodi lymphatici axillares brachiales, nodi lymphatici axillares subscapulares a pectorales. Míza z nich odtéká do nodi lymphatici axillares apicales (Obr. 1). Nodi lymphatici axillares apicales jsou uloženy ve vrcholu axily, sbírají mízu z horní končetiny a všech skupin axilárních uzlin a míza pak odtéká přes truncus subclavius, který probíhá podél vena subclavia, a ústí do ductus thoracicus vlevo nebo do ductus lymphaticus dexter vpravo. Nodi lymphatici parasternales se nachází podél vena thoracica interna a sbírají mízu z mediální části prsní žlázy, zadní plochy přední stěny hrudníku, přední části bránice, parietální pleury, stěny břišní a horní plochy jater. Míza z nich

odtéká do ductus thoracicus a do ductus lymphaticus dexter buď přímo nebo prostřednictvím truncus bronchomedialis (13).

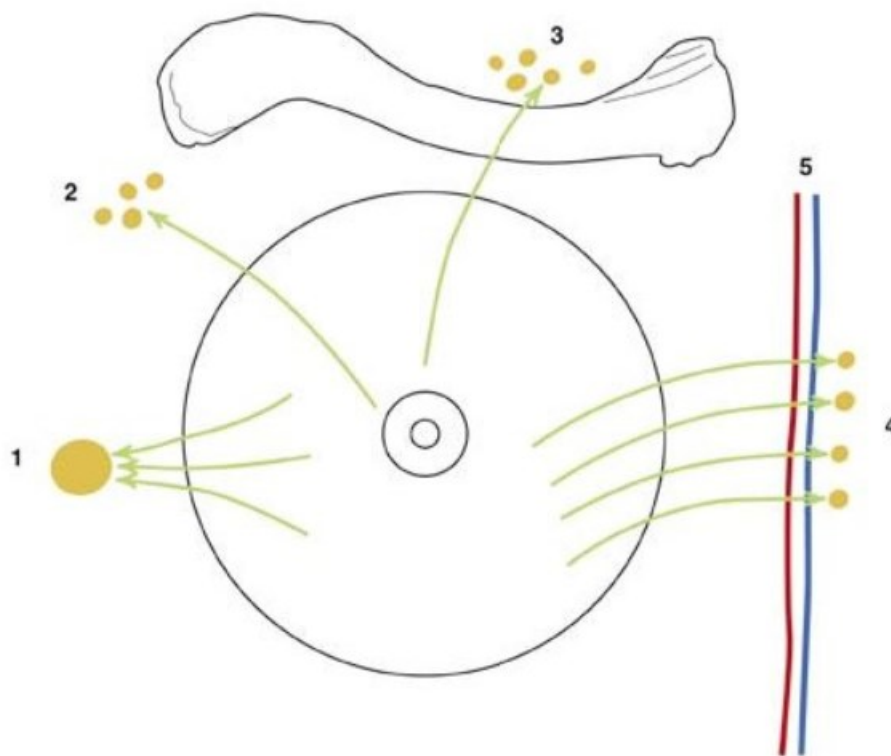
Lymfatickou drenáž prsu nezajišťují tedy pouze axilární lymfatické uzliny, ale i uzliny uložené parasternálně a v infraklavikulární a supraklavikulární oblasti, proto je nutné dbát na vyšetření těchto lokalit převážně při karcinomu uloženém ve vnitřních kvadrantech prsu (Obr. 2).

Z chirurgického pohledu a možností axilární disekce lze axilu rozdělit na tři úrovně. Úroveň I zahrnuje dolní část axily a obsahuje lymfatickou tkáň od m. pectoralis minor pod vena axillaris, úroveň II je střední část axily a obsahuje lymfatické struktury mezi mediálním a laterálním okrajem m. pectoralis minor a interpektorální uzlinu (Rotterova uzlina) a úroveň III je horní část axily obsahující lymfatické struktury mediálně od musculus pectoralis minor včetně supraklavikulárních a infraklavikulárních uzlin (14).



Obr. 1 (15) – uzliny axily

- 1 – nodi axillares laterales
- 2 – nodi axillares centrales
- 3 – nodi axillares pectorales
- 4 – nodi axillares subscapulares
- 5 – Sorgiusova uzlina
- 6 – nodi interpectoriales
- 7 – nodi paramammarii
- 8 – nodi axillares apicales
- 9 – směr toku mízy v truncus subclavius



Obr. 2 (15) – uzliny drénující oblast prsu

1 – nodi axillares pectorales (Sorgius)

2 – nodi axillares apicales

3 – nodi supraclaviculares

4 – nodi parasternales

5 – vasa thoracica interna

2.1.3 Anatomie mízní uzliny

Mízní uzliny jsou útvary ledvinovitého tvaru různé velikosti. Na obvodu vstupuje do každé uzliny několik mízních cév, které nazýváme vasa afferentia. Tyto přívodné cévy odvádí mízu z tzv. tributární oblasti uzliny. Hilus lymfatické uzliny je místo vstupu tepny, výstupu žíly a výstupu vas efferens, která odvádí lymfu z uzliny do nadřazené uzliny nebo do většího mízního kmene. Na povrchu uzliny je pouzdro složené z hustého vaziva. Z pouzdra vycházejí trabeculae, ze kterých odstupuje retikulum. Prostory retikula mohou být prázdné, protkané retikulárními vlákny, které navzájem komunikují a vytváří tak sinusy uzliny anebo mohou obsahovat lymfocyty a tím vytváří folliculi lymphatici (13). Jde o lymfatické uzlíky

lokalizované především v periférii uzliny. Podle rozložení sinusů a uzlíků lze rozlišit subkapsulární sinus, přičemž jde o systém dutin mezi pouzdrum uzliny a vlastní lymfatickou tkání, cortex uzliny, ve které jsou uloženy lymfatické uzlíky se zárodečnými centry, parakortikální zónu, která se nachází mezi kůrou a hilovou oblastí uzliny a obsahuje lymfocyty bez folikulárního uspořádání a dřev uzliny, což je úsek mezi parakortikální oblastí a hilem uzliny. Medulla nodi lymphatici obsahuje medulární provazce, které představují hustší lymfatickou tkáň s četnými plasmatickými buňkami a medulární sinusy, což je řidší lymfatická tkáň, kterou protéká míza z peritrabekulárních sinusů do terminálního sinusu a z něj do vas efferens (13).

V hilu do uzliny vstupuje tepna a vystupuje žíla. Jemné tepny, které se v hilu větví, pokračují do oblasti kůry a větví se do kapilár v lymfatických folikulech. Postkapilární venuly, do nichž se krev ze sítě kapilár vrací, mají neobvyklou stavbu s vysokým endothelem složeným z kubických buněk, mezi nimiž mohou procházet koloidní roztoky a lymfocyty do perivaskulárního prostoru. Postkapilární venuly se sbírají cestou větších žil do hilové žíly (13).

2.2 Patologie mízních uzlin axily

2.2.1 Uzlinový syndrom

V oblasti axily se patologie uzliny projeví především jejím zvětšením nebo tzv. uzlinovým syndromem. Etiologie zvětšení uzlin může být zánětlivá, nádorová nebo jiného původu. Mezi zánětlivé příčiny lze řadit buď lokalizovaná, nebo generalizovaná onemocnění. Jako lokalizovanou zánětlivou příčinu lze označit například kožní záněť v tributární oblasti uzliny (erysipel, yersinióza, antrax, erysipeloid, diftérie, tyfus, paratyfus, leishmanióza). Mezi systémové nebo generalizované zánětlivé postižení uzlin patří toxoplazmóza, borelióza, zarděnky, spalničky, tularémie, AIDS, lues, toxokaróza, listerióza, brucelóza, TBC, postvakcinační lymfadenitida, atypické mykobakteriózy, herpes zoster, cytomegaloviróza. Nádorové zvětšení uzlin může být primární (maligní lymfoproliferativní choroby) a sekundární (metastázy solidních nádorů). Mezi jiné příčiny zvětšených uzlin lze řadit sarkoidózu, polékové uzlinové syndromy (hydantoináty, karbamazepin, primidon, zlato, allopurinol, indometacin, sulfonamidy, peniciliny, gentamycin, griseofulvin, halotan, fenylbutazon, acylpyrin, erytromycin, tetracykliny, sulfasalazin, antithymocytární globulin, BCG, methyldopa a levodopa), revmatologická onemocnění (lupus erythematodes,

revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom, Stillova choroba, Wegenerova granulomatóza), reakce na implantovaný silikon, Castlemanovu chorobu (angiofolikulární hyperplazie lymfatických uzlin), atypické lymfoproliferace po transplantaci solidních orgánů nebo hematopoetické tkáně, hypertyreózu, thesaurismózy (Gaucherova choroba), Whippleovu nemoc, sérovou nemoc (16). V případě vyloučení maligního onemocnění je pacientka ze specializovaného pracoviště na novotvary prsu odesána k obvodnímu lékaři k vyloučení jiných příčin axilární lymfadenopatie.

2.2.2 Metastatické postižení uzliny

Mechanismus metastatického vývoje v lymfatických uzlinách je proces ovlivňovaný VEGF (vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem), který uvolňuje primární maligní tumory. Metastázy se do uzliny dostávají přes vasa afferentia, které vstupují do uzliny z periferie a metastázy se tak ukládají subkapsulárně. Šíření karcinomových buněk do uzliny při karcinomu prsu je podmiňováno biologickým chováním primárního tumoru (17). Toto biologické chování karcinomu prsu je dáno histologickým typem nádoru a také biomarkery jako je exprese hormonálních receptorů a receptoru lidského epidermálního růstového faktoru HER-2. Metastatický potenciál je vyšší u tzv. luminal B subtypu karcinomu prsu, HER-2 pozitivních karcinomů a triple negativních karcinomů (3,17). Metastatický potenciál u luminal A subtypu karcinomu prsu je nižší a klesá s věkem a je přímo úměrný velikosti primárního tumoru (3). U lobulárního typu karcinomu může dojít k podhodnocení jak ultrazvukového obrazu uzliny, tak histopatologického obrazu vzorků odebraných předoperační core-cut biopsií pro častěji přítomný difuzní infiltrativní růst (18,19) tohoto typu karcinomu (histologickým obrazem tohoto typu růstu je tzv. indian files pattern).

2.2.3 Velikost primárního nádoru a souvislost s metastatickým postižením

Metastatický potenciál je závislý na velikosti primárního tumoru, přičemž roste s velikostí primární léze a také na počtu jeho ložisek v prsu. Vývoj metastáz v ipsilaterálních axilárních uzlinách je také častější u multicentrických lézí.

Velikost tumoru spolehlivě specifikuje TNM klasifikace. Jako T1a se označují nádory menší než 5 mm, T1b jsou nádory od 5 do 10 mm, T1c jsou nádory o velikosti 10 až 20 mm, T2 jsou léze o velikosti 20 až 50 mm, T3 větší než 50 mm, T4a jsou nádory prorůstající do struktur

hrudní stěny, T4b jsou nádory s kožní ulcerací, prorůstáním do kůže či edémem kůže, T4c jsou léze s přítomností jak prorůstání do kůže (Obr. 3), tak do hrudní stěny, T4d je inflammatorní karcinom. Jako N0 označujeme nádory bez postižení regionálních uzlin, N1 jsou nádory s metastaticky postiženými pohyblivými uzlinami v ipsilaterální axile, přičemž pN1mi jsou uzliny s mikrometastázami o velikosti 0,2 až 2 mm, pN1a jsou 1 až 3 postižené axilární uzliny, pN1b jsou vnitřní mamární uzliny s mikro- nebo makrometastázou prokázanou sentinelovou biopsií, ale klinicky jsou neprokazatelné, pN1c je současná přítomnost kategorií pN1a a pN1b. Kategorie N2a jsou uzliny fixované, pN2a s postižením 4 až 9 axilárních uzlin. N2b jsou postižené klinicky zjevné vnitřní mamární uzliny, přičemž pN2b jsou postižené vnitřní mamární uzliny bez axilárních uzlin a postižení je klinicky zjevné. N3a je kategorie s postižením infraklavikulárních uzlin, pN3a s postižením více jak 10 infraklavikulárních uzlin. N3b je postižení vnitřních mamárních a axilárních uzlin, které je klinicky zjevné. N3c je postižení supraklavikulárních uzlin.

TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i> : intraduktální karcinom nebo lobulární karcinom <i>in situ</i> nebo Pagetova choroba bradavky bez prokazatelného nádoru

Pozn: Pagetova choroba s prokazatelným nádorem se klasifikuje podle velikosti nádoru.

T1	nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T1mic	mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru ¹⁾
T1a	větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
T1b	větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
T1c	větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže

Pozn: Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však m. pectoralis.

T4a	šíření na stěnu hrudní
T4b	edém (včetně peau d'orange), ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní uzly v kůži téhož prsu
T4c	kriteria 4a a 4b dohromady
T4d	zánětlivý (inflamatorní) karcinom ²⁾

Pozn: 1) Mikroinvaze představuje šíření nádorových buněk skrze bazální membránu do okolních tkání s ložiskem ne větším než 0,1 cm v největším rozměru. Je-li více ložisek mikroinvaze, klasifikuje se pouze největší ložisko mikroinvaze. (Součet jednotlivých ložisek se neužívá). Přítomnost více ložisek by se měla zaznamenat stejně jako u nádorů s větší invazí.

2) Zánětlivý (inflamatorní) karcinom prsu je charakterizován difusní silnou indurací kůže s eryzeloidním okrajem, obvykle bez nádorové hmoty pod kůží. Je-li kožní biopsie negativní a nelze zjistit žádný lokalizovaný měřitelný primární nádor, odpovídá pak tomuto klinicky zánětlivému (inflamatornímu) karcinomu (T4d) patologická klasifikace pTX.

Vtažení kůže nebo bradavky nebo jiné kožní změny – kromě změn uvedených u T4b a T4d – se mohou objevit i u T1, T2 nebo T3, aniž by ovlivnily klasifikaci.

N – Regionální mizní uzliny	
NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)
N0	v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mizní uzlině (uzlinách)
N2	metastázy ve stejnostranné axilární mizní uzlině (uzlinách), které jsou fixované navzájem nebo k jiným strukturám
N3	metastázy ve stejnostranných mizních uzlinách podél a. mammaria interna
M – Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Obr. 3 (20) – TNM klasifikace karcinomu prsu

2.2.4 Molekulární subtypy karcinomu prsu a jejich metastatický potenciál

Histologické dělení epiteliálních invazivních karcinomů prsní žlázy na invazivní NST karcinom (non-special type, dříve také duktální karcinom), invazivní lobulární karcinom, a speciální formy infiltrujiícího duktálního karcinomu (medulární karcinom, mucinózní karcinom, papilární karcinom, apokrinní karcinom, tubulární karcinom...atd.) je důležité, ale k diagnostice není dostačující.

Koncem 90. let umožnila shlukovací analýza profilů genové exprese rozdělit karcinomy prsu na molekulární subtypy. Takto vzniklé „molekulární portréty“ se jen částečně překrývají s klasickou histopatologickou klasifikací (21). Imunohistochemickým vyšetřením se zjišťují nádorové charakteristiky jako je přítomnost hormonálních receptorů, exprese Her2Neu proteinu a exprese proteinu Ki67, tj. faktoru proliferace nádoru. Na základě exprese genů a specifikace určitých nádorových charakteristik lze nádory prsu rozdělit na čtyři subtypy (Obr. 4). Luminal A typ je nejméně agresivní, je estrogen pozitivní, progesteron pozitivní nebo negativní, Her2 Neu negativní, má nízké hodnoty Ki67, grading je vždy nižší než 3. Tyto typy nádorů rostou velmi pomalu a mají velmi dobrou prognózu. Luminal B typ je estrogen pozitivní, progesteron pozitivní nebo negativní, Her2 Neu negativní nebo pozitivní, má vyšší hodnoty Ki67 a histologický grading bývá větší než 1. Tyto typy rostou o něco rychleji a mívají o něco horší prognózu než luminal A karcinomy. Her2 enriched typy karcinomu prsu jsou estrogen negativní, progesteron negativní, ale Her2 pozitivní. Tento typ má horší prognózu, ale bývají dobře léčitelné cílenou terapií namířenou proti Her2 proteinu, tedy trastuzumabem, pertuzumabem, lapatinibem atd. Čtvrtým typem je bazal-like subtyp, který je estrogen negativní, progesteron negativní a Her2Neu negativní. Tento typ karcinomu je agresivní a bývá diagnostikován u mladých žen a u žen s genetickými mutacemi typu BRCA1, BRCA2. V některých pramenech bývá popisován ještě normal-like typ karcinomu, který je velmi podobný luminal A typu, je estrogen pozitivní, progesteron pozitivní nebo negativní, Her2 Neu negativní, má nízké hodnoty Ki67, má dobrou prognózu, ale o něco horší při srovnání s luminal A subtypem.

typ	typická histologie	základní biologické charakteristiky	zjednodušené klinické charakteristiky
luminální A	duktální grade 1–2, klasický lobulární, mucinózní, papilární, tubulární	ER pozitivní, HER-2 negativní, nižší proliferace	indolentní, dobrá odpověď na hormonoterapii, špatná na chemoterapii
luminální B	duktální grade 2–3	ER pozitivní, HER-2 amplifikace nebo p53 mutace, vysoká proliferace	horší průběh se špatnou odpovědí na hormonoterapii, zpravidla odpověď na chemoterapii
HER-2	duktální grade 3, medulární	ER negativní, HER-2 amplifikace, vysoká proliferace	velmi špatný průběh bez specifické biologické léčby, dobrá odpověď na chemoterapii
bazální	duktální grade 3, medulární, některé komplexní a metaplastické	negativní na receptory i HER-2 („triple negative“), extrémně vysoká proliferace, BRCA1 a p53 mutace	velmi špatný průběh, zpravidla dobrá iniciální odpověď na chemoterapii

Obr. 4 (21) – molekulární subtypy karcinomu prsu

2.3 Metody vyšetřování axily

2.3.1 Mamografie

Základem diagnostiky karcinomu prsu je mamografie. Mamografie je základní screeningová a diagnostická metoda vyšetření prsní žlázy. Provádí se na speciálním rentgenovém přístroji – mamografu, který využívá tzv. měkké rentgenové záření s napětím v rozmezí 20–30 kV. Od běžného rentgenového přístroje se mamograf liší typem rentgenky a speciálními filtry. Rentgenky v mamografických přístrojích mají anodu z molybdenu nebo rhodia. Primární svazek bývá filtrován speciálními filtry. Kompresí prsu při vyšetření se zvyšuje kontrast v měkkých tkáních a zároveň se snižuje dávka záření. Ke kompresi prsní tkáně se používají kompresní desky. Ohnisková vzdálenost je menší než 60 cm. Mamografii provádíme standardně ve dvou projekcích – kraniokaudální a šikmé se zachycením axil (22, 23). Šikmá projekce umožňuje zobrazit celý prs. Rentgenový paprsek směřuje při této projekci od superomediální k inferolaterální části prsu. Rameno přístroje je sklápěno tak, aby Bucky clona svírala úhel 30 až 60 stupňů s horizontálou (23). Právě zachycení axily v šikmé projekci

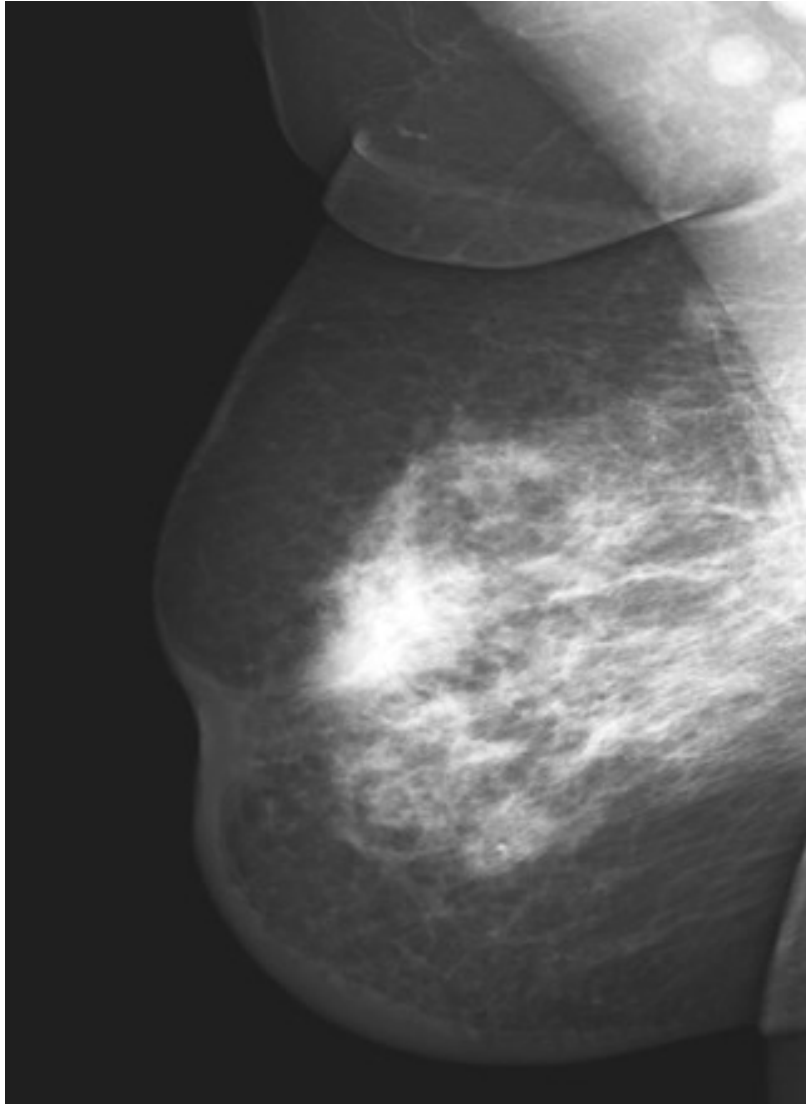
nabízí možnost posouzení stavu uzlin už při mamografickém vyšetření. Mezi přídatné projekce patří i tzv. projekce na axilární výběžek. Projekce na axilární výběžek (angl. axillary tail projection, AT, „Cleopatra“ view) umožňuje vizualizaci jednak zevní části prsu a jednak axilárního výběžku. Rameno rentgenky je při provedení této projekce rotováno v úhlu, při kterém je Bucky clona paralelní s průběhem axilárního výběžku. Pacientka je otočena tak, aby byl axilární výběžek v kontaktu s Bucky clonou. Paže pacientky na vyšetřované straně spočívá na horní hraně Bucky clony, loket je flektován a ruka se přidržuje madla. Laborantka jemně odtahuje axilární výběžek směrem zevně a dopředu od hrudní stěny a umísťuje jej na Bucky clonu. Přidrží takto polohovaný prs a provádí kompresi (23). Tato projekce je někdy s výhodou užívaná k ozřejmení nálezu v oblasti axily nebo axilárního výběžku.

Fyziologická uzlina má na mamografickém snímku oválný tvar, její kortex je štíhlý, je patrné radiolucentní centrum a poměr podélného rozměru k příčnému, tzv. L/T index (L/T kvocient, L/T poměr), je větší než dva (Obr. 5). Patologická uzlina je na mamogramu kulovitá, s L/T indexem menším než dva nebo rovným jedné, bez radiolucentního centra a bývá velmi sytá (Obr. 6).

Mamografie ale není základní vyšetřovací metodou pro vyšetření axily. Proto, pokud uzliny nejsou zachyceny, neznamená to, že nejsou patologické.



Obr. 5 – fyziologická uzlina v axile na snímku v šikmé projekci s radiolucentním středem a štíhlým kortexem

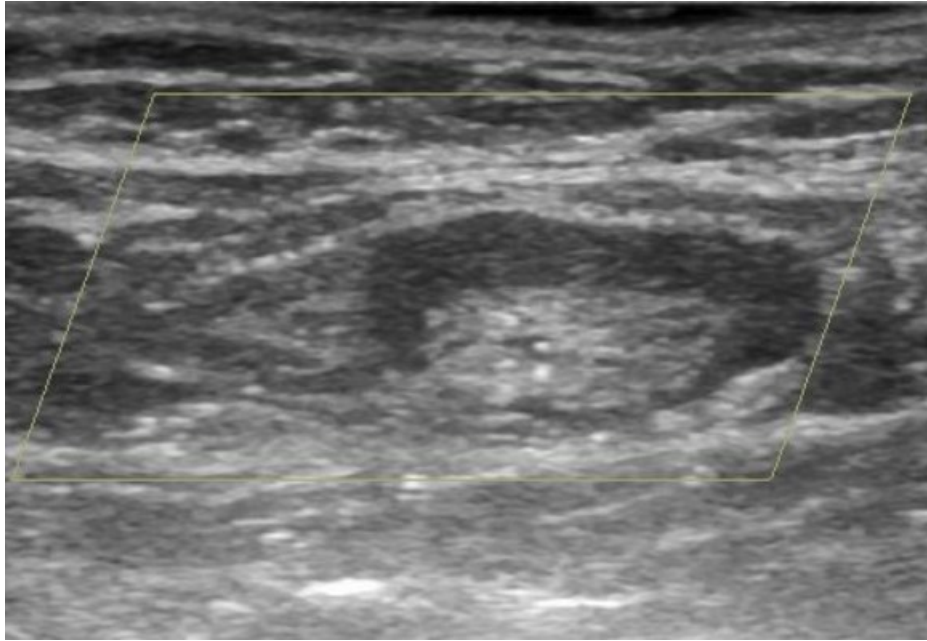


Obr. 6 – uzlina v axile podezřelého vzhledu s kulovitým tvarem bez patrného radiolucenčního středu, L/T index je rovný 1

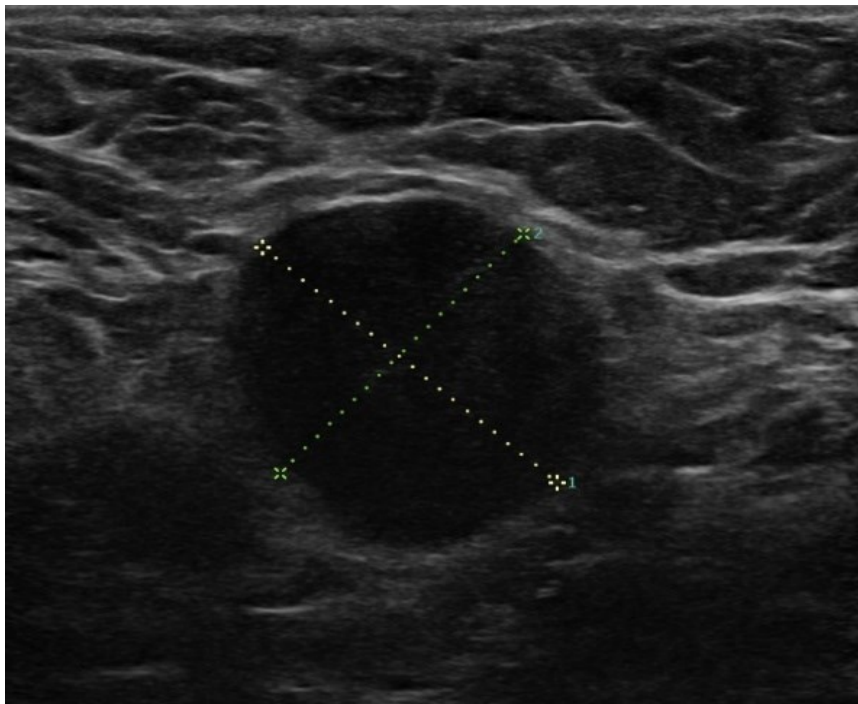
2.3.2 Ultrasonografie

Ultrazvuk je zlatým standardem ve vyšetřování axily. Fyzikálním základem ultrasonografie je akustické vlnění, které má v diagnostice frekvenci 1–10 MHz. Ultrazvukové vlnění se odráží na makroskopických rozhraních dvou prostředí s různou impedancí, rozptyluje se na mikroskopických rozhraních, na rozhraní dvou prostředí, pokud na ně nedopadá kolmo, se ohýbá a při průchodu hmotou se absorbuje, přičemž ztrácí svoji energii a mění se na teplo (24). Zdrojem ultrazvukového vlnění jsou piezoelektrické krystaly uložené ve vyšetřovací sondě. Síla odrazu ultrazvukového vlnění závisí na rychlosti ultrazvukového vlnění a hustotě vyšetřované tkáně. Diagnostika je založená na detekci ultrazvukových odrazů (ech) na různých tkáňových rozhraních (24). K vyšetření prsů se používají vysokofrekvenční lineární sondy s frekvencí nad 7,5 MHz, které mají velmi dobrou rozlišovací schopnost pro povrchové tkáně. Ultrasonografie prsů se provádí vleže na zádech a prs se vyšetřuje radiálně od periferie směrem k mamile (25). Ultrazvuk může pomoci při vyšetřování denzního, tedy mamograficky nepřehledného typu žlázy, dále v určení rozsahu invazivní složky nádoru, či určení lokálního stadiu, kdy je potřebné zjistit, zdali nádor nepronurůstá do svalů hrudní stěny nebo do kůže. Výhodnou ultrasonografie je absence radiační zátěže. Součástí ultrazvukového vyšetření prsů je i vyšetření obou axil. V hodnocení stavu lymfatických uzlin v ipsilaterální axile je vyšetření ultrazvukem metodou volby.

Fyziologické axilární uzliny jsou charakterizovány typickým ultrazvukovým obrazem, kdy mají oválný tvar, poměr jejich podélné osy k příčné (L/T poměr) je větší než dva, velikost uzlin je fyziologicky variabilní, přičemž benigní uzlina je za normálních okolností menší než 2 cm. Normální uzlina má obvykle dobře zachovalý hyperechogenní hilus. Kůra uzliny je tenká, bez nepravidelných rozšíření. Vaskularizace uzliny je fyziologicky polárního nebo hilového typu (Obr. 7). Benigní uzliny nevykazují strukturální změny v oblasti kortexu, nemívají kortikální noduly, nekrotické oblasti nebo kalcifikace. Patologická uzlina v axile (Obr. 8) je obvykle zvětšená, často se uvádí jako patologická velikost nad 2 cm (velikost ale není daná zcela přesně, důležitější jsou morfologické znaky než samotná velikost uzliny), s rozšířenou kůrou, s poměrem L/T menším než dva a má tedy zakulacený tvar (26), je výrazně hypoechogenní a má periferní vaskularizaci bez přítomnosti tukového hilu (27, 28).

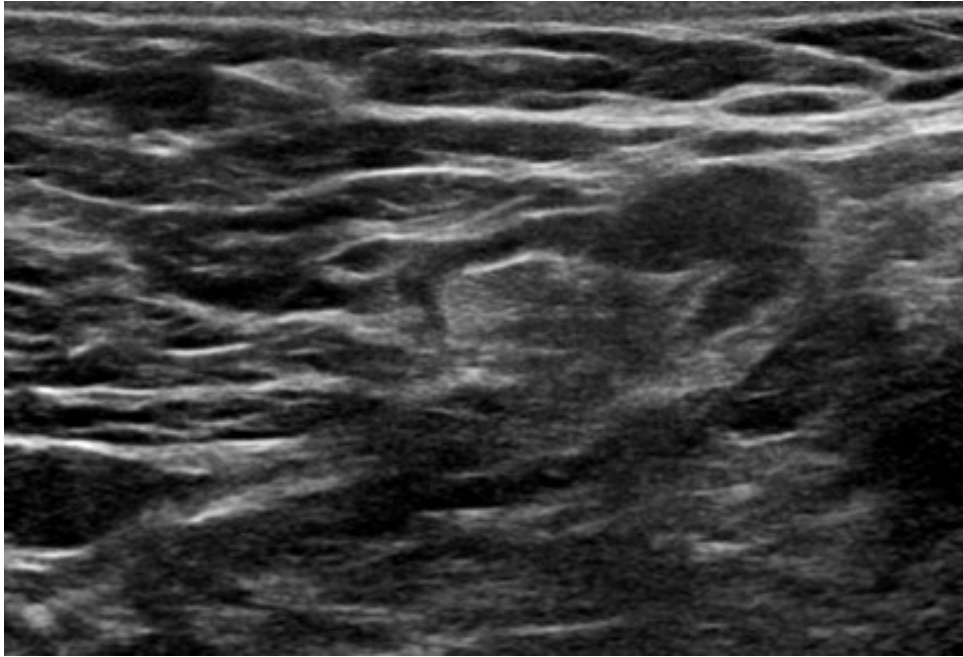


Obr. 7 – fyziologická uzlina v sonografickém obraze se zachovalým hyperechogenním hilem, štíhlým kortexem, L/T poměr je více než 2

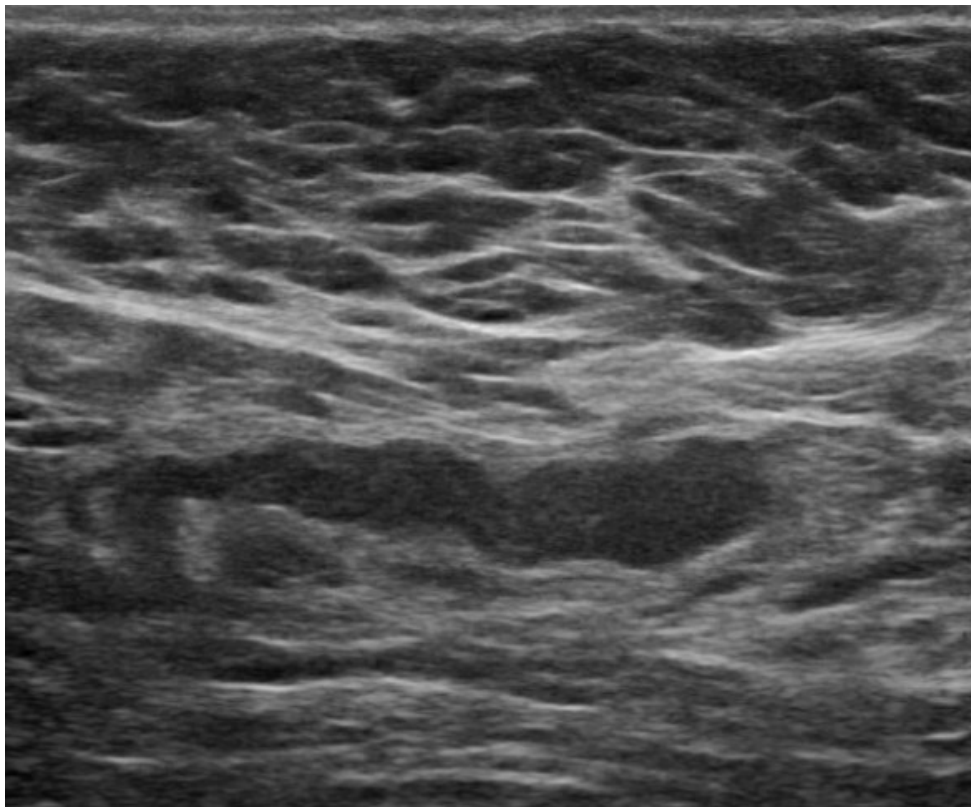


Obr. 8 – hypoechogenní kulovitá uzlina, L/T poměr je menší než 2, je patrná absence tukového hilu

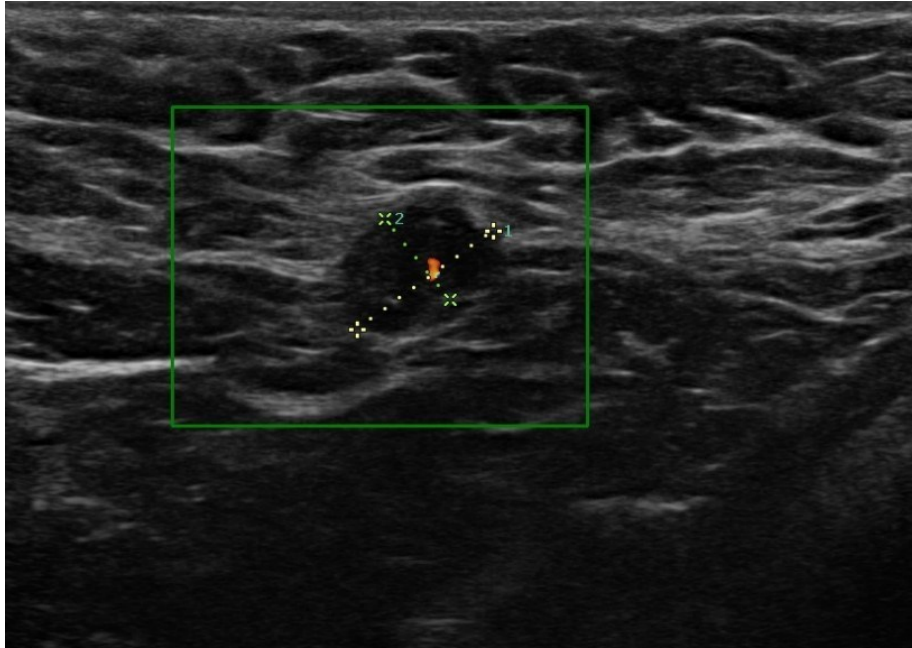
Nálezy v axile lze v některých případech považovat za jasně patologické. Tyto jasně patologické lymfatické uzliny musí být odlišeny od těch, které ještě nejsou tolik morfologicky změněné, což představuje větší diagnostický problém. Lymfatické uzliny, které mají jen málo vyjádřené morfologické změny, mohou mít nepravidelně distribuovanou kůru, někdy s fokálním rozšířením nebo s kortikálním nodulem (Obr. 9), nebo s patrnými nehomogenitami v jinak hypoechogenní kůře (Obr. 10), obvykle ale zůstává zachován tukový hilus a polární typ vaskularizace. Uzlina může být malá, ale kulatá a hypoechogenní s absencí hyperechogenního hilu (Obr. 11) a poměr L/T může být menší než dva (Obr. 11, 12). Pokud jsou tyto lymfatické uzliny s málo vyjádřenými morfologickými změnami nalezeny u pacientů bez karcinomu prsu a pokud jsou stranově symetrické, nejsou obvykle považovány za podezřelé. Jiná situace nastává, když je nález takové uzliny jednostranný a u ipsilaterálního prsu je již známá diagnóza karcinomu. Tyto morfologické změny je nutné hodnotit i v korelaci s nálezem na lymfatických uzlinách kontralaterální axily a v korelaci s velikostí a typem primárního karcinomu. Hodnocení těchto lymfatických uzlin závisí i na zkušenosti vyšetřujícího radiologa, zda bude danou uzlinu hodnotit jako podezřelou a indikuje histologickou verifikaci těchto změn na uzlině. Někdy může přispět k rozhodnutí o provedení biopsie hyperechogenní lem v okolí uzliny, který odpovídá edému. Tento edém je dalším ultrasonografickým znakem, který může poukazovat na přítomnosti metastázy v lymfatické uzlině (Obr. 13). V případě výše vyjmenovaných znaků, jako je difuzní rozšíření kůry lymfatické uzliny, fokální rozšíření kortexu, nehomogenity kortexu, absence hilu, menší L/T poměr, periferní typ vaskularizace a přítomnost edému, závisí indikace k biopsii i na stupni vyjádření těchto změn, na obrazu uzlin v kontralaterální axile a také na typu a velikosti primárního karcinomu. Tyto morfologické změny, pokud jsou vyjádřené velmi málo, nemusí vždy korelovat s přítomností metastázy (30, 31).



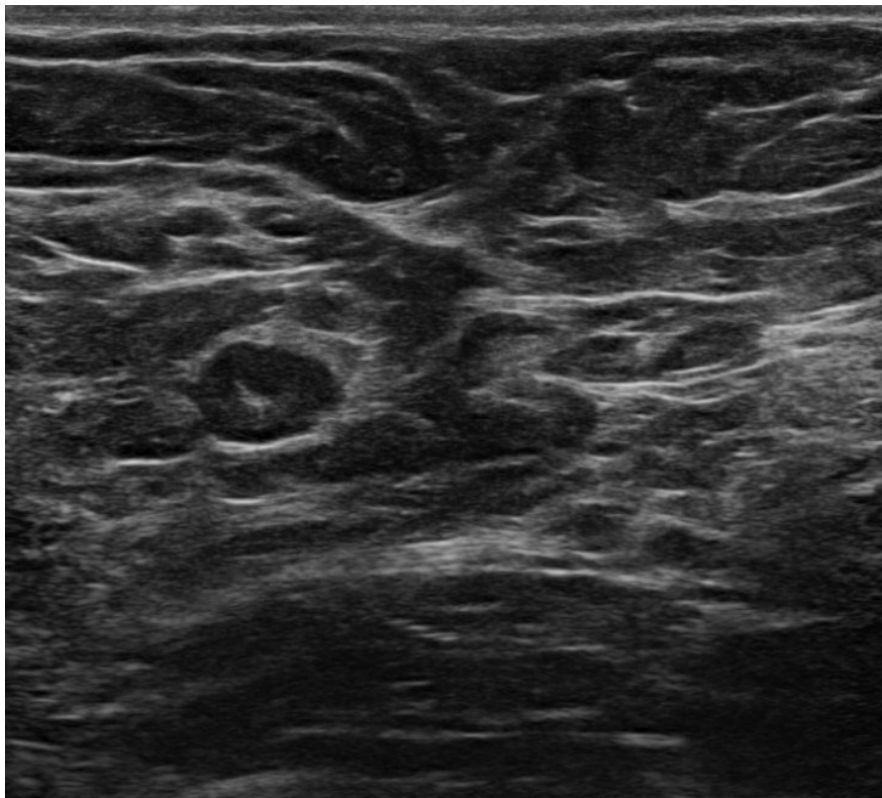
Obr. 9 – uzlina s fokálně rozšířeným kortexem



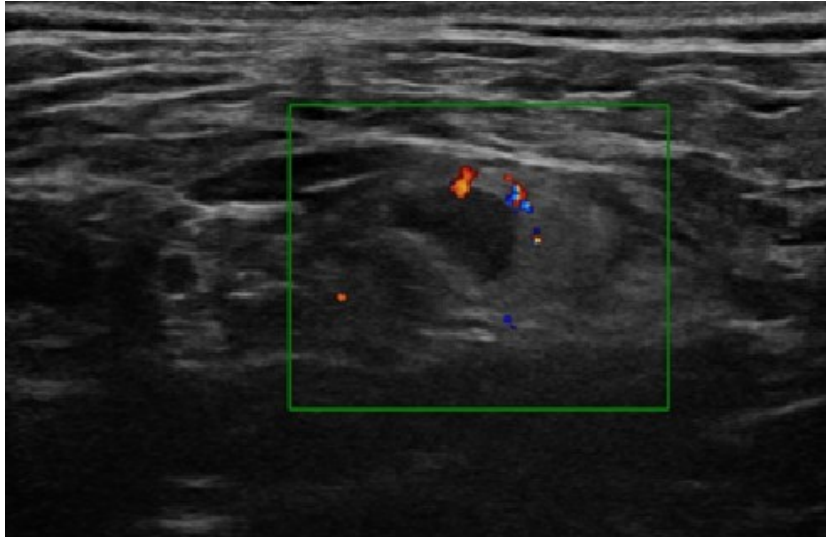
Obr. 10 – uzlina s difuzně rozšířeným nehomogenním kortexem



Obr. 11 – nezvětšená uzlina bez patrného hyperechogenního hilu s L/T poměrem menším než 2



Obr. 12 – nezvětšená uzlina s L/T poměrem menším než 2



Obr. 13 – perinodální edém

2.3.3 Elastografie

Elastografie je ultrasonografické vyšetření, při kterém je měřena elasticita tkání. Metoda je založená na existenci střížných (příčných) vln, které vznikají při průchodu ultrazvukového vlnění tkáněmi. Výstupem tohoto vyšetření je buď barvená mapa, která překrývá obraz v B-modu, nebo přímo naměřené hodnoty elasticity tkáně udávané v kPa. Typ barvy určuje stupeň elasticity zobrazované tkáně. Elastografické metody mohou být statické (kompresní) a dynamické (shear-wave elastografie). Předpokladem je, že tkáně s vyšším podílem vaziva nebo s vyšší tuhostí mají nižší elasticitu (22). S výhodou lze tuto metodu využít jako doplňkovou při rozhodování o biopsii v případě prsních lézí, ale i v případě axilárních uzlin. Shear-wave elastografie může poskytnout jak kvalitativní, tak kvantitativní informace o elasticitě tkáně. Změření elasticity v oblasti kortexu uzliny může přispět k diferenciální diagnostice reaktivních uzlin a metastaticky postižených uzlin a vyhnout se tak u některých pacientů zbytečné biopsii uzliny. Tato vyšetřovací metoda může být také doplňujícím vyšetřením k určení nejvíce podezřelého místa, tedy místa s nejnižší elasticitou, v rozšířeném kortexu uzliny, do kterého lze pak následně biopsii zacílit (32).

2.3.4 Magnetická rezonance

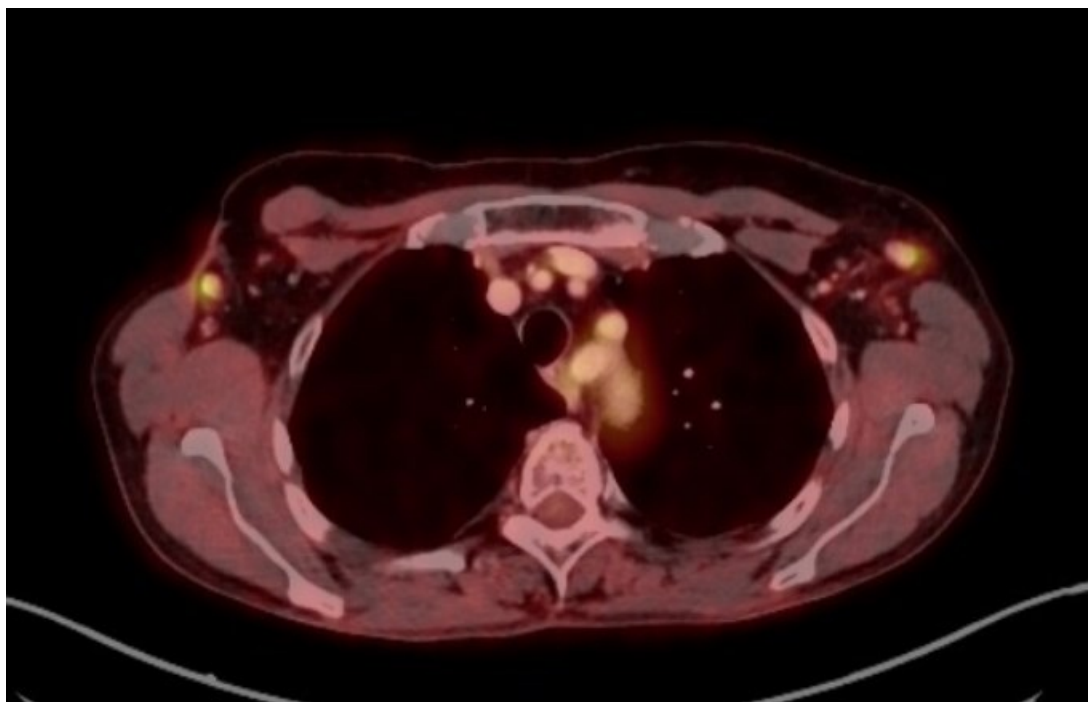
Magnetická rezonance (MR) je při vyšetření prsů metodou doplňkovou a má své specifické indikace. Jednou z indikací k magnetické rezonanci prsů je lokální staging již diagnostikovaného karcinomu.

Magnetická rezonance je metoda založená na přítomnosti silného magnetického a radiofrekvenčního elektromagnetického pole. Magnetická rezonance prsů je metoda velmi senzitivní, pro detekci invazivního karcinomu se v literatuře uvádí senzitivita 94–100 % (33). Její specifická je však nižší, 72 % (34, 35). MR prsů se provádí nativně a po aplikaci intravenózní kontrastní látky. Postkontrastně jsou zhotovovány dynamické sekvence, na kterých se sleduje tzv. „fokus syčení“ a charakter syčení v čase. MR není zobrazovací metodou nadřazenou mamografii nebo ultrasonografií. Magnetická rezonance slouží pouze jako metoda doplňková, která má většinou jasně dané specifické indikace (34). Výhodou MR je absence radiační zátěže, má ale nevýhodu absolutních nebo relativních kontraindikací. Mezi kontraindikace MR s podáním kontrastní látky patří gravidita, klaustrofobie, či přítomnost například kardiostimulátoru v těle pacienta, byť MR kompatibilního (i v tomto případě je nutné provést opatření a kardiostimulátor do MR kompatibilního módu nechat přenastavit ošetřujícím lékařem – většinou kardiologem). V případě axilárních uzlin je to metoda pouze orientační. Axilární uzliny se nativně zobrazují ve STIR obrazech jako hypersignální hladce ohraničené nebo lobulované protáhlé útvary většinou s patrným hyposignálním hilem. Nativně v T2 vážených obrazech lze dobře posoudit morfologii uzliny s patrným zachovalým hilem. Postkontrastně se kortex uzlin výrazně sytí (36). Pokud jsou lymfatické uzliny patologické, mohou mít stejně jako na ultrazvuku rozšířený kortex, mohou být stranově asymetricky zmnožené, mívají absenci hilu a L/T poměr je menší než dva nebo rovný jedné. Na základě nálezu z MR a při vyslovení podezření na přítomnost patologických či podezřelých uzlin lze doporučit přehodnocení předchozího ultrasonografického nálezu v axile, a tedy provedení tzv. second look ultrazvuku axilárních uzlin.

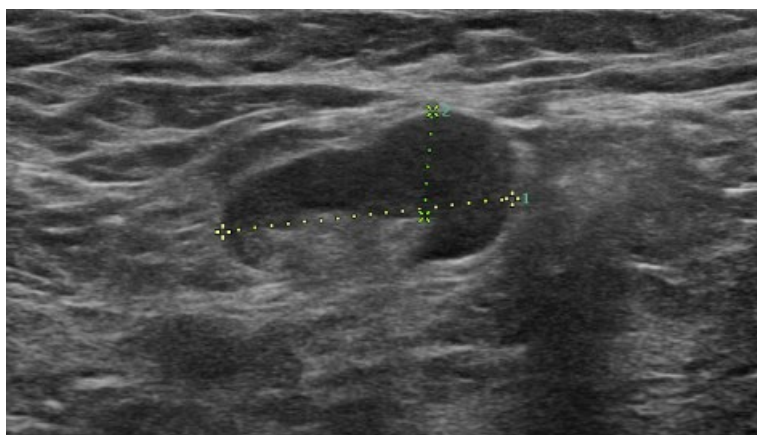
2.3.5 CT, PET/CT

CT a PET/CT není k hodnocení uzlin v době diagnózy většinou rutinně využíváno. CT je indikováno k posouzení vzdálených metastáz při stagingu karcinomu prsu. PET/CT je indikováno také v případě stagingu, ale spíše agresivnějšího typu nádoru jako je inflammatorní karcinom nebo Her-2-Neu pozitivní karcinom či karcinomy s metastaticky

postiženými uzlinami v ipsilaterální axile. Při korelaci metod PET/CT a sonografie lze u některých pacientů určit charakter uzlin s větší přesností (Obr. 14 a, b). S výhodou lze ke korelaci sonografických nálezů v axile využít provedeného plánovacího CT vyšetření před radioterapií. Obvykle jde o první objektivní vyšetření axily po operaci u pacientů, kteří podstupují adjuvantní radioterapii. Nález na doplňujícím ultrazvuku v rámci terciární prevence při diagnostické mamografii po léčbě lze tedy dobře srovnat s tímto předchozím vyšetřením při adjuvantní léčbě.



Obr. 14 – srovnání nálezu podezřelých uzlin při PET/CT vyšetření a následné sonografii axily, a – nález metastatických uzlin v obou axilách při PET/CT vyšetření



Obr. 14 – srovnání nálezu podezřelých uzlin při PET/CT vyšetření a následné sonografii axily, b – následná ultrasonografie levé axily, lymfatická uzlina koreluje s obrazem na PET/CT, má jednak difuzně rozšířený kortex a také patrný kortikální nodulus

2.3.6 Biopsie axilárních uzlin

2.3.6.1 Typy biopsií uzlin

V případě podezřelých morfologických změn na uzlině je nutné tyto změny verifikovat. Je možné použít více dostupných metod, a to cytologickou aspirací tenkou jehlou (FNA), core-cut biopsii nebo chirurgickou exstirpaci celé uzliny. Výhodou aspirace tenkou jehlou je, že je tento výkon méně rizikový, lze jej tedy využít v případě lymfatické uzliny uložené v hloubce axily při cévním svazku. Výsledkem FNA je ale pouze vyšetření cytologické. Výhodou core-cut biopsie je rychlost provedení, bezpečnost a také možností odebráním vzorků získat histologické vyšetření včetně imunohistochemie. Chirurgická exstirpace zůstává vyhrazena pro případy nejasných uzlin, kdy ze vzorku odebraného core-cut biopsií nelze přesně určit povahu uzliny.

V praxi se využívají všechny tyto dostupné metody. FNA se provádí perkutánně pod ultrasonografickou kontrolou. Je vyhrazena pro případy, kdy by core-cut biopsie byla riziková z důvodu hemoragických komplikací. Aspirační cytologie je sice vysoce senzitivní, v literatuře se udává senzitivita 72–75 %, ale senzitivita core-cut biopsie je ve srovnání s aspirační cytologií vyšší, 82–95 % (26, 37, 38). V porovnání s core-cut biopsií je u aspirační cytologie v literatuře uváděn vyšší podíl falešně negativních výsledků. Obě metody mají ale vysokou specificitu, v literatuře se udává specificita i 100 % (26). Nicméně rozdíl v senzitivitě obou těchto metod není dle některých dostupných zahraničních zdrojů statisticky významný, proto mohou být obě tyto metody použity k detekci metastázy v axilární uzlině (26, 37, 39). Senzitivita vyšetření aspirační cytologií je ale závislá i na zkušenosti lékaře provádějícího tento výkon a hodnotícího patologa. Na některých pracovištích je aspirační cytologie upřednostňována při obtížnějších podmínkách pro provedení biopsie, např. v případě velmi hlubokého uložení uzliny nebo blízkého vztahu uzliny s větší cévní strukturou, při přítomnosti jizevnatých změn v axile nebo při minimální vrstvě podkožního tuku. Jinak by k biopsii axilárních uzlin měla být využívána přednostně core-cut biopsie. Při správném technickém provedení, znalosti a předvídání možných komplikací je core-cut biopsie u většiny pacientů i za těchto obtížnějších podmínek bezpečná. Výhodou core-cut biopsie je, jak již bylo popsáno výše, že větší vzorky odebrané biopsií neumožňují pouze detekci přítomnosti metastázy v lymfatické uzlině, ale umožňují i histologickou verifikaci s možností určení histologického typu a imunoprofilu nádoru, což je v některých případech důležité pro plánování léčby. K potvrzení přítomnosti metastázy v ipsilaterální axilární uzlině lze tedy využít obě tyto metody v závislosti na zvyklostech pracoviště, zkušenostech

mamodiagnostika a hodnotícího patologa. Vzhledem k výše popsaným výhodám a vyšší senzitivitě core-cut biopsie by ale dle dostupné literatury měla být tato biopsie metodou první volby, zejména při ověřování histologické povahy uzlin při nejasném primárním karcinomu či tzv. „skrytém“ karcinomu mammy.

2.3.6.2 Technické aspekty core-cut biopsie axilárních uzlin

Core-cut biopsie axilárních uzlin se provádí pod ultrasonografickou navigací tzv. „free-hand“ technikou. S výhodou lze použít dopplerovské zobrazování krevního toku k vizualizaci axilární tepny a hilové cévy lymfatické uzliny před vlastním výkonem (40, 41). Výkon se provádí za sterilních podmínek v lokální anestezii po aplikaci 2 ml lokálního anestetika (nejčastěji 1% Marcainu) do kůže a do místa odběru. Poté se skalpelem provede na kůži malá incize (40). Ke core-cut biopsii se používá bioptické dělo s jehlou o průměru 14 G nebo 16 G. Jehla se zavádí pod ultrasonografickou kontrolou k lymfatické uzlině, poté se výstřelem 22 nebo 15 mm provede odběr vzorků. Použití dopplerovských technik při výkonu snižuje riziko krvácivých komplikací (41). V případě úzkého vztahu uzliny k cévnímu svazku si před výstřelem bioptické jehly za použití dopplerovské techniky lze opět zkontrolovat vzájemnou polohu jehly, uzliny a cévního svazku a změřit si délku výstřelu vzhledem k poloze cévních struktur. Průměr bioptické jehly závisí na prokrvení uzliny. Pokud je uzlina hypervaskularizovaná, je možné použít jehly o průměru 16 G z důvodů snížení rizika krvácení. Délka výstřelu je zvolena na základě hloubky, v jaké se uzlina nachází, nebo vzdáleností od cévního svazku. Počet odebraných vzorků závisí na technické úspěšnosti odběru. Odběr je technický úspěšný, pokud jsou vzorky reprezentativní a provádějící lékař si je vědom toho, že jehla při odběru zasáhla suspektní místo v kortexu uzliny. V takovém případě je pak jeden nebo dva vzorky vloženy do zkumavky s 10% formaldehydem pro histologickou diagnostiku a potvrzení nebo vyloučení metastázy dostačující (27, 40). Tzv. reprezentativnost vzorků lze posoudit i makroskopicky. Pokud jsou vzorky bílé nebo hnědé barvy, jsou tuhé a rychle padají ke dnu ve zkumavce s 10% formaldehydem, pak jsou pro diagnostiku považovány za reprezentativnější než vzorky žluté barvy, které se rozpadají a zůstávají na hladině (42). Tmavší nebo bělavé vzorky odpovídají tkáni uložené v kortexu (včetně změn při přítomnosti metastázy, fibrózy, histiocytózy, atd.), nažloutlé vzorky odpovídají tukové tkáni například z hilu uzliny nebo z okolního tuku v axile. Pro úspěšnost core-cut biopsie je tedy důležité odebrat co největší vzorek nebo co nejvíce vzorků z kortexu

uzliny nebo přímo z podezřelého místa v kortexu (například z nodulace v kortexu). Po ukončení odběru je místo incize uzavřeno stehem nebo stripem a sterilně překryto.

2.3.6.3 Komplikace při core-cut biopsii axilárních uzlin

Perkutánní core-cut biopsie je obecně velmi bezpečná diagnostická metoda (26, 27, 37–43). V literatuře jsou popisovány komplikace při core-cut biopsii lymfatických uzlin v jakékoliv lokalizaci v 0–2,9 % (40, 41). Těmito komplikacemi jsou míněny komplikace krvácivé při poranění cévní struktury a hematomy. V oblasti axily přicházejí v úvahu i jiné komplikace, jako je poranění nervu v blízkosti cévního svazku. Tato komplikace je ale velmi vzácná (39). V literatuře jsou dále v souvislosti s provedením core-cut biopsie v jiných lokalitách popisovány i zánětlivé změny, ale tyto nebyly zaznamenány při biopsii v oblasti axily. Mezi komplikace core-cut biopsie axilárních uzlin, ale i aspirace tenkou jehlou, patří tedy již zmíněné hemoragie (26, 37–45). Přestože je core-cut biopsie v oblasti axily technicky náročnější než biopsie v oblasti prsní žlázy, všem těmto komplikacím lze předcházet správnou technikou odběru a znalostí anatomických poměrů v oblasti axily (38, 41). U pacientek užívajících warfarin je před výkonem doporučeno převedení na nízkomolekulární heparin (43). Podle standardů British Society of Breast Radiology je doporučeno přerušit užívání perorálních antikoagulancií 12–24 hodin před výkonem a opětovné nasazení terapie může být provedeno po 6–8 hodinách po výkonu. Dle těchto doporučení rovněž není nutné vyšetřovat koagulační parametry u všech pacientů, kteří neužívají Warfarin nebo jiná antikoagulancia. U starších pacientů a u pacientů s možnými změněnými koagulačními poměry je vhodné před výkonem vyšetřit koagulační parametry aniž by užívali antikoagulancia nebo antitrombotika. Vyšetření koagulace před výkonem a použití dopplerovského zobrazování cév během výkonu snižuje riziko výskytu závažných krvácivých komplikací na minimum. Při krvácení v důsledku zasažení menší cévní struktury při uzlině je pak u většiny pacientek dostačující stavění kompresí (40). Při předpokládaném obtížném přístupu během biopsie a vysokém riziku krvácení je doporučeno upřednostnit aspiraci tenkou jehlou před core-cut biopsií.

2.3.7 Biopsie sentinelové uzliny a disekce axilárních uzlin

Chirurgická léčba karcinomu prsu je jednou ze základních terapeutických postupů. V případě invazivních nádoru zachycených v I. klinickém stádiu (karcinomy do 2 cm, bez postižených

lymfatických uzlin a bez vzdálených metastáz) je primárně indikovaná právě léčba chirurgická, konkrétně parciální resekce (nebo mastektomie v případě multicentricity) a biopsie sentinelové uzliny. Neoadjuvantní onkologická léčba bývá indikovaná v případě invazivních karcinomů o velikosti nad 2 cm bez postižení uzlin (rozhodnutí o neoadjuvanci v tomto případě závisí někdy i na poměru velikosti nádoru a velikosti prsu) nebo v případě karcinomů s postiženými lymfatickými uzlinami v ipsilaterální axile v době diagnózy. Tato neoadjuvatní léčba je cílená podle histologického typu a podle molekulárního subtypu nádoru. Po ukončené neoadjuvantní léčbě je u většiny pacientů indikován chirurgický výkon na prsu, jehož rozsah závisí na vstupním nálezu v oblasti prsní žlázy (velikost invazivního nádoru, rozsah postižení in situ složkou nádoru, počet ložisek, prorůstání do okolních struktur). Chirurgický rozsah výkonu v axile se také odvíjí od původního nálezu v oblasti ipsilaterální axily v době diagnózy. V případě, že uzliny nebyly v době diagnózy postižené, je po neoadjuvantní léčbě indikovaná biopsie sentinelové uzliny. Pokud byly v době diagnózy přítomny více jak tři metastaticky postižené uzliny v axile nebo byl přítomen paket uzlin, pak je indikovaná disekce axily. Od disekce axily se upouští v případě postižení jedné, dvou, event. tří uzlin (záleží i na typu a agresivitě primárního nádoru). Tyto uzliny je pak nutné před neoadjuvantní léčbou histologicky ověřit core-cut biopsií a pro potřeby následného chirurgického výkonu také označit buď pigmentem, klipem nebo radioaktivními zrny. U těchto nemocných s postižením jedné až tří lymfatických uzlin v době diagnózy je tedy po neoadjuvantní léčbě indikována cílená axilární disekce, to znamená odstranění sentinelové uzliny a uzlin, které byly v době diagnózy hodnoceny jako patologické nebo podezřelé, byly histologicky verifikovány a označeny.

3. Empirická část

3.1 Předpoklad

Cílem empirické části této práce je vytvoření návodu jak vyšetřit axilu u pacientů s karcinomem prsu, stanovit určité morfologické znaky, které mohou být prediktory metastatického vývoje v axilárních lymfatických uzlinách a zároveň upozornit na znaky, které by mohly být vodítkem k provedení biopsie uzliny. Podezřelá (suspektní) lymfatická uzlina vždy vyžaduje verifikaci buď core-cut biopsií nebo aspirací tenkou jehlou. Prvním z dílčích cílů této práce je vyhodnocení biopsií axilárních uzlin a korelace s histopatologickými nálezy v uzlinách u pacientů s karcinomem prsu. Druhým dílčím cílem je vyhodnotit korelaci mezi předoperačním ultrasonografickým vyšetřením axily a peroperační biopsií sentinelové uzliny, přičemž jde hlavně o korelaci následně pozitivních sentinelových uzlin a jejich předoperačního ultrazvukového obrazu, vyhodnocení negativní prediktivní hodnoty ultrasonografického předoperačního stagingového vyšetření axily a také korelace pozitivních nálezů v sentinelových uzlinách s histologickým typem a velikostí primárního karcinomu. Třetím z dílčích cílů této práce je vyhodnocení senzitivity a specificity pro přítomnost metastázy v případě jednotlivých morfologických znaků na uzlinách s minimálními změnami.

Na základě těchto retrospektivních analýz a současných publikovaných vědeckých poznatků byl vysloven předpoklad, že lze vytvořit zcela nový jednoduchý algoritmus nebo skórovací systém hodnocení lymfatických uzlin s doporučením k provedení předoperační biopsie. Tento skórovací systém by měl být založen jednak na hodnocení morfologických změn lymfatické uzliny a jednak na velikosti primárního karcinomu, jeho histologickém typu včetně molekulární imunofenotypizace a na četnosti ložisek v prsu. Základem této práce je rozbor retrospektivních analýz našeho souboru pacientů, návrh skórovacího systému a poté jeho implementace v klinické praxi. Konečným cílem je tedy posoudit úspěšnost hodnocení morfologicky změněných lymfatických uzlin pomocí navrženého skórovacího systému v klinické praxi jak retrospektivně na pacientech, u kterých došlo k nadhodnocení nebo podhodnocení nálezu lékařem a také prospektivně, přičemž je uzlina hodnocena dvěma lékaři nezávisle na sobě bez použití skórovacího systému a s jeho použitím. Předpokladem je, že toto bodové hodnocení morfologických změn lymfatických uzlin může sloužit jako vodítko k indikaci předoperační histologické verifikace a jednak tímto redukovat počet neindikovaných biopsií, nebo naopak indikovat biopsii v případě, kdy by při hodnocení lékařem mohlo dojít k podhodnocení nálezu na lymfatické uzlině.

3.2 Cíle dizertační práce

1. Retrospektivní analýza histopatologických nálezů z core-cut biopsií axilárních uzlin – studie 1
2. Retrospektivní analýza korelace negativního předoperačního stagingu v oblasti axily a histologického nálezu z biopsie sentinelové uzliny – studie 2
3. Retrospektivní analýza nálezů na předoperační ultrasonografii axily a vyhodnocení jednotlivých znaků na lymfatických uzlinách s málo vyjádřenými morfologickými změnami – studie 3
4. Stanovení skórovacího systému lymfatických uzlin v ipsilaterální axile při diagnóze karcinomu prsu a retrospektivní analýza implementace skórovacího systému v klinické praxi – studie 4
5. Analýza pilotní prospektivní studie po implementaci skórovacího systému v klinické praxi – studie 5

Všechny studie byly schváleny Etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s vyšetřením a zároveň s anonymním využitím dat a obrazové dokumentace pro statistické účely.

3.3 Studie č. 1

Retrospektivní analýza histopatologických nálezů z core-cut biopsií axilárních uzlin

Úvod

Biopsie axilárních uzlin je bezpečná a přesná metoda k verifikaci patologických změn lymfatické uzliny v axile. Indikována je nejčastěji v případě podezření na přítomnost metastázy karcinomu prsu při ultrasonografickém vyšetření axily, ale také při uzlinovém syndromu axily nejasné etiologie, při nálezů klinicky hmatné uzliny nejasného původu, při nálezů podezřelých uzlin z jiných zobrazovacích metod (například CT, PET/CT) nebo v případě vyloučení nebo potvrzení hematologické malignity, pokud nelze provést chirurgickou exstirpaci celé lymfatické uzliny. V případě karcinomu prsu je staging axilárních uzlin jedním z faktorů určujících typ primární terapie.

Cíl

Cílem této studie je vyhodnotit histologické nálezy při core-cut biopsiích axilárních uzlin a také vyhodnotit počet komplikací při provedení těchto výkonů. Na základě těchto histologických výsledků je v této studii spočítána senzitivita core-cut biopsie pro detekci metastázy a počet falešně negativních výsledků. Také jsou zhodnoceny možnosti core-cut biopsie v diagnostickém algoritmu vyšetřování pacientů s hematologickou malignitou.

Metodika a materiál

Na našem pracovišti jsme od ledna 2014 do září 2018 provedli celkově 932 core-cut biopsií. Z tohoto celkového počtu bylo 164 biopsií provedeno na lymfatických uzlinách v axile. Morfologie uzlin byla ultrasonograficky hodnocena jako normální (fyziologická), suspektní (podezřelá) nebo patologická. Uzliny s normálním (fyziologickým) obrazem nebyly k biopsii indikovány. K biopsii byly indikovány vždy uzliny podezřelé (suspektní). Podezřelé uzliny mohou mít morfologické změny, které jsou v ultrasonografickém obraze málo vyjádřené a tyto morfologické změny nemusí vždy korelovat s přítomností metastázy. Proto bývá u všech těchto lymfatických uzlin indikovaná histologická verifikace. Uzliny, které byly v ultrasonografickém obraze jasně patologické nebo tvoří pakety, nemusí být vždy histologicky verifikované. Například v případě jasně patologického paketu uzlin v axile a přítomnosti dalších vzdálených metastáz bývá k histologické verifikaci indikovaný pouze primární karcinom.

Do této studie byli zahrnuti pacienti s indikovanou biopsií axilárních uzlin, tedy pacienti s karcinomem prsu v anamnéze s ultrasonograficky podezřelou nebo patologickou uzlinou, pacienti s patologickou uzlinou bez anamnézy karcinomu prsu, pacienti s nejasným uzlinovým syndromem axily bez onkologické anamnézy, pacienti s podezřením na hematoonkologickou malignitu a nemožností chirurgické exstirpace celé uzliny, pacienti s náhodným nálezem zvětšené uzliny neznámé etiologie. Data byla hodnocena retrospektivně, přičemž v této studii bylo provedeno pouze vyhodnocení histologických nálezů z core-cut biopsií bez korelace s morfológickými změnami.

Biopsie byla provedena “free-hand” technikou. Za sterilních podmínek při krytí sterilní rouškou a po negativní aspiraci byly aplikovány 2 ml lokálního anestetika (1% Marcaine). Na kůži byla skalpelem provedena malá incize. K biopsii byla použita jehla o průměru 12 nebo 14 G. Jehla byla zavedena k lymfatické uzlině pod ultrasonografickou kontrolou. Poté byly odebrány 1 až 2 vzorky délky 15 nebo 22 mm. Dostačující je i jeden vzorek, pokud je reprezentativní a pokud je jistota, že byl odebrán z podezřelého místa. Tzv. reprezentativnost vzorků lze posoudit i makroskopicky. Pokud jsou vzorky bílé nebo hnědé barvy, jsou tuhé a rychle padají ke dnu ve zkumavce s 10% formaldehydem, pak jsou pro diagnostiku považovány za reprezentativnější než vzorky žluté barvy, které se rozpadají a zůstávají na hladině (40). Tmavší nebo bělavé vzorky odpovídají tkáni uložené v kortexu (včetně změn při přítomnosti metastázy, fibrózy, histiocystózy atd.), nažloutlé vzorky odpovídají tukové tkáni například z hilu uzliny nebo z okolního tuku v axile. Pro úspěšnost core-cut biopsie je tedy důležité odebrat co největší vzorek nebo co nejvíce vzorků z kortexu uzliny nebo přímo z podezřelého místa v kortexu (například z nodulace v kortexu).

Po každé biopsii uzliny v axile bylo místo 5 minut manuálně komprimováno z důvodu prevence hemoragie. Pokud se objevilo menší krvácení z vpichu, byla komprese prodloužena na 10–15 minut. Pacientka byla následně 30 minut pod dohledem zdravotního personálu. Kontrolní ultrasonografie axily byla po biopsii axilárních uzlin provedena po výkonu vždy, a to přibližně po uplynutí doby 30 minut po výkonu.

Histopatologické výsledky byly následně vyhodnoceny v programu MS Excel a k provedení statistické analýzy byl použitý software MedCalc verze 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Byla vyhodnocena senzitivita pro detekci metastázy v případě pacientů s anamnézou karcinomu prsu, dále byl vyhodnocen počet jiných nálezů v lymfatických

uzlinách, počet komplikací při core-cut biopsiích v axilárních uzlinách a také bylo posouzeno postavení core-cut biopsie lymfatických uzlin v diagnostice hematologických malignit.

Výsledky

Z celkového počtu 164 biopsií provedených na axilárních uzlinách mělo 148 pacientů v anamnéze rakovinu prsu. U těchto pacientů byla metastáza nalezena u 124 pacientů (83,8 %), u 10 nemocných (6,7 %) šlo o folikulární hyperplazii, u 5 pacientů (3,4 %) byla diagnostikována histocytóza, u jednoho pacienta šlo o fibrózu (0,7 %) a u 8 pacientů (5,4 %) byly nalezeny pouze normální struktury uzliny bez patologických změn (Tab. 1, Tab. 2, Graf 1). U dvou pacientek byla metastáza core-cut biopsií vyloučena a potvrzena byla až sentinelovou biopsií. Senzitivita biopsie pro detekce metastázy karcinomu prsu byla v naší studii 98,4 % (95% CI...94,4 %–99,8 %).

U 16 pacientů z celkového počtu 164 nebyla známa anamnéza malignity v prsu (Tab. 1). Mezi těmito pacienty byl u 5 nemocných (31,3 %) potvrzen maligní lymfom. U 4 pacientů (25 %) byla nalezena folikulární hyperplazie, u 2 pacientů (12,5 %) byla potvrzena metastáza jiného než prsního karcinomu, u 2 dalších pacientů (12,5 %) byl zachycen obraz sarkoidního granulomu a u 1 pacienta (6,3 %) histiocytóza bez dalších patologických změn (Tab. 1).

Pacienti s rakovinou prsu a metastázou v lymfatické uzlině podstoupili neoadjuvatní onkologickou léčbu. Metastáza v uzlině byla u těchto pacientů definitivně potvrzena po následné chirurgické disekci axilárních uzlin při operaci. U pacientů, u kterých již metastáza z pooperační biopsie uzliny potvrzena nebyla, bylo toto považováno za kompletní patologickou odpověď na léčbu. Z celkového počtu bioptovaných uzlin u pacientů s karcinomem prsu bylo 24 uzlin s benigním výsledkem. Tito pacienti podstoupili primárně chirurgickou léčbu s biopsií sentinelové uzliny. U 2 z těchto pacientů byla metastáza potvrzena pooperačně. U těchto dvou pacientů byl tedy výsledek core-cut biopsie lymfatické uzliny falešně negativní. Ve skupině pacientů s karcinomem prsu v osobní anamnéze nebyl nalezen žádný případ metastázy jiného karcinomu než karcinomu prsu.

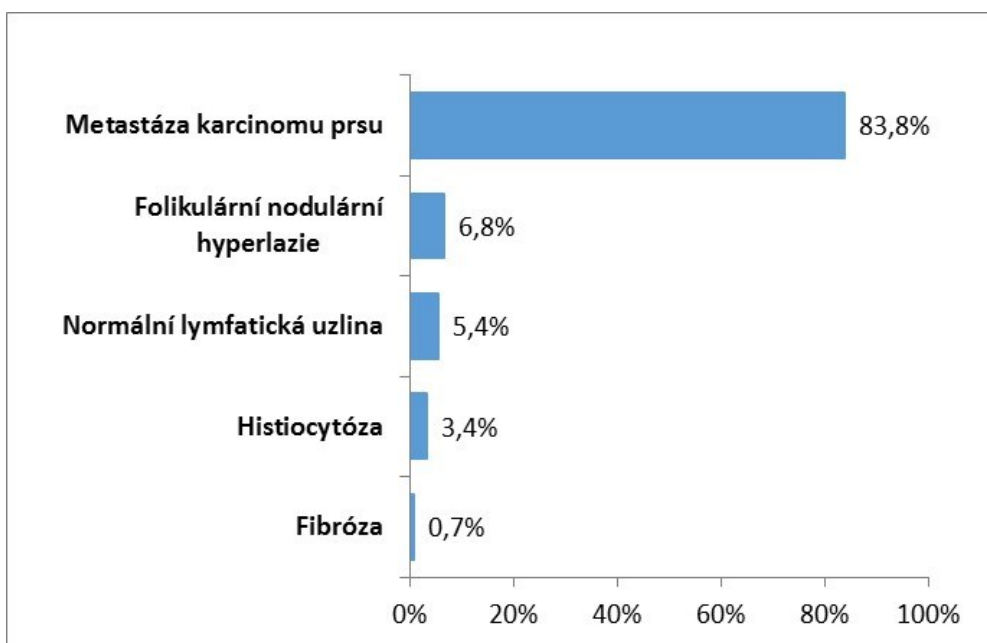
U pacientů bez karcinomu prsu v anamnéze s maligním histologickým výsledkem z biopsie lymfatické uzliny byl doporučen následný postup podle výsledku. Pacienti s prokázaným karcinomem jiného původu nebo pacienti s lymfomem byli léčeni specifickou terapií dle konkrétního onemocnění. U pacientů s benigním výsledkem biopsie byl opět

zvolen postup dle histologického výsledku. U jednoho z nich byl potvrzen lymfom následnou chirurgickou exstirpací celé uzliny. Sarkoidóza byla potvrzena u jednoho pacienta s nálezem sarkoidního granulomu v uzlině. Druhý pacient s nálezem sarkoidního granulomu byl odeslán k praktickému lékaři k došetření nálezu, nicméně další informace o něm se již nepodařilo dohledat. U ostatních pacientů s benigním výsledkem byl naplánován kontrolní ultrazvuk axily za 6 a 12 měsíců. Při tomto kontrolním ultrazvuku byl nalezen buď stacionární obraz nebo regrese nálezu v axile.

V celém souboru pacientek nebyla zaznamenána žádná klinicky významná komplikace po core-cut biopsii axilárních uzlin. Během 30 minut po výkonu, kdy pacienti zůstávali pod dohledem zdravotnického personálu, se nevyskytla žádná postbiopstická komplikace. Při kontrolní ultrasonografii axily za 30 minut po výkonu nebyly u většiny pacientů zaznamenány žádné postbiopstické změny, v některých případech přetrvávalo postbiopstické prosáknutí v místě po biopsii, u 2 pacientů byl patrný drobný hematoma o velikosti do 10 mm. Žádná další pozdní komplikace nebyla zaznamenána ani v časovém horizontu šesti měsíců po výkonu.

Histopatologické nálezy	Pacienti s karcinomem prsu v anamnéze	Pacienti bez karcinomu prsu v anamnéze
Metastáza karcinomu prsu	124	0
Metastáza jiného karcinomu	0	2
Lymfom	0	5
Folikulární nodulární hyperplazie	10	4
Histiocytóza	5	1
Fibróza	1	1
Normální lymfatická uzlina	8	1
Sarkoidní granulom	0	2
Celkem	148	16

Tab. 1 – analýza histopatologických výsledků při core-cut biopsii axilárních uzlin



Graf 1 – histopatologické nálezy u pacientů s karcinomem prsu v anamnéze

Celkový počet pacientů s biopsií axilární uzliny a s karcinomem prsu v anamnéze	148
Pacienti s detekcí metastázy	126
Pacienti s detekcí metastázy diagnostikovanou předoperační biopsií	124
Pacienti s metastázou diagnostikovanou sentinelovou biopsií	2

Tab. 2 – analýza histopatologických výsledků core-cut biopsie axilárních uzlin u pacientů s karcinomem prsu v anamnéze

Diskuze

Core-cut biopsie axilárních uzlin je již standardní diagnostickou metodou v algoritmu vyšetřování a určování stagingu karcinomu prsní žlázy. Je indikována zejména v případě přítomnosti suspektních axilárních lymfatických uzlin při již diagnostikovaném karcinomu prsu nebo k histologické verifikaci patologických lymfatických uzlin v axile při neznámé

primární lézi. V některých případech, např. při velikosti solitárního karcinomu do 20 mm a nejednoznačné uzlině v ipsilaterální axile, rozhoduje výsledek core-cut biopsie o následné strategii léčby. V případě zachycené metastázy v lymfatické uzlině by převážně primárně měla následovat systémová onkologická léčba. Naopak v případě nezachycení metastázy by ve většině případů karcinomů o velikosti do 2 cm následoval primárně chirurgický výkon s parciální resekci v oblasti prsní žlázy a biopsií sentinelové uzliny. S ohledem na údaje v dostupné literatuře je core-cut biopsie axilárních uzlin standardní metodou v diagnostickém algoritmu vyšetřování karcinomu prsní žlázy a s výhodami při minimálních až téměř žádných komplikacích ji lze využít jako metodu první volby (27, 37, 38, 40). Přesnost diagnostiky a stagingu lymfatických axilárních uzlin je pro léčbu zcela zásadní (45–47) a v detekci metastáz je právě core-cut biopsie velmi přesná, v literatuře je udávaná citlivost mezi 88–100 % (27). Výsledky v literatuře korelují s výsledky v naší studii, kde byla prokázána senzitivita pro detekce metastázy karcinomu prsu 98,4 %. Koincidence karcinomu prsu a onemocnění lymfatických uzlin v axile jiného než metastatického původu (myšleno metastáz karcinomu prsu) v ipsilaterální axile je vzácné. V literatuře jsou jen velmi ojediněle popsány případy koincidence karcinomu prsu a například primární tuberkulózy axilárních uzlin (48). V našem souboru se rovněž nevyskytl žádný případ koincidence karcinomu prsu a jiného onemocnění lymfatických uzlin v ipsilaterální axile.

Další indikací, kde má core-cut biopsie vysokou citlivost je vyloučení přítomnosti metastázy karcinomu jiného původu než karcinomu prsu. K potvrzení nebo vyloučení hematoonkologické malignity je preferována chirurgická exstirpace celé uzliny. Core-cut biopsie může být indikována v případě diagnózy maligního lymfomu (49, 50), pokud exstirpaci celé uzliny v celkové anestezii nelze z nějakého důvodu provést (49, 51). Jde o velmi bezpečnou biopstickou metodu. Pokud je dobře zvolena přístupová cesta, která může být ovlivnitelná polohou pacienta a také využitím dopplerovského zobrazení cévních struktur, lze tento výkon provést bez jakýchkoli komplikací.

Závěr

Z výsledků této studie vyplývá, že lymfatické uzliny v ipsilaterální axile v případě diagnózy karcinomu prsu na základě ultrasonografického vyšetření označené jako podezřelé, by měly být histologicky verifikované. Ultrasonograficky navigovaná biopsie je velmi přesná a bezpečná metoda k histologické verifikaci těchto změn. Z jiných indikací může být tato

metoda využita k potvrzení diagnózy metastázy jiného primárního tumoru. Ze studie zároveň vyplývá ještě jeden důležitý závěr, a to, že ne všechny jasně patologické uzliny nebo pakety uzlin v ipsilaterální axile při známém karcinomu prsu musí být histologicky verifikovány. Koincidence rakoviny prsu a uzlinového syndromu jiné etiologie v ipsilaterální axile je totiž vzácná.

3.4 Studie č. 2

Retrospektivní analýza korelace negativního předoperačního stagingu v oblasti axily a histologického nálezu z biopsie sentinelové uzliny

Úvod

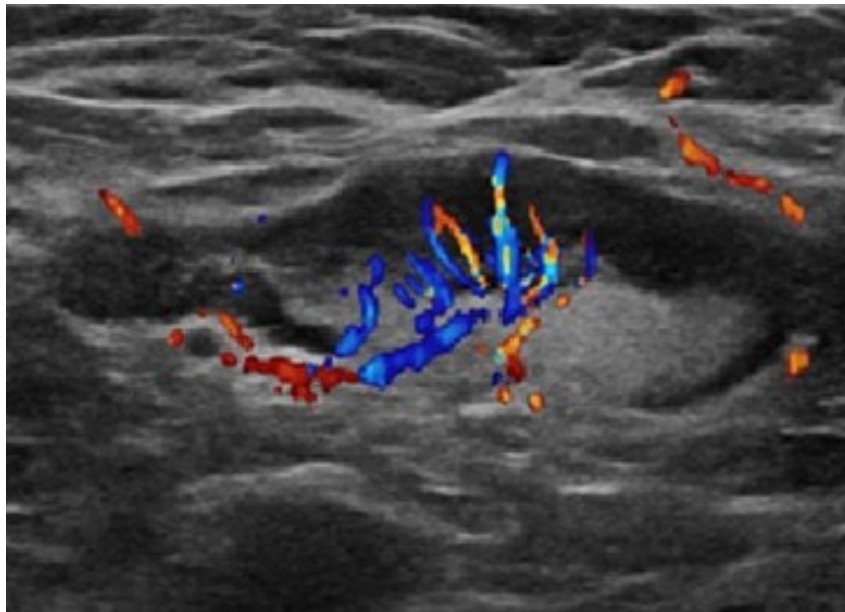
Lymfatické uzliny ipsilaterální axily jsou u pacientů s karcinomem prsu nejčastějším místem metastáz a přítomnost těchto metastáz je důležitým prognostickým faktorem. Riziko metastázování do axilárních uzlin souvisí s velikostí primárního tumoru v době diagnózy, se stupněm diferenciacie nádorových buněk (gradingem), přítomností lymfangioinvaze a počtem přítomných nádorů v prsu, tedy multicentricitou nebo multifokalitou (3). Všichni pacienti s nově diagnostikovaným karcinomem prsu podstupují ultrasonografické vyšetření axil. Na základě určitých ultrasonografických kritérií jsou uzliny klasifikovány jako fyziologické (normální), podezřelé (suspektní) nebo patologické.

Jasně patologická uzlina je zvětšená (většinou se uvádí velikost nad 2 cm, velikost ale není jasně daná, více záleží na morfologických změnách), hypoechogenní, bez patrného tukového hilu, L/T poměr je menší než dva (je tedy tvarově zakulacená) a v barevném mapování má periferní typ vaskularizace (3).

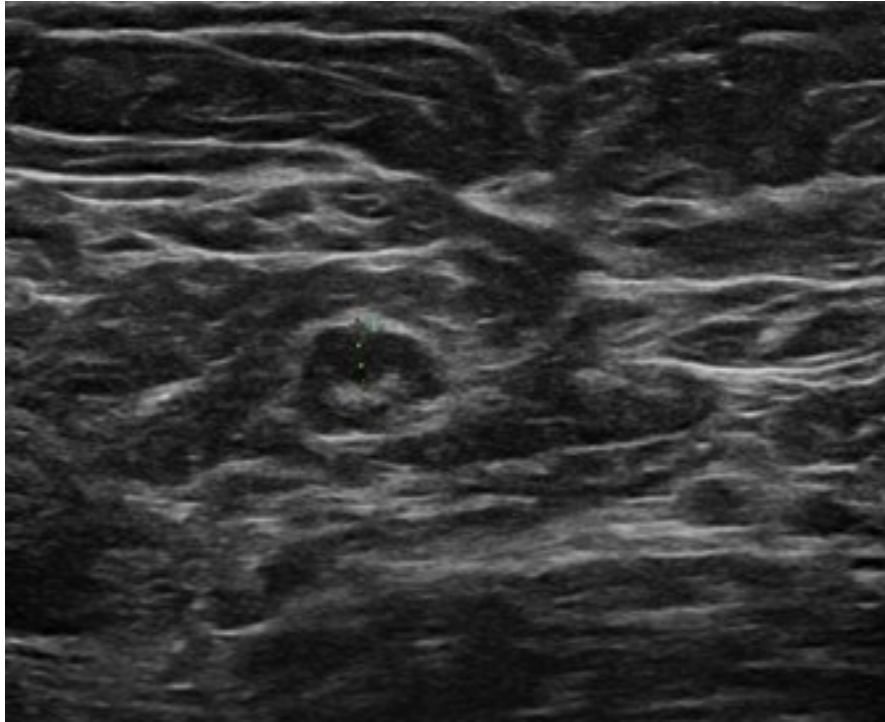
Nicméně, od těchto jasně patologických uzlin by měly být odlišeny uzliny, které ještě nejsou tak velmi morfologicky změněné. Lymfatické uzliny s těmito málo vyjádřenými morfologickými změnami mohou mít difuzně širší kortex (Obr. 15), nebo kortex difuzně normální šíře s fokálním kortikálním rozšířením nebo kortikální nodulací (Obr. 16), nebo mohou mít patrné nehomogenity v jinak málo rozšířeném kortexu, hyperechogenní hilus a polární typ vaskularizace bývají převážně zachovány. Na druhou stranu se může vyskytnout malá uzlina do 10 mm, která nemá tukový hilus a její L/T poměr je rovný jedné (Obr. 17). Taková uzlina rovněž nemusí být jasně patologická, protože není zvětšená, ale měla by být považována za suspektní s následnou histologickou verifikací. V některých případech může k rozhodnutí o biopsii přispět přítomnost edému kolem uzliny projevující se na ultrazvuku hyperechogenním lemem (Obr. 18). Důležitým faktorem v indikaci k biopsii uzliny je i zkušenost vyšetřujícího radiologa. Nevýrazné morfologické změny nemusí vždy korelovat s nálezem metastázy (3, 45).

Cíl

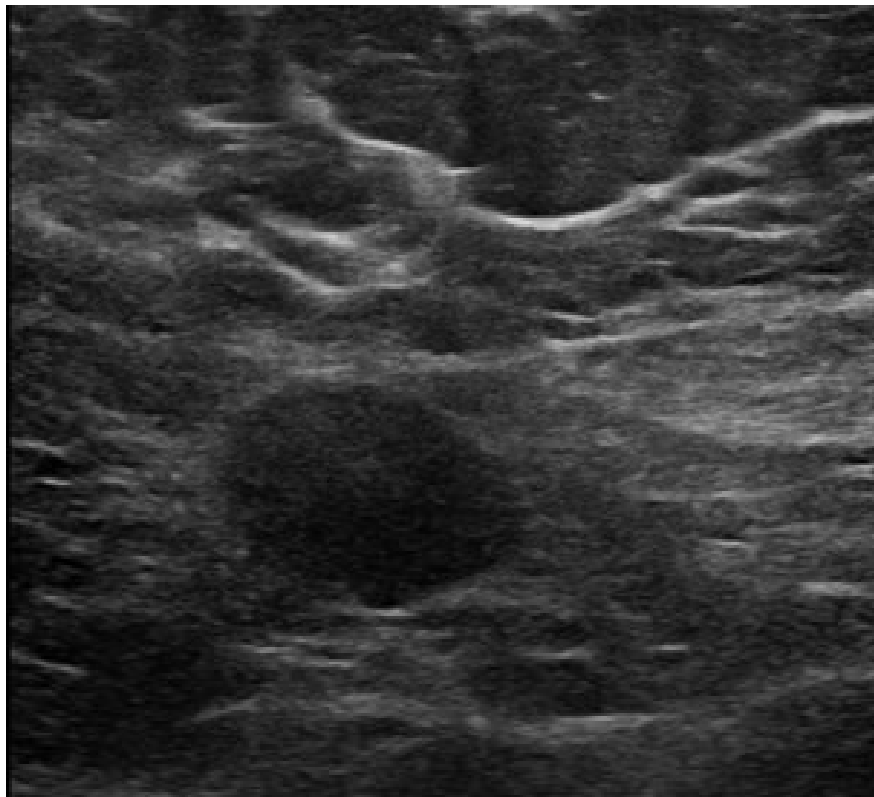
Cílem této retrospektivní studie je vyhodnocení korelace mezi předoperačním stagingem v oblasti axily u pacientů s karcinomem prsu a histopatologickým nálezem z biopsie sentinelové uzliny. Prvním z dílčích cílů je zhodnotit negativní prediktivní hodnotu předoperačního ultrasonografického vyšetření. Druhým dílčím cílem je korelace ultrasonografických obrazů lymfatických uzlin v ipsilaterální axile v době diagnózy a pozitivních biopsií sentinelových uzlin po operaci. Třetím cílem je provedení analýzy pozitivních sentinelových uzlin a vztah těchto metastaticky postižených uzlin k histologickému typu primárního karcinomu, velikosti primárního nádoru a počtu ložisek.



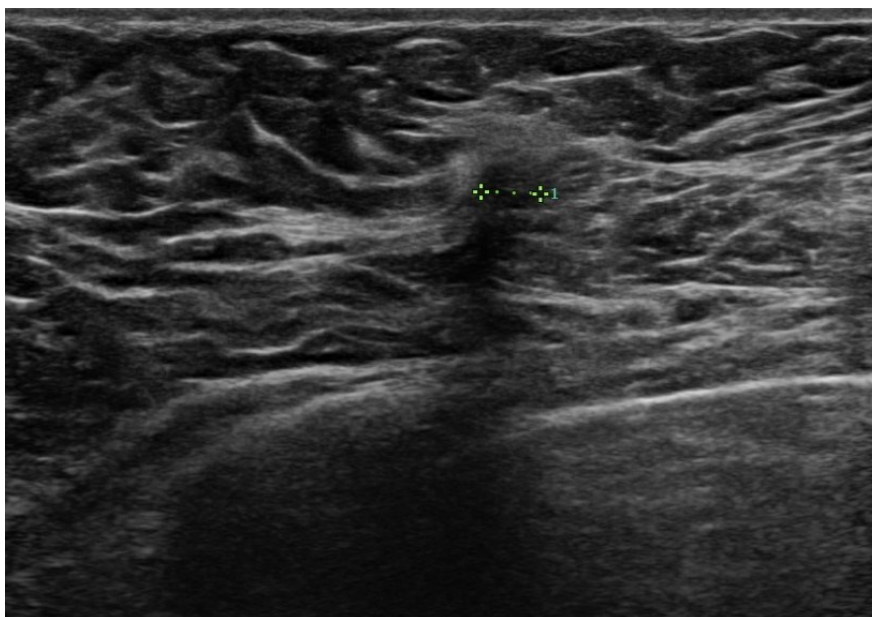
Obr. 15 – uzlina s difuzně širším kortexem



Obr. 16 – uzlina s fokálním rozšířením kortexu (kortikální nodulus)



Obr. 17 – nezvětšená uzlina s abnormálním L/T poměrem s absencí tukového hilu



Obr. 18 – uzlina s perinodálním edémem

Metodika a materiál

Od ledna 2014 do září 2018 bylo vyšetřeno 289 pacientek s nově diagnostikovaným karcinomem prsu a negativním předoperačním stagingem v oblasti ipsilaterální axily, kterým byla primárně indikovaná chirurgická léčba s biopsií sentinelové uzliny. Negativní předoperační staging v oblasti axily znamená buď negativní ultrasonografické vyšetření axilárních uzlin (žádná uzlina nebyla nalezena nebo byla nalezena pouze fyziologická uzlina) nebo negativní předoperační core-cut biopsii axilárních uzlin (biopsie provedená u uzlin s nálezem nevýrazné morfologické změny v ultrasonografickém obraze označených jako podezřelých).

Primární tumor u těchto pacientek zařazených do studie byl vždy menší než 23 mm a v případě multicentrického postižení prsu byl největší tumor menší než 21 mm. U všech těchto pacientek byl proveden předoperační staging v oblasti axily. Pacientkám byla provedena ultrasonografie axily, přičemž byl při každém vyšetření standardně zhotoven jeden ultrasonografický obraz axily většinou v axiální rovině. V případě přítomnosti fyziologické uzliny byla tato na obraze zachycena. V případě přítomnosti podezřelé uzliny byly ultrasonografické obrazy zhotoveny ve více rovinách. Ultrasonografické vyšetření axily bylo provedeno lineární sondou s frekvencí větší než 7,5 MHz. Lymfatické uzliny byly u všech těchto pacientek hodnoceny jako normální (fyziologické). Pouze u dvou pacientek byla

lymfatická uzlina hodnocena jako podezřelá (suspektní) s málo vyjádřenými morfolo­gickými změnami, tato byla následně bioptovaná s negativním histologickým výsledkem.

Celkově bylo při ultrazvukovém vyšetření hodnoceno sedm znaků lymfatické uzliny, a to difuzní šíře kortexu, přítomnost a šíře fokálního kortikálního rozšíření nebo kortikálního nodulu, přítomnost nehomogenit v jinak málo rozšířeném kortexu, přítomnost hyperechogenního hilu, typ vaskularizace, L/T poměr a kolaterální edém.

Hodnocení předoperační ultrasonografie bylo korelováno s výsledky biopsií sentinelových uzlin. Ze získaných dat byla spočítána negativní prediktivní hodnota ultrazvukového předoperačního vyšetření a také byla provedena retrospektivní analýza pozitivních sentinelových uzlin s ohledem na velikost a typ primárního karcinomu a také s ohledem na ultrazvukový obraz uzliny. K provedení statistické analýzy byl použitý software MedCalc verze 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Výsledky

Z celkového počtu 289 pacientek, které primárně podstoupily chirurgickou léčbu s biopsií sentinelové uzliny, bylo 268 (92,7 %) pacientek bez detekce metastázy v sentinelové uzlině a 21 (7,3 %) pacientek s detekovanou metastázou. Z těchto 21 nemocných mělo 19 (90,5 %) negativní předoperační staging axily a u zbylých 2 nemocných (9,5 %) byl ultrasonografický obraz uzliny považován za suspektní, ale výsledek předoperační core-cut biopsie metastázu nepotvrdil. Negativní prediktivní hodnota (NPV) předoperačního ultrazvukového vyšetření byla 93,4 % (95 % CI: 92,3 % – 94,3 %).

Z celkového počtu 21 pacientek s pozitivní sentinelovou biopsií bylo při zpětném hodnocení ultrasonografického obrazu u 5 pacientek nalezeno rozšíření kůry nad 2 mm, přičemž u 3 z těchto nemocných nebyl nález považován za podezřelý a u 2 byla indikována core-cut biopsie s negativním výsledkem. U těchto 3 nemocných, u kterých nebyly lymfatické uzliny považované za suspektní, bylo u 1 nemocné přítomné difuzní rozšíření kortexu na 3,5 mm s metastázou v sentinelové uzlině prorůstající přes pouzdro uzliny a na předoperačním ultrazvuku byl tento nález tedy jasně podhodnocen. U druhé pacientky bylo patrné fokální rozšíření kortexu nad 2,5 mm a šlo o pacientku s lobulárním invazivním karcinomem v prsu. V případě třetí nemocné bylo patrné difuzní rozšíření kortexu nad 2,5 mm a taktéž šlo o pacientku s lobulárním invazivním karcinomem navíc v multicentrické distribuci v prsu.

U zbylých dvou pacientek bylo difuzní rozšíření kortexu nad 2 mm, ale výsledek předoperační core-cut biopsie neprokázal metastázu.

Z celkového počtu 21 pacientek byla tedy u 5 pacientek zachycena určitá výše popsaná morfologická změna na předoperačním ultrasonografickém vyšetření, u jedné nemocné nebyla na předoperačním ultrazvuku nalezena žádná uzlina, u všech zbylých 15 pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou byl přítomen ultrasonografický obraz normální uzliny bez rozšíření kortexu, s patrným hyperechogenním hilem, L/T poměrem nad 2, polárním typem vaskularizace a bez detekce perinodálního edému. V „podhodnocených“ uzlinách byl nalezen pouze ultrasonografický obraz rozšíření kortexu a přítomnosti fokálního kortikálního nodulu, nebyla nalezena absence hyperechogenního hilu, abnormální L/T poměr, periferní vaskularizace ani perinodální edém (Tab. 3).

Z celkového počtu 21 pozitivních sentinelových uzlin bylo histopatologicky potvrzeno 20 případů (95,2 %) s detekcí metastázy limitované na kortex uzliny, pouze v 1 případě (4,8 %) byla nalezena metastáza prorůstající přes pouzdro uzliny.

Velikost primárního tumoru v prsu byla ve všech případech pozitivních sentinelových uzlin větší než 10 mm (Tab. 4). U pacientů s NST karcinomem (no-special type, dříve invazivní duktální karcinom) byl relativně vyšší podíl pozitivních sentinelových uzlin u tumorů s gradingem 2 (11 ze 17). Z celkového počtu těchto pozitivních uzlin bylo 6 přítomno v případě invazivního lobulárního karcinomu anebo současně s multicentrickou distribucí (Tab. 4). V prezentovaném souboru pozitivních sentinelových biopsií bylo 20 případů estrogen pozitivních.

Normální uzlina s šíří kortexu do 2 mm	15
Difuzní rozšíření kortexu \geq 2 mm	3
Difuzní rozšíření kortexu \geq 3 mm	1
Fokální kortikální rozšíření > 2 mm	1
Absence hilu, periferní typ vaskularizace, abnormální L/T poměr, edém	0

Tab. 3 – morfologické změny na uzlině u pacientek s pozitivní biopsií sentinelové uzliny

		počet	procento
Histologický typ karcinomu	invazivní lobulární karcinom	6	28,6 %
	NST karcinom	15	71,4 %
Grade	1	4	19,0 %
	2	11	52,4 %
	3	2	9,5 %
Velikost	< 1 cm	0	0 %
	\geq 1 cm	16	76,2 %
	\geq 2 cm	5	23,8 %
Dle počtu lézí	solitární	16	76,2 %
	multicentrický	5	23,8 %
Immunoprofil	estrogen pozitivní	20	95,2 %
	progesteron pozitivní	15	71,4 %
	HER2/Neu pozitivní	1	4,8 %

Tab. 4 – histologický typ primárního nádoru, jeho grading, velikost, imunoprofil a počet ložisek u pacientek s pozitivní biopsií sentinelové uzliny

Diskuze

Předkládaná data našeho souboru pacientů poukazují na vysokou negativní prediktivní hodnotu předoperačního ultrasonografického vyšetření axilárních uzlin. Morfologické změny lymfatických uzlin jsou při jejich hodnocení důležitější než vlastní velikost uzliny. V případě pozitivních biopsií sentinelových uzlin byly nalezeny morfologické změny na lymfatických uzlinách pouze ve smyslu rozšíření kortexu, a to buď difuzního, nebo fokálního rozšíření. Dle literatury by kortex uzliny šířkou neměl přesahovat 3–4 mm (38). Pokud přesahuje 4 mm, je senzitivita tohoto příznaku pro detekci metastázy 88 % (38). Některé publikace uvádějí jako suspektní i šíři kortexu nad 2,5 mm a uvádějí tuto hodnotu jako indikaci k histologické verifikaci. Toto koreluje s výsledky naší studie. Pokud byly nalezeny morfologické změny na uzlině, což bylo u 5 pacientek, tak tyto změny měly charakter rozšíření kortexu nad 2 mm. Neznamená to však, že tyto známky jsou pro detekci metastázy nejvíce specifické. Absence hilu či periferní typ vaskularizace jsou známky, které jsou specifičtější. Tyto patologické změny ale v souboru zachyceny nebyly, protože tyto znaky bývají považovány za suspektní a metastáza při jejich přítomnosti bývá většinou potvrzena ještě předoperačně core-cut biopsií. U těchto pacientek pak není primární chirurgická léčba indikovaná. Popisované fokální rozšíření kortexu není znak příliš specifický, ale literatura uvádí, že bývá časnou známkou metastatického postižení (47).

Hodnocení lymfatických uzlin ale nezávisí jen na jejich morfologii při ultrasonografickém vyšetření, ale také na typu primárního karcinomu prsu. Metastatický proces šířící se do lymfatických uzlin ipsilaterální axily je určen biologickým chováním primárního nádoru prsu (3). Riziko přítomnosti metastázy stoupá s histologickým gradingem primárního nádoru. Biologické chování karcinomu prsu lze ale hodnotit i stanovením biomarkerů včetně exprese hormonálních receptorů a receptoru lidského epidermálního růstového faktoru HER-2 (17). Metastatický potenciál je vyšší u lumenálních B, Her-2 pozitivních a triple negativních nádorů. Axilární metastázy lumenálních A nádorů klesají s věkem a jsou přímo úměrné velikosti nádoru (52). Převážná většina nádorů v této studii byla luminal A (tedy hormonálně dependentních, Her2 negativních) a jejich velikost byla nad 10 mm. Tento dílčí výsledek tedy koreluje s literaturou. Žádná z pacientek s pozitivní biopsií sentinelové uzliny neměla primární karcinom menší než 10 mm. V naší studii se ale nevyskytli ve velké míře karcinomy Her-2 pozitivní a triple negativní, protože tyto většinou nebyly k primární chirurgické léčbě indikované. Do této analýzy byly zahrnuté pouze pacientky s negativním předoperačním axilárním stagingem. Pacientky s pozitivním předoperačním axilárním stagingem v případě

agresivnějších tumorů nebyly do této studie zahrnuté. Tato selekční bias vysvětluje nedostačující korelaci mezi imunofenotypem a přítomností metastáz při biopsii uzliny. Podíl na této nesrovnalosti má i nízký počet pacientek s pozitivní biopsií sentinelové uzliny.

K většímu podhodnocení také došlo u lobulárního invazivního karcinomu a v případě multicentrických nálezů. V literatuře jsou popsány významné rozdíly mezi detekcí axilárních metastáz u duktálního a lobulárního karcinomu. Invazivní lobulární karcinom bývá podhodnocován jak při vyšetření lézí v prsu, tak při vyšetření uzlin s jeho metastázami (18). Zároveň je v literatuře popisováno i podhodnocení metastázy invazivního lobulárního karcinomu při aspiraci tenkou jehlou z uzliny (19). Důvodem je častější disperzně infiltrativní typ růstu tohoto histologického typu invazivního karcinomu (18, 19). Způsob růstu je ovlivněn poruchou signalizace mezibuněčného kontaktu podmíněnou ztrátou funkce adhezivní molekuly E-cadherinu (21). Informace popsány v literatuře jsou tedy v korelaci s výsledky této předkládané studie, která potvrdila podhodnocení nálezu na uzlině v případě invazivního lobulárního karcinomu.

V této studii bylo 20 pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou, které měly primární karcinom estrogen pozitivní, což ale souvisí s vyšší prevalencí těchto typů karcinomů prsu v populaci.

Závěr

Předoperační staging axily ultrasonografickou diagnózou je velmi přesný v detekci metastáz. Hodnocení ultrasonografických obrazů uzlin v ipsilaterální axile by na základě této studie a literatury mělo být přísnější v případě primárních karcinomů o velikosti nad 10 mm, v případě NST karcinomů vyššího gradingu, v případě lobulárního invazivního karcinomu a v případě multicentrického postižení prsu.

3.5 Studie č. 3

Retrospektivní analýza nálezů na předoperační ultrasonografii axily a vyhodnocení jednotlivých znaků na lymfatických uzlinách s málo vyjádřenými morfológickými změnami

Úvod

Metastázy se do lymfatické uzliny dostávají přes vasa afferentia, které vstupují do uzliny z periferie a metastázy se tak ukládají subkapsulárně a do oblasti kortexu především v periférii uzliny. Tímto dochází k rozšiřování kortexu uzliny. Kortex uzliny může být širší ale i v důsledku benigních změn v uzlině jako je například sinusová histiocytóza. Předpokladem tedy je, že rozšíření kortexu uzliny nebude příliš specifickým příznakem, ale patrně by mohl být velmi časným znakem signalizujícím přítomnost metastázy. Kortex se při přítomnosti metastázy nadále rozšiřuje, až dojde k zániku tukového hilu. Předpokladem tedy je, že absence hilu bude příznakem, který je více specifický pro přítomnost metastázy. Dále je předpoklad, že periferní typ vaskularizace a edém kolem uzliny budou znaky, které jsou více specifické pro přítomnost metastázy. Co se týká L/T poměru, tak lze předpokládat, že se snižujícím se L/T poměrem bude stoupat i riziko přítomnosti metastázy. Všechny tyto morfológické znaky jsou dobře patrné při ultrasonografickém vyšetření a ultrasonografie je metodou volby při vyšetřování axilárních lymfatických uzlin (53).

Cíl

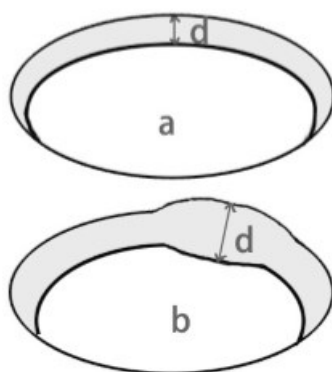
Cílem této práce je retrospektivně zhodnotit ultrasonografické obrazy lymfatických uzlin u pacientek s karcinomem prsu, u kterých byla provedena core-cut biopsie s benigním výsledkem nebo s biopsicky potvrzenou metastázou karcinomu prsu. Na základě těchto korelací je cílem studie vyhodnotit signifikantní závislost mezi přítomností metastázy a jednotlivými morfológickými změnami lymfatické uzliny.

Metodika a materiál

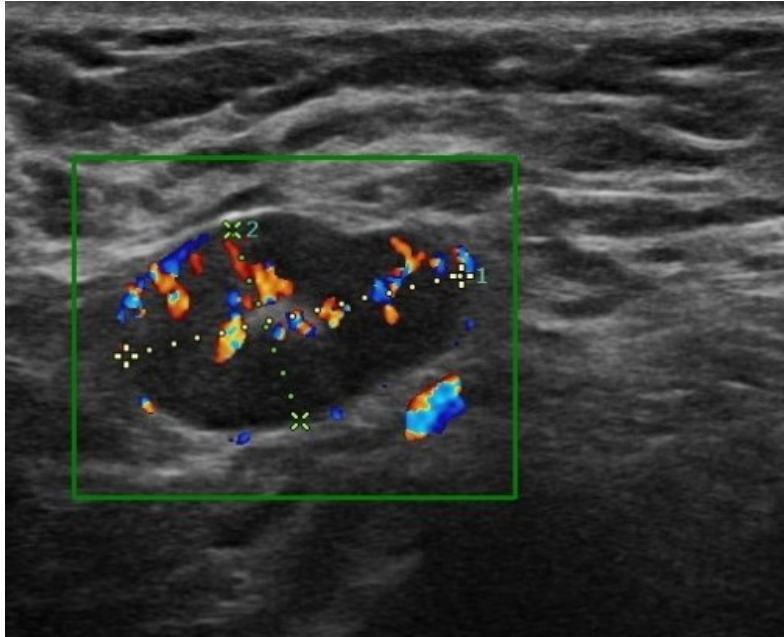
Od ledna 2014 do září 2019 bylo na našem pracovišti provedeno 185 ultrasonografických vyšetření axilárních uzlin u pacientů s karcinomem prsu a následným provedením biopsie těchto uzlin. Do studie byli zařazeni pouze pacienti s ultrasonografickým nálezem

lymfatických uzlin s patrnými morfologickými změnami, které byly v některých případech výraznější a v některých velmi nevýrazné. Všechny tyto uzliny byly označeny jako podezřelé (suspektní). Pro účely této studie jsou tyto lymfatické uzliny nazvány také uzlinami s minimálními morfologickými změnami. Do studie nebyli zařazeni pacienti, u kterých byly uzliny fyziologického vzhledu nebo byla patrná přítomnost jasně patologických uzlin v ipsilaterální axile.

Vyšetření axilárních uzlin bylo provedeno lineární ultrazvukovou sondou s frekvencí vyšší než 7,5 MHz. Ve studii bylo hodnoceno 7 morfologických změn na uzlině v ultrazvukovém obraze, a to difuzní šíře kortexu bez absence hilu (Obr. 19), fokální rozšíření kortexu nebo tzv. kortikální nodulus a jeho šíře (Obr. 19), nehomogenity v jinak málo rozšířeném kortexu, absence hilu na jinak nezvětšené uzlině (absence hilu hodnocena na uzlinách do 15 mm), typ vaskularizace, L/T poměr a perinodální edém. V případě difuzního rozšíření kortexu (Obr. 20) byl tento znak rozdělen do tří skupin, a to kortex šíře 2–3 mm, 3–4 mm a šíře nad 4 mm. Difuzní šíře kortexu do 2 mm byla brána jako fyziologická. V případě fokálního rozšíření kortexu (Obr. 21) byl tento parametr rozdělen do čtyř skupin, a to fokální rozšíření kortexu na 2 mm, 3 mm, 4 mm a nad 4 mm. Třetí parametr, nehomogenity kortexu, byl rozdělen do dvou skupin, znak přítomen nebo nepřítomen (Obr. 22). Čtvrtý parametr, absence hilu, byl rozdělen opět do dvou skupin, hilus je patrný a absence hilu (Obr. 23). Pátý znak nebo L/T poměr byl rozdělen do čtyř skupin, L/T poměr větší než 2, 1,5–2, 1–1,5 a rovný 1 (Obr. 24). Šestý parametr, vaskularizace, byl rozdělen do dvou skupin, polární (hilový) typ vaskularizace a periferní typ vaskularizace (Obr. 20, 25).



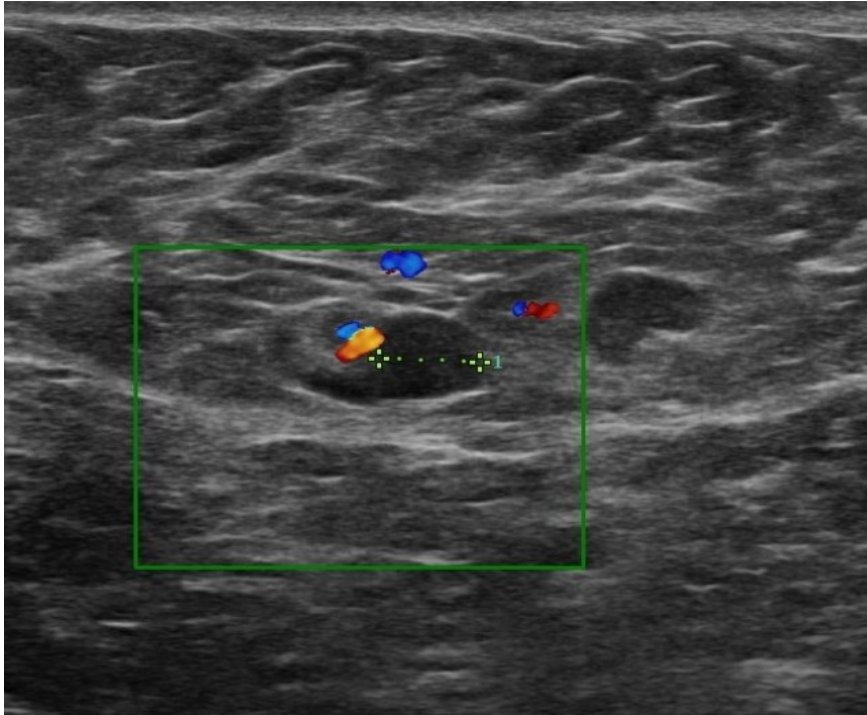
Obr. 19 (50) – schematické znázornění měření šíře kortexu při difuzním a fokálním rozšíření



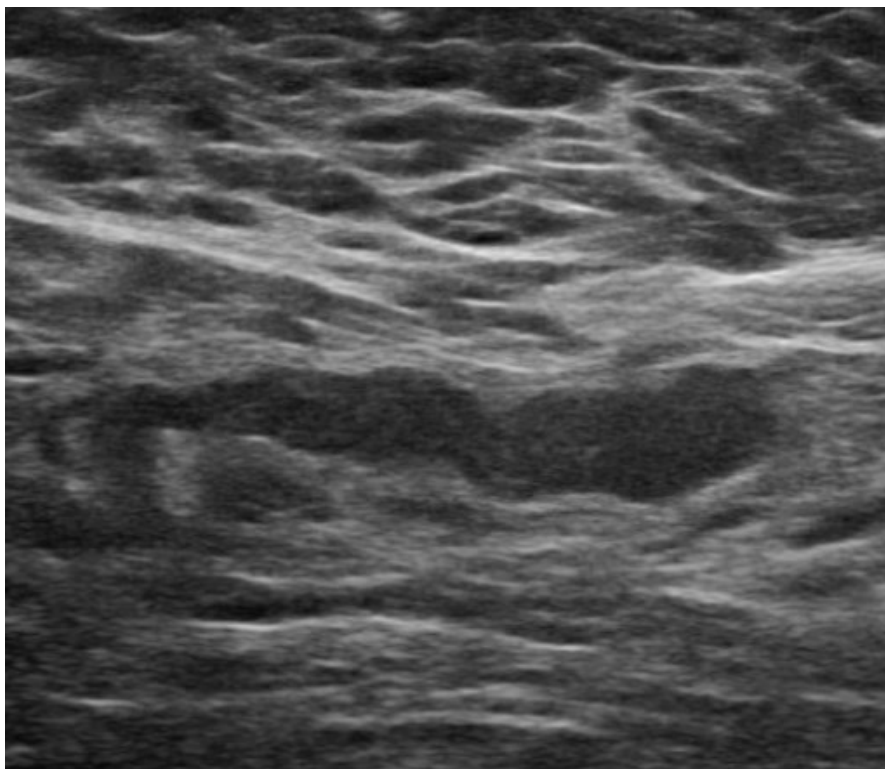
Obr. 20 – difuzní rozšíření kortexu, smíšený typ vaskularizace včetně periferního typu

Poslední sedmý znak perinodálního edému byl rozdělen do dvou skupin, edém přítomen a edém není patrný. V případě, že byl ultrasonografický obraz vyhodnocen jako podezřelý, byla následně indikována core-cut biopsie axillární uzliny. Byl zhotoven ultrasonografický obraz axily, přičemž se standardně provádí jeden obraz axily v transversální rovině na každé straně. V případě nálezu uzliny v axile je zhotoven ultrasonografický obraz této uzliny ve více rovinách.

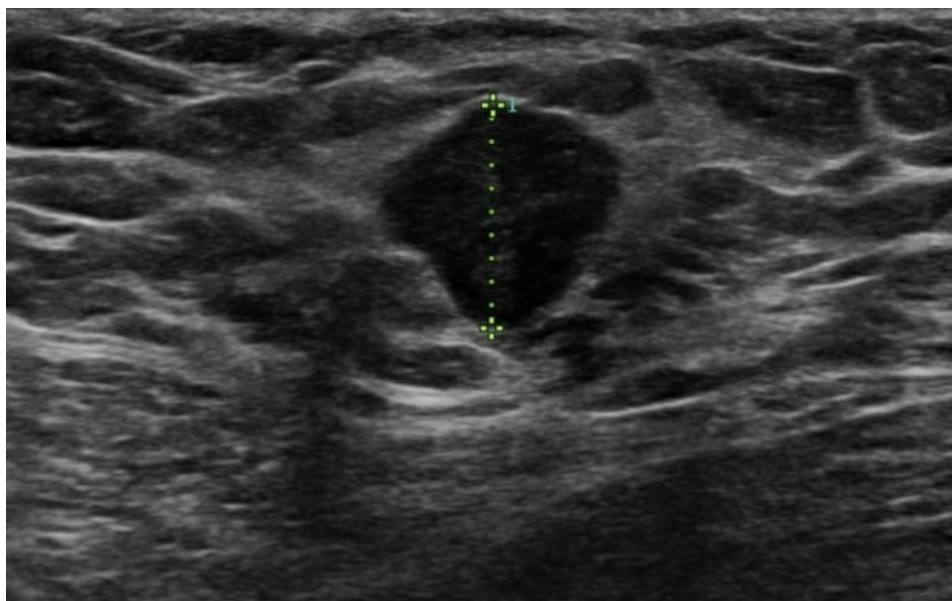
V hodnoceném souboru pacientů byla provedena retrospektivní analýza morfologického obrazu lymfatických uzlin. K analýze dat byl použitý statistický software IBM SPSS Statistics, version 22 (Armonk, NY: IBM Corp.). Závislost mezi incidencí metastázy a ultrasonografickými morfologickými znaky byla hodnocena pomocí Fischerova exaktního testu. Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.



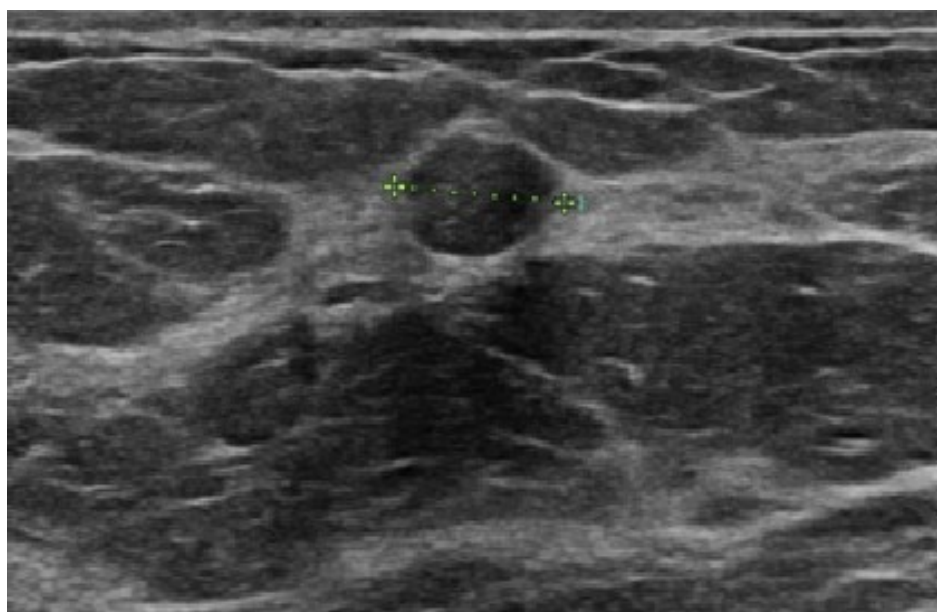
Obr. 21 – fokální rozšíření kortexu, kortikální nodulus



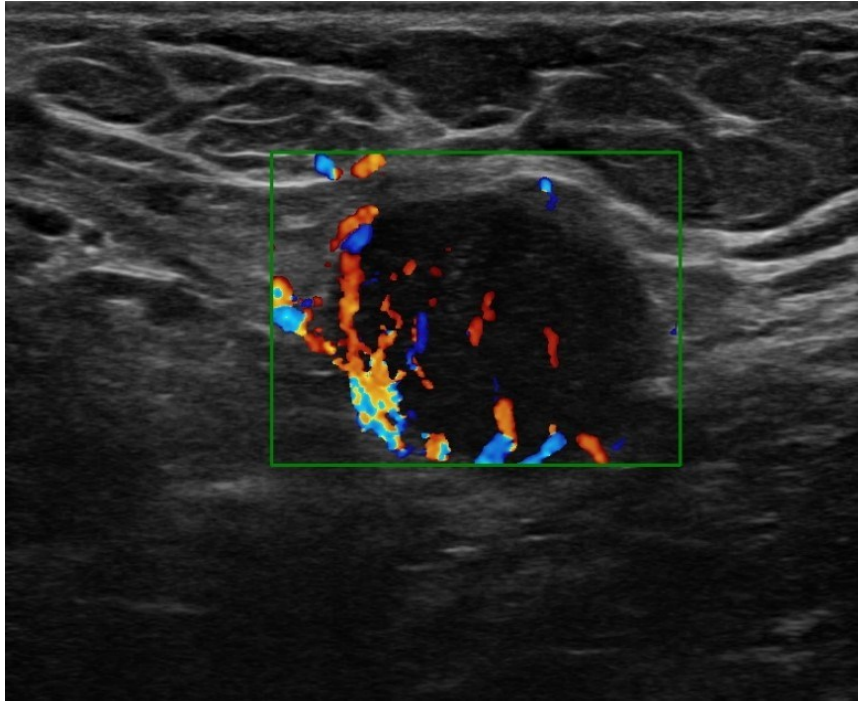
Obr. 22 – nehomogenity v kortexu



Obr. 23 – absence tukového hilu



Obr. 24 – abnormální L/T poměr



Obr. 25 – periferní typ vaskularizace uzliny

Výsledky

V souboru 185 ultrasonografických vyšetření axilárních uzlin u pacientek s karcinomem prsu byla u 145 pacientů histologicky potvrzena přítomnost metastázy karcinomu prsu (78,4 %). Ve zbývajících 40 případech (21,6 %) byly nalezeny benigní změny nebo normální struktury lymfatické uzliny.

V hodnoceném souboru pacientů nebyla statisticky prokázána signifikantní závislost mezi přítomností metastázy a difuzním rozšířením kortexu ($p = 0,317$). Relativně vyšší podíl přítomných metastáz byl v souboru uzlin s difuzní šíří kortexu nad 4 mm (Tab. 5, Graf 2).

V souboru uzlin s fokálním rozšířením kortexu bylo relativně vyšší množství metastáz při fokálním rozšíření nad 4 mm. Celkově však nebyla prokázána signifikantní korelace mezi fokálním rozšířením a přítomností metastázy ($p = 0,134$).

Nehomogenity v kortexu byly častější v souboru uzlin s metastázami (32,4 %), v souboru bez metastáz se nehomogenity v kortexu vyskytly v 10,0 %. Mezi nehomogenitami kortexu a přítomností metastázy byla prokázána signifikantní korelace ($p = 0,005$).

Absence hilu je příznak nejvíce specifický. Byla prokázána statisticky významná souvislost mezi absencí hilu a přítomností metastázy ($p < 0,0001$). V souboru uzlin s metastázami se absence hilu vyskytla v 40,0 %, v souboru bez metastáz v 7,5 %.

Byla prokázána signifikantní korelace mezi přítomností metastáz a L/T poměrem ($p = 0,002$). V souboru uzlin s metastázou se signifikantně častěji vyskytoval L/T poměr 1–1,5 a méně často L/T poměr 1,5–2 (Graf 3).

Pokud byl přítomen perinodální edém, většinou byla prokázána přítomnost metastázy. Perinodální edém se vyskytoval signifikantně častěji v souboru uzlin s metastázou ($p < 0,0001$). Tento příznak byl rovněž vysoce specifický.

V souboru uzlin s metastázou byl signifikantně častější periferní typ vaskularizace ($p = 0,0001$).

Biopsie axilárních uzlin				
Patologický morfologický znak		soubor metastáz	soubor bez metastázy	p-value
Difuzní šíře kortexu	2–3 mm	16 (29,1 %)	9 (28,1 %)	0,317
	3–4 mm	16 (29,1 %)	14 (43,8 %)	
	nad 4 mm	23 (41,8 %)	9 (28,1 %)	
Fokální rozšíření kortexu	2 mm	9 (17,6 %)	4 (51,7 %)	0,134
	3 mm	11 (21,6 %)	1 (14,3 %)	
	4 mm	11 (21,6 %)	0 (0,0 %)	
	nad 5 mm	20 (39,2 %)	2 (28,6 %)	
Nehomogenity v kortexu	ano	47 (32,4 %)	4 (10,0 %)	0,005
absence hilu	ano	58 (40,0 %)	3 (7,5 %)	< 0,0001
L/T poměr	1,5–2	36 (35,0 %)	13 (72,2 %)	0,002
	1–1,5	43 (41,7 %)	1 (5,6 %)	
	1	24 (23,3 %)	4 (22,2 %)	
Perinodální edém	ano	47 (32,4 %)	2 (5,0 %)	< 0,0001
Typ vaskularizace	periferní	38 (26,2 %)	0 (0,0 %)	< 0,0001

Tab. 5 – četnost jednotlivých morfologických znaků v souboru uzlin s potvrzenou metastázou a v souboru uzlin bez metastázy

Diskuze

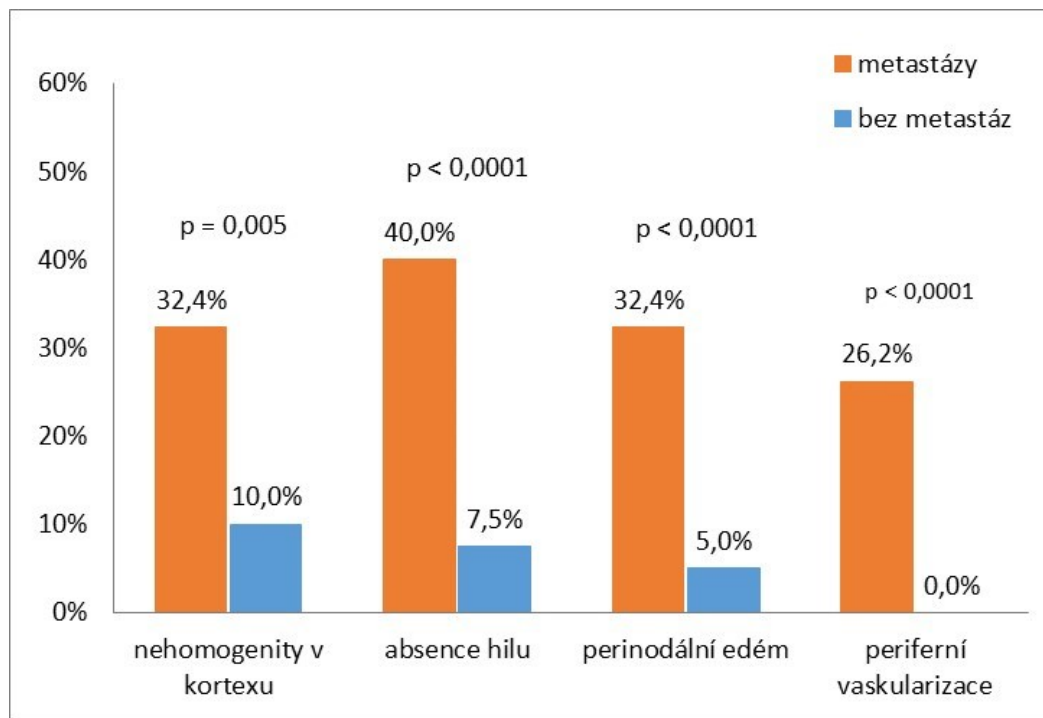
Lymfatické uzliny v axilách mají z morfologického hlediska za normálních okolností oválný tvar. Poměr jejich longitudinální osy k transverzální (tzv. L/T index) nebývá fyziologicky menší než 2 (37). Velikost uzlin je variabilní. Za normálních okolností by benigní uzlina měla být menší než 2 cm (47). Normální uzlina má většinou zachovalý hyperechogenní hilus. Kortex uzliny by měl být štíhlý a neměl by být nepravidelně rozšířen (45). Vaskularizace fyziologické lymfatické uzliny je polárního typu (31, 45, 47). Lymfatická uzlina by neměla obsahovat strukturální změny charakteru fokálních kortikálních nodulů, nekrotických okrsků nebo kalcifikací (31, 38, 45). V případě diagnostikovaného karcinomu prsu je uzlina v ipsilaterální axile jasně patologického vzhledu, pokud svou velikostí přesahuje 20 mm, její L/T index je menší než 2, je výrazně hypoechogenní, má vaskularizaci periferního typu a je přítomen příznak absence hilu (37, 47). Nález v axile lze považovat za jasně patologický i v případě, že tyto patologické uzliny tvoří paket nebo jsou klinicky hmatné. Pokud se tyto výše popsané charakteristiky nevyskytují současně, ale jsou vyjádřeny pouze některé nebo jen jedna z nich, pak v případě diagnostikovaného karcinomu prsu je nutné tyto uzliny považovat za suspektní a je na místě jejich histologická verifikace. Uzlina je tedy vysoce suspektní z malignity, pokud je výrazně hypoechogenní bez diferenciacie hilu. Příznak absence tukového hyperechogenního hilu je nejspecifičtější pro detekci metastázy a má nejvyšší pozitivní prediktivní hodnotu, a to 93 % (45). V našem souboru pacientů byla prokázána vysoká specifita tohoto příznaku. Uzlina je taktéž vysoce suspektní, pokud je její kortex rozšířen (28, 31, 40, 44, 47) a zároveň má vaskularizaci periferního typu. Tento příznak má rovněž vysokou pozitivní prediktivní hodnotu, 81 %, v porovnání s izolovaným rozšířením kortexu, kde je pozitivní prediktivní hodnota 73 % (38). Kortex uzliny by šířkou neměl přesahovat 3–4 mm (38). Pokud přesahuje 4 mm, je senzitivita tohoto příznaku pro detekci metastázy 88 % (38). Některé publikace uvádějí jako suspektní i šíří kortexu nad 2,5 mm a uvádějí tuto hodnotu jako indikaci k histologické verifikaci (45). V hodnoceném souboru pacientů nebyla prokázána signifikantní korelace mezi difuzním rozšířením kortexu bez absence hilu a výskytem metastázy, relativně vyšší byl podíl metastáz v souboru s difuzní šíří kortexu nad 4 mm. V prezentované studii byla prokázána signifikantní korelace mezi periferním typem cévního zásobení a přítomností metastázy. Uzlina je rovněž suspektní z postižení metastázou, pokud je její parenchym nehomogenní anebo jsou v parenchymu uzliny patrné okrsky nekróz či kortikální noduly (28, 31, 40, 45, 47). V prezentovaném souboru pacientů byla prokázána signifikantní korelace mezi výskytem metastáz a přítomností

nehomogenit v kortexu. Pokud je v uzlině patrný příznak fokálního kortikálního ztlustění nebo kortikální nodulus, je tento sice považovaný za včasný příznak pro detekci metastázy, ale má nízkou pozitivní prediktivní hodnotu, protože je málo specifický (47). V předkládané studii rovněž nebyla prokázána signifikantní korelace mezi výskytem metastáz a přítomností fokálního kortikálního nodulu, ale byl relativně vyšší výskyt metastáz při přítomnosti fokálního rozšíření na 3 a 4 mm. Uzlina je podezřelá z malignity i v případě, že je v jejím okolí patrné tzv. periferní halo nebo perinodální edém (31). V našem souboru pacientů byla prokázána signifikantní korelace mezi výskytem metastáz a perinodálním edémem. Při podezření na přítomnost metastázy v uzlině se klade větší důraz na morfologická kritéria, jako je ztlustění kortexu, absence tukového hilu a vaskularizace jiného než polárního typu, než na samotnou velikost uzliny (47). Všechny uzliny nejisté povahy nebo suspektní z postižení metastázou jsou v případě primárně diagnostikovaného karcinomu prsní žlázy ipsilaterálně indikovány k jednoznačné histologické verifikaci (38, 40, 45). Jasně patologické či hmatné lymfatické uzliny při diagnostikovaném karcinomu prsní žlázy na stejné straně není zcela nutné histologicky ověřovat, ale je možné je verifikovat core-cut biopsií v případě potřeby (40), např. při nejasných histologických a imunohistochemických nálezech z odběru primárního karcinomu v prsu. K biopsii jsou také indikovány axilární lymfatické uzliny patologického vzhledu bez jasného nálezu v oblasti prsní žlázy k vyloučení nebo potvrzení metastázy tzv. „skrytého karcinomu“ mammy či k vyloučení jiných patologických nálezů v oblasti axilárních uzlin. Histologická verifikace je nutná i u nově diagnostikovaných patologických uzlin či paketů uzlin v axilách či v supraklavikulárních oblastech při stavech po ablaci prsu.

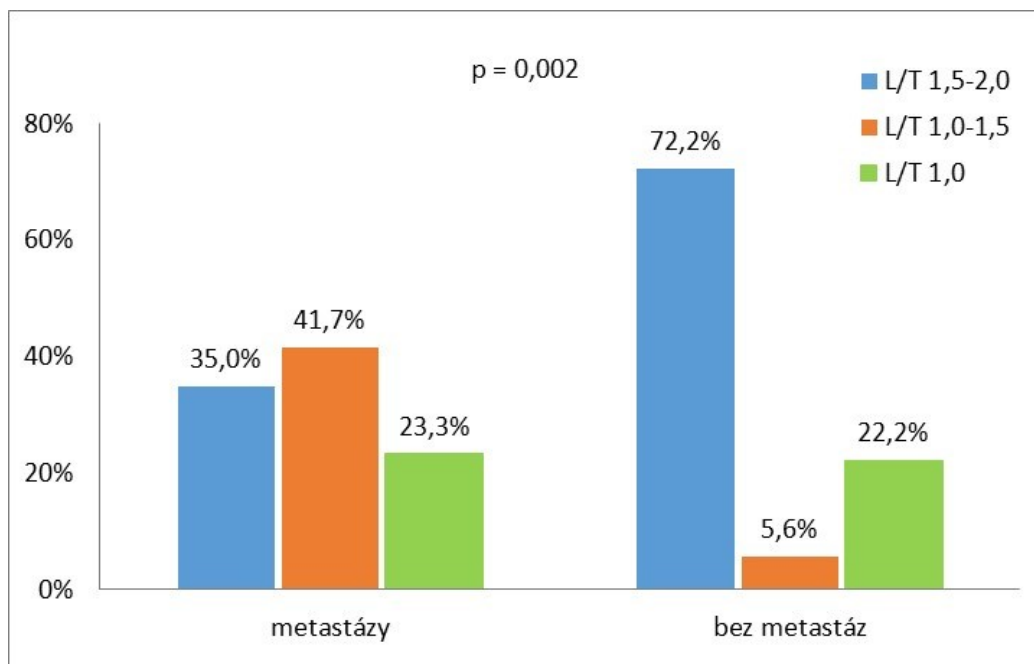
Závěr

Jasně patologické uzliny musí být odlišeny od uzlin s minimálními morfologickými změnami. Tyto minimální morfologické změny nemusí vždy korelovat s přítomností metastázy. Každá podezřelá uzlina při karcinomu prsu v ipsilaterální axille by měla být histologicky verifikovaná core-cut biopsií před nastavením léčby. Uzlina je velmi podezřelá z metastatického postižení, pokud nemá jasně patrný hyperechogenní hilus, pokud je L/T poměr menší než 1,5, pokud je přítomen perinodální edém nebo nehomogenity v jinak málo rozšířeném kortexu. Uzlina je nejasná, pokud je fokální rozšíření širší než 3 nebo pokud je kortex difuzně rozšířen nad 3–4 mm. Tyto morfologické znaky uzlin musí být hodnoceny v

korelaci s uzlinami v kontralaterální axille a také s ohledem na velikost, typ a imunoprofil primárního nádoru. Ultrasonografické morfologické znaky na lymfatické uzlině v ipsilaterální axile by měly být považovány za prediktory metastatického vývoje v závislosti na jejich specificitě a senzitivitě a také v závislosti na velikosti a typu primárního karcinomu a měly by tedy přispět k rozhodnutí o indikaci k histologické verifikaci uzliny.



Graf 2 – zastoupení patologických morfologických znaků v souboru s metastázou a bez metastáz



Graf 3 – distribuce podle poměru L/T v souboru s metastázou a bez metastáz

3.6 Studie č. 4

Retrospektivní analýza implementace skórovacího systému pro hodnocení uzlin

Úvod

Pro přesný staging axilárních uzlin při minimálních morfologických změnách na uzlině je nutná velmi dobrá zkušenost hodnotícího radiologa. I přesto dochází k situacím, kdy ani zkušený radiolog nemá jistotu, zda biopsii uzliny vůbec provést nebo jestli uzlinu považovat za suspektní, tedy podezřelou z přítomnosti metastázy nebo tzv. reaktivní, tedy benigní. Na základě předchozích analýz byl navržen skórovací systém, který se odvíjí jednak od sonografického obrazu uzliny, ale také od velikosti primárního karcinomu, imufenotypu primárního karcinomu a počtu nádorů v prsu v době diagnózy.

Při hodnocení obrazu uzliny a jeho vyhodnocování je nutné vědět, že jde o morfologické změny na uzlinách pouze v ipsilaterální axile a že jde o nález stranově asymetrický. Pokud se uzliny s nevýraznými morfologickými změnami nachází i v kontralaterální axile, bývá tento nález považován za fyziologickou variantu. Pokud jsou ale uzliny v ipsilaterální axile jiné než v kontralaterální axile (to znamená na straně, kde není karcinom), pak je nutné tyto změny hodnotit v korelaci s typem karcinomu a vyslovit podezření na změny v uzlinách související s přítomností karcinomu v prsu.

Ultrasonografické morfologické znaky na lymfatické uzlině v ipsilaterální axile by měly být hodnoceny také v závislosti na jejich specifitě a senzitivitě a také v závislosti na velikosti a typu primárního karcinomu, jeho imunohistochemickém profilu a také v závislosti na četnosti ložisek. Na základě těchto závěrů byl vytvořen skórovací systém (algoritmus).

Cíl

Cílem této studie je retrospektivně vyhodnotit lymfatické uzliny za pomoci skórovacího algoritmu a poté porovnat hodnocení za pomoci tohoto skórovacího algoritmu a hodnocení lékařem v souboru pacientů, kdy došlo jak k podhodnocení a nadhodnocení nálezu na uzlinách lékařem, tak v případech, kdy byla uzlina hodnocena lékařem správně.

Metodika a materiál

Z celkového souboru pacientů s karcinomem prsu vyšetřených ultrasonograficky od ledna 2014 do září 2019 byly hodnoceny lymfatické uzliny u 60 pacientů. Selektivně byli vybíráni pacienti tak, abychom byli schopni říct, zda by v případech, kdy lékař nález na uzlině podhodnotil nebo nadhodnotil, při hodnocení skórovacím systémem docházelo ke stejné chybovosti. Předpokladem bylo, že pokud by lékař hodnotil uzlinu u těchto pacientů pomocí skórovacího systému, byla by diagnostika přesnější. Hodnoceno bylo 16 pacientek s biopsií indikovanou lékařem a histologicky potvrzenou metastatickou uzlinou, 18 pacientek bez lékařského podezření na přítomnost metastázy s negativním výsledkem, 10 pacientek s biopsií indikovanou lékařem a negativním výsledkem biopsie a 16 pacientek bez lékařského podezření na přítomnost metastázy s následným potvrzením metastázy peroperačně. U všech těchto pacientek byl znovu retrospektivně vyhodnocen ultrasonografický obraz axilární uzliny před biopsií nebo před operací pomocí skórovacího algoritmu.

Skórovací algoritmus byl stanoven na základě předchozích retrospektivních analýz souborů našich pacientů a na základě informací z literatury. Jednotlivým sonografickým znakům uzlin byl přiřazen určitý počet bodů. Difuzní rozšíření kortexu bylo hodnoceno dle šíře, přičemž rozšíření v rozsahu 2–3 mm byl přiřazen jeden bod, v rozsahu 3–4 mm byly přiřazeny dva body a rozšíření nad 4 mm bylo hodnoceno třemi body. Difuzní šíře kortexu do 2 mm byla považována za fyziologickou a této hodnotě nebyl přiřazen žádný bod. Fokální rozšíření kortexu nebo tzv. kortikální nodule byl hodnocen rovněž dle šířky, přičemž fokální rozšíření šíře 2–3 mm bylo hodnoceno jedním bodem, 3–4 mm dvěma body a nad 4 mm třemi body. Pokud jsou přítomné nehomogenity v kortexu, bylo toto hodnoceno dvěma body. Absence hilu byla rovněž na základě četnosti znaku vyplývající z analýz ohodnocena dvěma body. Co se týče L/T poměru, pokud byl vyšší než 2, bylo toto považováno za normální nález, takže této hodnotě nebyl bod přiřazen, v rozmezí hodnot 1,5–2 opět nebyl přiřazen žádný bod, protože na základě naší analýzy metastaticky změněných lymfatických uzlin se při tomto znaku a současné absenci ostatních znaků nevyskytoval vyšší počet metastáz, v rozmezí hodnot 1 – 1,5 byl přiřazen jeden bod a při hodnotě L/T poměr rovném 1 byly přiřazeny dva body, přičemž toto bylo ohodnoceno na základě informací z literatury. V případě přítomnosti perinodálního edému byly vzhledem k vyššímu počtu metastáz v souboru těchto uzlin přiřazeny dva body. V případě hilového typu vaskularizace nebyl přiřazen žádný bod a při periferním typu vaskularizace byl tento znak ohodnocen dvěma body.

Dále byly k obrazu uzliny přiřazeny body charakterizující primární karcinom. Pokud byla velikost karcinomu T1a dle TNM klasifikace, pak nebyl uzlině přiřazen žádný bod, velikost karcinomu T1b byla ohodnocena jedním bodem, velikost T1c a T2 dle TNM klasifikace byla hodnocena dvěma body. Toto rozdělení bylo provedeno na základě retrospektivní analýzy, kdy u karcinomů nad 10 mm docházelo k podhodnocení obrazu uzlin. Velikost T3 a prorůstání do kůže bylo hodnoceno třemi body. Dále byly přiřazeny body dle subtypů karcinomů rozdělených podle jejich prognózy, agresivity a schopnosti tvořit metastázy. Lobulárnímu invazivnímu karcinomu byly přiřazeny dva body nezávisle na subtypu (klasický nebo pleomorfní typ), protože u tohoto histologického typu dochází i vzhledem k analýze, a i v korelaci s literaturou k podhodnocení morfologického obrazu uzlin (18, 19). Duktální invazivní karcinom je rozdělen do čtyř subtypů, přičemž luminal A subtypu nebyl přiřazen žádný bod, luminal B subtypu byl přiřazen jeden bod, Her2 enriched subtypu byly přiřazeny dva body, stejně jako basal-like subtypu karcinomu, kterému byly přiřazeny rovněž dva body. Pokud byl invazivní karcinom solitární, nebyl přiřazen žádný bod, pokud byla potvrzena multicentricita v době diagnózy, byl přiřazen jeden bod. Pokud byl součet všech bodů při hodnocení uzliny 5, byla tato hodnota stanovena jako mezní a při hodnotě 5 a vyšší by měla být indikovaná předoperační biopsie uzliny.

Tento skórovací systém nezohledňuje jen morfologický obraz uzliny, tedy nehodnotí uzlinu pouze jako samostatnou jednotku, ale zohledňuje při hodnocení uzliny i typ a rozsah primárního karcinomu, protože jde o jedno a totéž onemocnění a také zohledňuje současné publikované vědecké poznatky o vztahu metastatického postižení axilárních lymfatických uzlin a typu primárního karcinomu, na kterém závisí i jeho biologické chování a schopnost zakládat metastázy.

Toto hodnocení za pomoci skórovacího algoritmu bylo provedeno dvěma lékaři. Původní hodnocení bez použití skórovacího systému bylo provedeno čtyřmi lékaři. Poté bylo provedeno srovnání původního hodnocení lékařem bez použití skórovacího systému a nové hodnocení uzliny s použitím skórovacího systému. Byla vyhodnocena senzitivita, specificita, negativní prediktivní hodnota, pozitivní prediktivní hodnota, falešná pozitivita a falešná negativita a přesnost obou těchto hodnocení.

K analýze dat byl použitý statistický software IBM SPSS Statistics, version 22 (Armonk, NY: IBM Corp.).

Výsledky

Při porovnání úspěšnosti hodnocení lékařem a skórovacím systémem v daném souboru 60 pacientek byl prokázán signifikantní rozdíl v hodnocení. Skórovací systém byl signifikantně úspěšnější ve správnosti klasifikace lymfatických uzlin než lékař (chi-kvadrát test $p = 0,001$). Senitivita hodnocení lymfatických uzlin lékařem (Tab. 6) v daném souboru pacientek byla 50 % (95% CI...31,9 %–68,1 %), specificita 64,3 % (95% CI...44,1 %–81,4 %). Pozitivní prediktivní hodnota při hodnocení lékařem byla 61,5 % (95% CI...40,6 %–79,8 %), negativní prediktivní hodnota byla v daném souboru 52,9 % (95% CI...35,1 %–70,2 %). Falešná pozitivita při hodnocení lékařem v daném souboru pacientek dosahovala úrovně 35,7 % (95% CI...18,6 %–55,9 %) a falešná negativita 50,0 % (95 % CI...31,9 %–68,1 %).

Sensitivita při hodnocení za použití skórovacího systému (Tab. 7) byla 84,4 % (95% CI...67,2 %–94,7 %) v daném souboru pacientů a specificita byla 82,1 % (95% CI...63,1 %–93,9 %). Pozitivní prediktivní hodnota při použití skórovacího systému byla 84,4 % (95% CI...67,2 %–94,7 %), negativní prediktivní hodnota dosahovala úrovně 82,1 % (95% CI...63,1 %–93,9 %). Falešná pozitivita byla při hodnocení skórovacím systémem 17,9 % (95% CI...6,1 %–36,9 %), falešná negativita 15,6 % (95% CI...5,3 %–32,8 %).

Přesnost hodnocení lymfatických uzlin lékařem v daném souboru pacientek (Tab. 8) byla 56,7 % (95% CI...43,2 %–69,4 %) a přesnost při použití skórovacího systému (Tab. 8) byla 83,3 % (95% CI...71,5 %–91,7 %). Shoda v hodnocení lékaře a skórovacího systému (Tab. 9) byla ve 44 případech (73,3 %), neshoda v 16 případech (26,7 %). Nebyl zjištěn signifikantní systematický posun v doporučení lékaře a skórovacího systému (McNemar test $p = 0,210$). Podle statistiky Cohenova kappa lze shodu mezi lékařem a skórovacím systémem hodnotit jako nevýraznou (moderate), $kappa = 0,471$ ($p = 0,0002$).

		Výsledek biopsie		Celkem
		malignita	bez malignity	
Doporučení lékaře k biopsii	ano	16	10	26
	ne	16	18	34
Celkem		32	28	60
Doporučení lékaře		95%CI		
senzitivita		50,0 %	31,9 %–68,1 %	
specifická		64,3 %	44,1 %–81,4 %	
PPV		61,5 %	40,6 %–79,8 %	
NPV		52,9 %	35,1 %–70,2 %	
falešná pozitivita		35,7 %	18,6 %–55,9 %	
falešná negativita		50,0 %	31,9 %–68,1 %	
přesnost		56,7 %	43,2 %–69,4 %	

Tab. 6 – hodnocení podle lékaře

		Výsledek biopsie		Celkem
		malignita	bez malignity	
Doporučení skórovacího systému k biopsii	ano	27	5	32
	ne	5	23	28
Celkem		32	28	60
Doporučení skórovacího systému		95%CI		
senzitivita		84,4 %	67,2 %–94,7 %	
specifická		82,1 %	63,1 %–93,9 %	
PPV		84,4 %	67,2 %–94,7 %	
NPV		82,1 %	63,1 %–93,9 %	
falešná pozitivita		17,9 %	6,1 %–36,9 %	
falešná negativita		15,6 %	5,3 %–32,8 %	
přesnost		83,3 %	71,5 %–91,7 %	

Tab. 7 – doporučení skórovacího systému

	správně		chybně	
	počet	procento	počet	procento
lékař	34	56,7 %	26	43,3 %
skórovací systém	50	83,3 %	10	16,7 %

Tab. 8 – rozdíl mezi lékařem a skórovacím systémem v úspěšnosti klasifikace

	počet	procento
lékař a skórovací systém "0", biopsie=0	18	30,0 %
lékař a skórovací systém "1", biopsie=1	16	26,7 %
lékař a skórovací systém "0", biopsie=1	5	8,3 %
lékař a skórovací systém "1", biopsie=0	5	8,3 %
lékař "0", skórovací systém a biopsie=1	11	18,3 %
lékař "1", skórovací systém a biopsie "0"	5	8,3 %

	počet	procento
shoda lékař + skórovací systém + biopsie	34	56,7 %
z toho shoda v případě negativního výsledku "0"	18	30,0 %
z toho shoda v případě malignity "1"	16	26,7 %
shoda lékař a skórovací systém, biopsie opačný závěr	10	16,7 %
z toho lékař a skórovací systém "0", biopsie "1"	5	8,3 %
z toho lékař a skórovací systém "1", biopsie "0"	5	8,3 %
shoda skórovacího systému a biopsie, lékař neshoda	16	26,7 %
z toho skórovací systém a biopsie "1", lékař "0"	11	18,3 %
z toho skórovací systém a biopsie "0", lékař "1"	5	8,3 %

Tab. 9 – shoda v hodnocení lékaře a skórovacího systému

Diskuze

Diagnostika a staging lymfatických axilárních uzlin sehrává v době diagnózy karcinomu prsu důležitou roli a určuje jak prognózu daného onemocnění, tak i typ primární terapie. Je tedy

zásadní změny na uzlině rozpoznat, a pokud uzliny v ipsilaterální axile nejsou jasně patologické nebo netvoří paket, pak je nutné indikovat histologickou verifikaci uzliny při i méně vyjádřených morfologických změnách. Těmito morfologickými změnami na uzlině je myšleno difuzní rozšíření kortexu, fokální rozšíření kortexu, nehomogenity v kortexu, absence hilu, nižší L/T poměr, periferní typ vaskularizace a perinodální edém (37, 38, 44, 45). Mezi další prediktory metastatického vývoje v axilární uzlině lze považovat i velikost primárního karcinomu, jeho histologický nebo imunohistochemický typ a počet ložisek v prsu (5, 11). Námi navržený skórovací systém, který byl použitý k hodnocení uzlin, tyto všechny znaky predikující metastatický vývoj, zohledňuje. V literatuře jsou popisované souvislosti mezi primárním karcinomem a přítomností metastázy v lymfatické uzlině ipsilaterální axily s návrhem určitých postupů k vyšetření a hodnocení axilárních uzlin (5,11). Námi navržený zcela nový skórovací systém je ale komplexní a přitom jednoduchý.

Z výsledků studie vyplývá, že kdyby lékaři v daných konkrétních případech použili k hodnocení uzliny skórovací systém, který zohledňuje, jak morfologický obraz uzliny, tak velikost primárního karcinomu, jeho typ a počet lézí, byla by indikace k biopsii uzliny přesnější. Limitací této studie je úzký výběr konkrétních pacientek, u kterých došlo k podhodnocení nebo nadhodnocení obrazu uzliny lékařem. Přesnost hodnocení lékařem je tedy tímto úzkým výběrem výrazně snížena. Díky tomuto úzkému výběru je ale snížena i přesnost hodnocení skórovacím systémem. Do studie byly zařazeny i pacientky bez podezření na přítomnost metastázy v uzlině a v definitivní histologii byla potvrzena pouze mikrometastáza. Mikrometastáza nemusí způsobit morfologické změny v ultrasonografickém obraze uzliny. Je tedy nutné provést prospektivní studii s náhodným výběrem pacientek pro lepší vyhodnocení a porovnání přesnosti bez použití a s použitím tohoto skórovacího systému. Další limitací této studie je její provedení na jednom pracovišti. Bylo by vhodné provést prospektivní studii multicentricky.

Závěr

Studie potvrdila předpoklad, že v daném konkrétním souboru pacientů se zařazením jak pacientů, kdy došlo k podhodnocení nálezu na lymfatické uzlině lékařem, tak i k nadhodnocení morfologického obrazu lymfatické uzliny, by použití skórovacího systému vedlo k lepšímu a přesnějšímu hodnocení uzliny v ipsilaterální axille při diagnóze karcinomu prsu.

3.7 Studie č. 5

Prospektivní studie klinické implementace skórovacího algoritmu

Úvod

Lymfatické uzliny ipsilaterální axily jsou u pacientů s karcinomem prsu nejčastějším místem metastáz a přítomnost těchto metastáz je důležitým prognostickým faktorem a také jedním s hlavních faktorů určujících typ primární terapie. Přesnost diagnostiky lymfatických uzlin zejména v případě časných metastáz karcinomu prsu je důležitá z hlediska nově zaváděných limitujících chirurgických výkonů v oblasti axily. Tzv. cílená axilární disekce je chirurgický výkon v axile, kdy se po neoadjuvantní léčbě z axily odstraní sentinelová uzlina a uzliny, které byly radiologem před léčbou označeny jako podezřelé nebo patologické, byly histologicky verifikované jako metastatické a také byly označené. U pacientek s postiženými lymfatickými uzlinami v počtu 1 až 3 v době diagnózy se tedy nemusí provádět disekce axily (54), čímž se výrazně sníží riziko vzniku lymfedému horní končetiny. Rozpoznání lymfatických uzlin s časnými metastázami klade větší nároky na přesnost diagnostiky.

Na základě retrospektivních analýz byl námi vytvořen skórovací algoritmus k přesnějšímu hodnocení lymfatických uzlin ipsilaterální axily u pacientů s karcinomem prsu. Retrospektivní studií na pacientech, u kterých došlo i k podhodnocení i nadhodnocení nálezu na uzlině lékařem, bylo zjištěno, že pokud by lékař tyto lymfatické uzliny hodnotil pomocí navrženého skórovacího algoritmu, byla by diagnostika těchto uzlin přesnější.

Cíl

Cílem této prospektivní studie je zjistit, zda je hodnocení za použití skórovacího algoritmu přesnější, jak u méně zkušeného lékaře s klinickou praxí 5 let, tak u zkušenějšího lékaře s klinickou praxí 10 let. Do studie bude zařazeno asi 200 pacientů. Předpokladem je, že se při hodnocení lymfatických uzlin podle námi navrženého skórovacího algoritmu výrazně zpřesní zejména diagnostika s velmi časně zachycenými metastázami. Cílem této předložené práce je popsat a vyhodnotit předběžné výsledky v pilotní studii se souborem 16 pacientek.

Metodika a materiál

V období od začátku prosince 2019 do konce února 2020 jsme vyšetřili 16 pacientek s nově diagnostikovaným karcinomem prsu. U všech těchto pacientek bylo provedeno hodnocení lymfatické uzliny v ipsilaterální axile. Do studie byly zařazeny pacientky s nově diagnostikovaným karcinomem prsu a morfologickou změnou v ultrasonografickém obraze na uzlině v ipsilaterální axile. Pacienti, u kterých nebyla detekovatelná žádná morfologická změna na uzlině, nebyli do této studie zařazeni. Do studie nejsou zařazeni ani pacienti s nálezem uzliny s nevýraznými morfologickými změnami a současně stranově symetrickým nálezem na uzlinách v kontralaterální axile, které nelze považovat za podezřelé. Při vyšetření axily byl zhotoven jeden nebo více ultrasonografických snímků nalezené uzliny. Uzlina byla vyhodnocena méně zkušeným lékařem s pětiletou klinickou praxí, který byl označen jako lékař 1 a zkušenějším lékařem s desetiletou klinickou praxí označeným jako lékař 2 bez použití skórovacího systému nezávisle na sobě. Dále byla uzlina stejnými dvěma lékaři ohodnocena za použití skórovacího systému nezávisle na sobě. Uzlina v ipsilaterální axile byla hodnocena jako negativní, podezřelá nebo patologická. V sonografickém obraze byla hodnocena difuzní šíře kortexu bez absence hilu, fokální rozšíření kortexu, nehomogenity v jinak málo rozšířeném kortexu, absence tukového hilu, L/T poměr, typ vaskularizace a přítomnost perinodálního edému. V případě specifikace karcinomu byla hodnocena jeho velikost, histologický a imunohistochemický typ a počet ložisek v prsu. Následně byla uzlina histologicky verifikovaná. Po provedení biopsie lymfatické uzliny byla tato označena pigmentem. V případě negativní biopsie z uzliny byla u těchto pacientek následně indikovaná primární chirurgická léčba, přičemž byla provedena jak biopsie sentinelové uzliny, tak exstirpace pigmentem značené uzliny. Byl zaznamenán i výsledek pooperační histologie. Poté bylo provedeno srovnání hodnocení uzliny jak bez použití, tak s použitím skórovacího algoritmu. K analýze dat byl použitý statistický software IBM SPSS Statistics, version 22 (Armonk, NY: IBM Corp.).

Výsledky

Bylo provedeno vyhodnocení výsledků u prvních šestnácti pacientek zařazených do studie. Ze všech 16 hodnocených pacientek byla u 5 nemocných potvrzena metastáza karcinomu prsu. U zbylých 11 pacientek metastáza nebyla potvrzena. Lymfatické uzliny, ve kterých nebyla prokázána metastáza core-cut biopsií, byly po biopsii označeny pigmentem a při peroperační biopsii sentinelové uzliny byly také exstirpovány. Po exstirpaci těchto uzlin nebyla ani v jedné z 11 negativních uzlin prokázána metastáza pooperačně. Po srovnání hodnocení v této studii byl prokázán rozdíl v hodnocení uzlin zkušeným a méně zkušeným lékařem. Za použití skórovacího systému byl v hodnocení úspěšnější jak méně zkušený lékař, tak i lékař zkušenější, přičemž úspěšnost v hodnocení zkušeného lékaře za použití skórovacího algoritmu dosáhla 100 %.

Méně zkušený lékař (lékař 1) doporučil biopsii bez použití algoritmu u 3 pacientek, přičemž u 2 se metastáza potvrdila. U 2 pacientek tedy nález na uzlině podhodnotil a biopsii nedoporučil a u 1 pacientky nález na uzlině nadhodnotil a biopsii indikoval zbytečně (Tab. 10). Za použití skórovacího algoritmu doporučil biopsii u 6 pacientek, u 5 pacientek indikoval biopsii správně a u 1 pacientky nález na uzlině nadhodnotil (Tab. 11). Přesnost hodnocení se při použití skórovacího algoritmu zvýšila ze 75 % (95% CI....47,6 %–92,7 %) na 93,7 % (95% CI...69,8 %–99,8 %). Falešná pozitivita zůstala stejná, falešná negativita se ze 60 % (95% CI... 0,2 %–41,3 %) snížila na 0,0 % (95% CI....0 %–45,1 %).

Zkušenější lékař (lékař 2) doporučil biopsii uzliny u 5 pacientek, přičemž u 4 z nich byla potvrzena přítomnost metastázy a u 1 nebyla metastáza prokázána. U 1 pacientky tedy nález na uzlině podhodnotil a biopsii neindikoval a u 1 pacientky nález naopak nadhodnotil a indikoval biopsii zbytečně (Tab. 12). Při použití skórovacího algoritmu indikoval biopsii u 5 pacientek a u všech těchto 5 pacientek byla metastáza potvrzena (Tab. 13). Přesnost hodnocení se při použití skórovacího algoritmu zvýšila z 87,5 % (95% CI....61,6 %–98,5 %) na 100 % (95% CI...82,9 %–100 %). Falešná pozitivita se z 9,1 % (95% CI...0,2 %–41,3 %) snížila na 0,0 % (95% CI....0 %–23,8 %), falešná negativita se z 20,0 % (95% CI...0,5 %–71,6 %) snížila na 0,0 % (95% CI....0 %–45,1 %).

bez skóre		Výsledek biopsie		Total
		malignita	bez malignity	
Doporučení lékaře 1 k biopsii	ano	2	1	3
	ne	3	10	13
Total		5	11	16

Doporučení lékaře 1 (bez skóre)		95%CI
senzitivita	40,0 %	5,3 %–85,3 %
specificita	90,9 %	58,7 %–99,8 %
PPV	66,7 %	9,4 %–99,2 %
NPV	76,9 %	46,2 %–94,9 %
falešná pozitivita	9,1 %	0,2 %–41,3 %
falešná negativita	60,0 %	14,7 %–94,7 %
přesnost	75,0 %	47,6 %–92,7 %

Tab. 10 – hodnocení méně zkušeným lékařem bez použití algoritmu

dle skóre		Výsledek biopsie		Total
		malignita	bez malignity	
Doporučení lékaře 1 k biopsii	ano	5	1	6
	ne		10	10
Total		5	11	16

Doporučení lékaře 1 (dle skóre)		95%CI
senzitivita	100,0 %	54,9 %–100 %
specificita	90,9 %	58,7 %–99,8 %
PPV	83,3 %	35,9 %–99,6 %
NPV	100,0 %	74,1 %–100 %
falešná pozitivita	9,1 %	0,2 %–41,3 %
falešná negativita	0,0 %	0 %–45,1 %
přesnost	93,7 %	69,8 %–99,8 %

Tab. 11 – hodnocení méně zkušeným lékařem s použitím algoritmu

bez skóre		Výsledek biopsie		Total
		malignita	bez malignity	
Doporučení lékaře 2 k biopsii	ano	4	1	5
	ne	1	10	11
Total		5	11	16

Doporučení lékaře 2 (bez skóre)		95%CI
senzitivita	80,0 %	28,4 %–99,5 %
specifická	90,9 %	58,7 %–99,8 %
PPV	80,0 %	28,4 %–99,5 %
NPV	90,9 %	58,7 %–99,8 %
falešná pozitivita	9,1 %	0,2 %–41,3 %
falešná negativita	20,0 %	0,5 %–71,6 %
přesnost	87,5 %	61,6 %–98,5 %

Tab. 12 – hodnocení zkušenějším lékařem bez použití algoritmu

dle skóre		Výsledek biopsie		Total
		malignita	bez malignity	
Doporučení lékaře 2 k biopsii	ano	5		5
	ne		11	11
Total		5	11	16

Doporučení lékaře 2 (dle skóre)		95%CI
senzitivita	100,0 %	54,9 %–100 %
specifická	100,0 %	76,2 %–100 %
PPV	100,0 %	54,9 %–100 %
NPV	100,0 %	76,2 %–100 %
falešná pozitivita	0,0 %	0 %–23,8 %
falešná negativita	0,0 %	0 %–45,1 %
přesnost	100,0 %	82,9 %–100 %

Tab. 13 – hodnocení zkušenějším lékařem s použitím algoritmu

Diskuze

V našem souboru pacientek se potvrdilo, že hodnocení při použití skórovacího algoritmu je přesnější. Je tedy důležité, i pokud by lékař při hodnocení uzlin skórovací algoritmus nepoužil, myslet na vztah primárního karcinomu a postižení lymfatických uzlin. Ve skórovacím systému je zohledněna jak senzitivita, tak specifická určitých morfologických znaků predikujících metastatické postižení lymfatické uzliny. Tato senzitivita a specifická jednotlivých znaků koreluje se senzitivitou a specifickostí jednotlivých znaků uvedených v literatuře (28, 31, 37, 38, 40, 45, 47). Skórovací systém také zohledňuje vztah k primárnímu karcinomu, jeho velikosti, typu růstu, agresivitě a metastatickému potenciálu (17–19). Úvaha, že lze vyvinout skórovací systém, který by zohledňoval vztah primárního karcinomu a postižení lymfatických uzlin je podpořena publikovanými výzkumy. V literatuře je popsáno hodnocení ultrasonografického obrazu uzliny za použití tzv. systému hlubokého učení a vývoje programu na bázi umělé inteligence publikované v roce 2020 v časopise *Radiology* (5). Tato studie popisuje, že existují určité ultrasonografické morfologické znaky primárního tumoru predikující jeho schopnost metastazovat. Díky vyhodnocení těchto morfologických znaků primárního karcinomu lze pak lépe hodnotit změny na uzlině. Ultrasonografický obraz karcinomu se v zásadě odvíjí od histologického typu a molekulárního subtypu, i když může být variabilní. Rozdělení karcinomu prsu na histologické typy a molekulární subtypy je dobře známé včetně popisu metastatického potenciálu jednotlivých subtypů. V tomto rozdělení je ukrytý i ultrasonografický obraz primárního karcinomu, přičemž je prokázáno, že méně agresivní typy (tzv. luminal A molekulární subtyp) mají častěji výraznější desmoplastickou reakci v okolí, kdežto například bazal-like karcinomy, které jsou agresivnější a mají větší schopnost metastazovat, bývají častěji mamograficky němé a v okolním stromatu nemají tak výraznou desmoplastickou reakci. Hodnocení lymfatické uzliny v korelaci s morfologickým ultrasonografickým obrazem karcinomu je vhodné, ale v některých případech může být zavádějící. V našem skórovacím algoritmu nehodnotíme uzlinu ve vztahu k morfologickému obrazu primárního karcinomu, ale přímo ve vztahu k jeho molekulárnímu subtypu nebo histologickému typu.

Další práce, která se zabývá hodnocením lymfatických uzlin v korelaci s agresivitou primárního nádoru a jeho metastatickým potenciálem, byla publikována v *European Journal of Radiology* v říjnu 2019 (10). Cílem této studie bylo vytvořit tzv. radiomický nomogram k hodnocení uzlin při karcinomu prsu, který by byl založen jak na ultrasonografickém obrazu uzliny, tak na klinickém hodnocení primárního karcinomu. Studie hodnotila klinické

charakteristiky a ultrazvukové charakteristiky primárního tumoru a jejich vztah k predikci tvorby metastáz v axilárních uzlinách. Studie prokázala, že lze použít právě ultrasonografii k vytvoření takového radiomického nomogramu a predikovat tak schopnost primárního tumoru tvořit metastázy a také predikovat odpověď na neoadjuvantní léčbu. Tato informace také podporuje zavedení skórovacího algoritmu. Na základě této studie lze použít ultrasonografii k vytvoření takového algoritmu a zároveň opět odkazuje na důležitost vztahu typu primárního karcinomu a hodnocení uzliny. Obdobné jsou i závěry studie publikované v roce 2017 v Journal of Ultrasound Medicine, která popisuje ultrasonografické známky a histopatologické znaky primárního karcinomu a jejich vztah k metastázám v axilárních uzlinách (55). Všechny tyto studie uvedené v literatuře jsou retrospektivní. Námi předkládaná pilotní studie není jenom popis těchto znaků predikujících přítomnost metastázy, ale navrhuje skórovací algoritmus a je prospektivní. Její nevýhodou je zatím velmi malý počet pacientek. V budoucnu je nutné dokončit prospektivní studii na větším množství pacientů a také provést studii multicentricky.

Závěr

Studie potvrdila předpoklad, že by použití skórovacího systému při hodnocení lymfatických uzlin u pacientů s karcinomem prsu vedlo k lepšímu a přesnějšímu hodnocení změn na uzlině. Také byl potvrzen předpoklad, že skórovací systém by zlepšil přesnost hodnocení především méně zkušenými lékaři. Je ale nutné uvést, že tato pilotní studie zahrnovala zatím velmi malý soubor pacientů a hodnocení bylo provedeno pouze na jednom pracovišti.

3.8 Návrh webové stránky a klinická aplikace

Na základě výsledků popsanych studií byla navržena webová stránka v anglickém jazyce, která by mohla být pomůckou v hodnocení uzlin v běžné klinické praxi. Webovou stránku lze použít pro hodnocení uzlin v ispilaterální axile při již diagnostikovaném karcinomu prsu. Aplikaci lze použít v případě nejasností a nejistoty, zda danou uzlinu biopsovat či nikoli. V případě jasně patologické uzliny aplikaci pro hodnocení není nutné používat. Aplikaci lze zobrazit jak v počítači (Obr. 26–29) tak i v mobilním zařízení (Obr. 30) ve webovém prohlížeči. Toto hodnocení lze využít pro takové uzliny, u kterých musí být přítomna alespoň jedna minimální morfologická změna v sonografickém obraze a zároveň nález této minimální morfologické změny na uzlině musí být stranově asymetrický vůči uzlinám v kontralaterální axile.

Na webové stránce vlevo se nachází morfologické hodnocení uzliny. V sonografickém obraze je hodnocena difuzní šíře kortexu, fokální rozšíření, nehomogenity v kortexu, absence tukového hilu, L/T poměr, typ vaskularizace a přítomnost perinodálního edému. Ve webové aplikaci se uvede pouze ten morfologický znak, který je přítomen a jeho specifikace (například fokální rozšíření nad 3 mm). Pokud je přítomno více znaků, specifikují se všechny a body za jednotlivé morfologické znaky stanovené skórovacím algoritmem systém sečte. Pokud je přítomen pouze jeden morfologický znak, specifikuje se pouze jeden, který má jasně daný počet bodů určený skórovacím algoritmem a u ostatních je předvolena hodnota 0 (Obr. 26–29).

Na webové stránce vpravo v horní části je uvedena specifikace karcinomu prsu. V případě specifikace karcinomu je hodnocena jeho velikost, histologický a imunohistochemický typ a počet ložisek v prsu. Za každý popisující znak systém přičte takový počet bodů, jaký je dán skórovacím algoritmem.

Poté systém body sečte a dojde k vyhodnocení, které se zobrazí ve webové aplikaci v pravém dolním rohu (Obr. 26–29). Po vyhodnocení systém nabídne jednu ze dvou možností, přičemž uvede možnost „biopsy of the lymph node is recommended“ („biopsie doporučena“) nebo „biopsy of the lymph node is not required“ („biopsie není nutná“).

Lymph node morphology		Primary tumor specification	
Diffuse cortex thickening without absence of hilum	3 - 4mm	Primary tumor size	T1a (< 5mm)
Focal cortical thickening / cortical nodule	none	Type of breast cancer	invasive ductal cancer Luminal A
Inhomogeneities in expanded cortex	no	Number of tumors	solitary
Absence of hilum	no	<div style="background-color: #e0f2f1; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> ✓ Biopsy of the lymph node is not required. </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <input type="button" value="Reset"/> </div>	
L/T ratio	> 2		
Perinodal edema	no		
Vascular pattern	central		

Obr. 26

Lymph node morphology		Primary tumor specification	
Diffuse cortex thickening without absence of hilum	3 - 4mm	Primary tumor size	T1c (10 - 20mm)
Focal cortical thickening / cortical nodule	none	Type of breast cancer	invasive ductal cancer Her2 enriched
Inhomogeneities in expanded cortex	no	Number of tumors	solitary
Absence of hilum	no	<div style="background-color: #ffe0b2; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> ⚠ Biopsy of the lymph node is recommended. </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <input type="button" value="Reset"/> </div>	
L/T ratio	> 2		
Perinodal edema	no		
Vascular pattern	central		

Obr. 27

Lymph node morphology		Primary tumor specification	
Diffuse cortex thickening without absence of hilum	< 2mm	Primary tumor size	T1a (< 5mm)
Focal cortical thickening / cortical nodule	2 - 3mm	Type of breast cancer	invasive lobular cancer
Inhomogeneities in expanded cortex	no	Number of tumors	solitary
Absence of hilum	no	<div style="background-color: #e0f2f1; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> ✓ Biopsy of the lymph node is not required. </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <input type="button" value="Reset"/> </div>	
L/T ratio	> 2		
Perinodal edema	no		
Vascular pattern	central		

Obr. 28

Lymph node morphology

Diffuse cortex thickening without absence of hilum: < 2mm

Focal cortical thickening / cortical nodule: 2 - 3mm

Inhomogeneities in expanded cortex: no

Absence of hilum: no

L/T ratio: > 2

Perinodal edema: no

Vascular pattern: central

Primary tumor specification

Primary tumor size: T2 (20 - 30mm)

Type of breast cancer: invasive lobular cancer

Number of tumors: solitary

⚠ Biopsy of the lymph node is recommended.

[Reset](#)

Obr. 29

8:47

Lymph node morphology

Diffuse cortex thickening without absence of hilum: 3 - 4mm

Focal cortical thickening / cortical nodule: none

Inhomogeneities in expanded cortex: no

Absence of hilum: no

8:52

Primary tumor specification

Primary tumor size: T1a (< 5mm)

Type of breast cancer: invasive ductal cancer Luminal A

Number of tumors: solitary

✓ Biopsy of the lymph node is not required.

[Reset](#)

Obr. 30

4. Závěr

V této práci byl námi navržen ve světě jedinečný skórovací systém k hodnocení lymfatických uzlin s nevýraznými morfologickými změnami v ipsilaterální axile u pacientů s karcinomem prsu, přičemž musí být evidentní rozdíl ve vzhledu lymfatických uzlin vůči kontralaterální axile a uzliny v ipsilaterální axile musí vykazovat určité alespoň minimální (málo výrazné) morfologické změny. Snahou bylo vytvořit co nejjednodušší algoritmus (skórovací systém), aby práce s ním nebyla příliš zdoluhavá a aby nezohledňoval jen morfologické znaky na lymfatické uzlině, ale také velikost, typ a počet ložisek primárního karcinomu. Navržený algoritmus toto splňuje, přičemž zohledňuje i senzitivitu a specificitu jednotlivých ultrasonografických morfologických znaků uváděnou v současné literatuře a také signifikantní závislost mezi těmito znaky a přítomností metastázy vyplývající z našeho souboru retrospektivních analýz. Algoritmus dále zohledňuje velikost primárního karcinomu, histologický typ, molekulární subtyp a počet ložisek, s ohledem na četnost těchto charakteristik jako prediktorů metastatického vývoje. Na základě retrospektivní analýzy a prospektivní pilotní studie po implementaci tohoto algoritmu do klinické praxe lze vyvodit závěr, že hodnocení při použití tohoto námi navrženého algoritmu a doporučení k biopsii uzlin podezřelých z metastatického postižení je spolehlivější než hodnocení lékařem. Algoritmus byl převeden do praktické podoby webové stránky a bude volně dostupný pro odbornou veřejnost. Jsme přesvědčeni, že by systém mohl pomoci v klinicky nejasných případech, v případech hodnocení méně zkušeným radiologem a v případě nejasného ultrasonografického obrazu uzliny. V případě nálezů jasně patologické uzliny nebo jasně podezřelé uzliny je indikace biopsie v rukou hodnotícího radiologa bez ohledu na skórovací systém. Nevýhodou této práce je zatím malý soubor pacientů v pilotní prospektivní studii po implementaci algoritmu do klinické praxe. V budoucnu je tedy nutné dokončit prospektivní studii na větším souboru pacientů a také provést studii multicentricky.

5. Reference

1. <http://www.mamo.cz/>
2. Skovajsová M. Současný stav screeningu karcinomu prsu v ČR. XL. Brněnské onkologické dny, 2016.
3. Veverková L, Melichar B, Zlámalová N, Vomáčková K, Kolečková M, Rohit PT. Association between negative preoperative axillary node staging and surgical sentinel node biopsy in patients with newly diagnosed breast cancer: A retrospective analysis. Biomed Pap, 2020.
4. Yuanxin Z, Ji L, Yuan F, Xiaomin L, Juanjuan Q, Mou Z, Hongjiang L. Risk factors for axillary lymph node metastases in clinical stage T1-2N0M0 breast cancer patients. Medicine (Baltimore), 2019: 98(40).
5. Bae MS: Using Deep Learning to Predict Axillary Lymph Node Metastasis from US Images of Breast Cancer. Radiology, 2020: 294 (29-30).
6. Reimer T, Hartmann S, Stachs A, Gerber B: Local treatment of the axilla in early breast cancer: concepts from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-04 to the planned intergroup sentinel mamma trial. Breast Care (Basel) 2014: 9(2):87–95.
7. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Morrow M, Blumencranz BW, Leitch M, Saha S, Hunt K, Ballman KV: ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. Journal of Clinical Oncology 2016: 22.
8. 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(5): 678–81.
9. Coufal O, Zapletal O, Gabrielová L, Fabian P, Schneiderová M: Targeted axillary dissection and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy – a retrospective study. Rozhl Chir 2018, 12: 551-557.
10. Allweis TM, Menes T, Rotbart N, Rapson Y, Cernik H, Bokov I, Diment J, Magen A, Golan O, Levi-Bendet N, Madhala OG, Grubstein A: Ultrasound-guided Tattooing of axillary lymph nodes in breast cancer patients prior to neoadjuvant therapy, and identification of tattooed nodes at the time of surgery. Eur J Surg Oncol, 2019, 11:501.

11. Yu F-H, Wang J-X, Ye X-H, Deng J, Hang J, Yang B: Ultrasonographic radiomic nomogram: A potential biomarker to predict axillary lymph node metastasis in early-stage invasive breast cancer. *Eur Rad* 2019, 119: 108658.
12. Grim M, Druga R. *Základy anatomie. 5. Anatomie krajin těla.* Galen, 2. vydání, 2019.
13. Čihák R. *Anatomie 3.* Grada, Praha 2004.
14. Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM: *Chirurgická onkologie.* Grada, Praha 2005.
15. Hanzlova J, Hemza J. *Základy anatomie soustavy dýchací, srdečně cévní, lymfatického systému, kůže a jejích derivátů,* Fakulta sportovních studií Masarykovy Univerzity v Brně, 2013.
16. Navrátil M. *Uzlinový syndrom, praktické poznámky k diferenciální diagnostice a diagnostickému postupu.* *Interní medicína ve zkratce,* Solen, 2003:1.
17. Melichar, B. *Laboratory medicine and medical oncology: the tale of two Cinderellas.* *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013, 51 (1): 99–112.
18. Topps A, Clay V, Absar M, Howe M, Lim Y, Johnson R, Bundred N. The sensitivity of pre-operative axillary staging in breast cancer: comparison of invasive lobular and ductal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2014, 40(7): 813–7.
19. Morrow E, Lannigan A, Doughty J, Litherland J, Mansell J, Stallard S, Mallon E, Romics L. Population-based study of the sensitivity of axillary ultrasound imaging in the preoperative staging of node-positive invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2018, 105(8): 987–95.
20. <http://www.koc.cz/res/diagnozy/c50>
21. Coufal O, Fait V. *Chirurgická léčba karcinomu prsu.* Praha, Grada, 2011.
22. Vomáčka J. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty.* Olomouc, Univerzita Palackého v Olomouci, 2015.
23. Daneš J, Brousilová K, Bárta M, Červenková J, Kutilová R, Mikušová M, Pohlodek K, Slobodníková J, Vitak B, Zachariášová I. *Základy mamografie. Vybrané kapitoly pro lékaře a laborantky.* X-egem, 2002.
24. Daneš J: *Základy ultrasonografie prsu.* Maxdorf, 2001.
25. Heřman M, Buřval S, Černá M, Čtvrtlík F, Dusíková R, Hazlinger M, Köcher M, Michálková K, Spáčilová K, Tüdös Z, Veverková L, Vomáčka J: *Základy radiologie.* Univerzita Palackého V Olomouci, 2014.

26. Houssami N, Turner RM. Staging the axilla in women with breast cancer: the utility of preoperative ultrasound-guided needle biopsy. *Cancer Bio Med* 2014, 11(2): 69–77.
27. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011, 254(2): 243–51.
28. Veverková L, Dusíková R. The status of core-needle biopsy of axillary lymph nodes in the breast cancer diagnosis, *Ces Radiol* 2016, 70(2): 100–4.
29. Veverková L, Vomáčková K. Ultrasound-guided axillary lymph node biopsy: a retrospective analysis. *Research Article, J Diagn Tech Biomed Anal* 2019, 8: 1.
30. Nori J, Bazzocchi M, Boeri C, Vanzi E, Nori Bufalini F, Mangialavori G, Distante V, Masi A, Simoncini R, Londero V. Role of axillary lymph node ultrasound and large core biopsy in the preoperative assessment of patients selected for sentinel node biopsy, *Radiol Med* 2005, 109 (4): 330–44.
31. Dudea M, Lenghel M, Botar-Jid C, Vasilescu D, Duma M. Ultrasonography of superficial lymph nodes: benign vs. malignant. *Med Ultrason* 2012, 14(4): 294–306.
32. Shuyi L, Guangyu Y, Zhe H, Shiyu Z, Weizhen W, Jingwen Z, Yaru Z, Junkai W, Li Z, Hong Ch, Yi H, Yingjia L. Qualitative classification of shear-wave elastography for differential diagnosis between benign and metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 2019:9.
33. Gunawardena D.: Current status of breast MRI – clinical applications. *SLIR*, 2015.
34. Veverková L, Šišola I, Lowová Ľ. Role radiologa v péči o ženu s karcinomem prsu. *Onkologie* 2019: 13(5): 215–219.
35. Menezes G. LG., Knuttel FM., Stehouwer BL. Magnetic Resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World Journal of Clinical Oncology*, 2014, 5(2):61–70.
36. Molleran VM, Mahoney MC: *Breast MRI*. Elsevier Saunders, 2014.
37. Rautianen S, Mararwah A, Sudah M, et al. Axillary lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer: comparative accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy. *Radiology* 2013; 269(1): 54–60.
38. Hiroyuki A, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett ChA, Mueller JS, et al. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: Sampling with US-guided 14-gauge

- core-needle biopsy – clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009; 250(1): 41–49.
39. Ganott AM, Zuley ML, Abrams GS, Lu AH, Kelly AE, et al. Ultrasound-guided core-needle biopsy versus fine needle aspiration for evaluation of axillary lymphadenopathy in patients with breast cancer. *Oncology* 2014; 2014: 703160.
40. Hiroyuki A, Schmidt RA, Sennett ChA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: Why and how to do it. *Radiographics* 2007; 27(1): 91–99.
41. Mueller M, Wittich G, Oeztuerk S, Kratzer W, Haenle MM, et al. Sonographically guided lymph node biopsy: complication rates. *Open Journal of Clinical Diagnostics* 2012; 2(2): 30–35.
42. Apesteguia L, Pina LJ. Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *Insights Imaging* 2011; 2(4): 493–500.
43. Houserková D, Váša P. Biopstické metody v současné mamodiagnostice. *Ces Radiol* 2014; 68(3): 183–190.
44. Sahoo S, Sanders MA, Roland L, et al. A strategic approach to the evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: analysis of 168 patients at a single institution. *Am J Surg* 2007; 194(4): 524–526.
45. Pereira da Costa Pinheiro DJ, Elias S, Pinto Nazario AC. Axillary lymph nodes in breast cancer patients: sonographic evaluation. *Radiologia Brasileira* 2014; 47(4): 240–244.
46. Mamounas EP. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Breast Oncology, Annals of Surgical Oncology* 2015; 22(5): 1425–1433.
47. Dialani V, James DF, Slanetz PJ. A practical approach to imaging the axilla. *Insights Imaging* 2015; 6(2): 217–229.
48. Akbulut S, Sogutcu N, Yagmur Y: Coexistence of breast cancer and tuberculosis in axillary lymph nodes: a case report and literature review. *Breast cancer research and treatment* 2011; 130: 1037–1042.
49. C. Vandervelde, T. Kamani, A. Varghese, K. Ramesar, R. Grace, D.C.Howlett: A study to evaluate the efficacy of image-guided core biopsy in the diagnosis and management of lymphoma – results in 103 biopsies. *European Journal of radiology*, 2008, 66(1): 107–111.

50. Allin D, David S, Jacob A, Mir N, Giles A, Gibbins N: Use of core biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy: a viable alternative to surgical excisional biopsy of lymph nodes? *Ann R Coll Surg Engl* 2017, 99: 242–244 doi 10.1308/rcsann.2016.0353.
51. ChN. Chen, T.L.Yang: Application of ultrasound-guided core biopsy in head and neck, *Journal of Medical Ultrasound* 2014 September, 22(3): 133–139 doi.org/10.1016/j.jmu.2014.05.002.
52. Oliveira Filho HR, Teixeira Doria M, Morales Piato et col.: Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015; 37(7):308–13.
53. Šlaisová R, Benda K, Szturz P, Petrášová H, Mechl M. Možnosti zobrazování lymfatických uzlin. *Onkologie* 2012; 6(6): 320–322.
54. Horváth Z, Paszt A, Simonka Z, Látos M, Kaizer L, Hamar S, Voros A, Ormándi K, Fejes Z, Lazár G. Is axillary lymph node dissection necessary for positive preoperative aspiration cytology lymph node results? *Eur J of Surg Oncol*, 2019; 1. pii: S0748–7983(19)30923-0.
55. Qiang G, Zhiwu D, Lei Z, Chunping N, Ziyao L, Dongmo W, Chong L, Ming Z, Jiawei T: Ultrasound features of Breast Cancer for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis. *Journal of Ultrasound Medicine* 2017; 37(6): 1353–1354.