

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Možnosti značení lymfatických uzlin v axile u pacientek s
karcinomem prsu**

MUDr. Lukáš Dostálek

1.3.2021

Doktorské studijní programy v biomedicině
*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České
republiky*

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.

Školící pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1.LF UK

Školitel: doc MUDr. David Pavlišta, PhD.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Úvod	7
Sentinelová uzlina a karcinom prsu	7
Sentinelová uzlina po neoadjuvantní chemoterapii	8
Hypotézy a cíle práce	10
Hypotéza	10
Cíle studie	10
Materiál a metodika	11
Výsledky	14
Diskuze	17
Závěry	18
Prospektivní studie AXSANA	19
Použitá literatura	20
Seznam publikací doktoranda	22
Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace	22
Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace	22
Další publikace	24

Abstrakt

Úvod

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

Metody

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

Výsledky

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

Závěr

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

Abstract

Introduction

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

Methods

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

Results

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

Discussion/Conclusion

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

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější malignitou v ženské populaci s celoživotním rizikem vzniku 8% [1]. V roce 2018 bylo u žen v České republice diagnostikováno 7182 karcinomů prsu a 2077 žen (29,9%) bylo diagnostikováno s postižením axilárních uzlin (stadia N1, N2 a N3) [2].

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

Až do devadesátých let 20. století představovala zlatý standard operací v axile disekce axily. Tato operace je spojena s dlouhodobou morbiditou v oblasti ramene a paže a signifikantním snížením kvality života [3].

Sentinelová uzlina a karcinom prsu

V roce 1997 zhodnotil Veronesi exstirpaci a vyšetření sentinelové uzliny odděleně od ostatních lymfatických uzlin v axile. Evaluace sentinelové uzliny dokázala u 97,5% pacientů předpovědět stav zbývajících lymfatických uzlin v axile [4]. Klinická studie provedená na 532 pacientkách bez klinického postižení axilárních uzlin, která pacientky randomizovala do dvou ramen: (1) provedení kompletní disekce axily v rozsahu I. - III. etáže vždy nebo (2) disekce axily provedená pouze v případech, kdy byla sentinelová uzlina intraoperačně pozitivní, neprokázala rozdíl v přežití ani v četnosti recidiv po desetiletém sledování [5].

Sentinelová uzlina po neoadjuvantní chemoterapii

V současnosti je jednou z nejčastějších indikací pro podání neoadjuvantní chemoterapie v rámci terapie karcinomu prsu pozitivita axilárních lymfatických uzlin v rámci klinického stagingu (cN+). Jedním z hlavních cílů operace v axile je získání komplexní informace o stavu lymfatických uzlin po dokončení neoadjuvantní chemoterapie - zejména bylo-li dosaženo kompletní patologické remise (ypN0). Je otázkou, zda-li je ve všech případech nutné provést za tímto účelem kompletní disekci axily.

Tento problém adresovala studie ACOSOG Z1071 [6]. Zahřnuty byly pacientky s klinicky prokázaným nádorem cT0 až cT4, cN1 nebo cN2 a M0, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Falešná negativita exstirpace a separovaného vyšetření sentinelové uzliny činila 12,6%. Byla překročena akceptovatelná mez falešné negativity 10%, která je v literatuře (založené na metaanalýze zabývající se parametry hodnocení postižení sentinelové uzliny u cN0 pacientek [7]) konsensuálně uváděna jako přijatelná.

Za účelem snížení míry falešné negativity byla analyzována řada metod - implementace imunohistochemie do histopatologického vyšetření [8], použití dvou metod identifikace sentinelové uzliny nebo hodnocení většího počtu sentinelových uzlin [6]. Jako nejslibnější se však ukázalo zavedení značení infiltrovaných lymfatických uzlin před zahájením chemoterapie.

Holandská studie MARI [9,10] se zabývala užitím zrn jódu 125 ke značení lymfatických uzlin v axile. Do studie se zapojilo 103 pacientek, u kterých byla biopticky ověřena nádorová infiltrace axily. Před neoadjuvantní chemoterapií bylo do infiltrovaných uzlin vloženo zrno radioaktivního jódu 125. Zrno zůstalo in situ v průměru 17 týdnů (rozmezí 9 - 31). Po neoadjuvantní chemoterapii byly v rámci operace v axile identifikovány a exstirpovány jódem označené uzliny a poté byla

dokončena disekce axily. V 70 případech byly zachyceny v preparátu infiltrované uzliny, z toho v pěti případech byla označená uzlina negativní. Falešná negativita činila 7%.

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

Značením černou barvicí látkou (speciální tuš či roztok carbo adsorbens) bylo hodnoceno v americké studii [11]. Peroperačně byla uhlíkem označená uzlina nalezena v 96% případů.

Selektivní exstirpace tuší označené uzliny v kombinaci s biopsií sentinelové uzliny byla v posledních dvou letech předmětem řady prací [12,13]. Uzlina s uhlíkem byla nalezena s úspěšností přes 90%. Značení uhlíkem bylo potvrzeno jako levná a efektivní metoda značení lymfatických uzlin.

V roce 2018 byl do klinické praxe na Gynekologicko-porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve spolupráci s ostatními zúčastněnými pracovišti zaveden léčebný postup týkající se pacientek s postiženými axilárním lymfatickými uzlinami indikovaných k podání neoadjuvantní chemoterapie. Je založen na identifikaci těch pacientek, která dosáhly kompletní zobrazovací remise v axile (ycN0). Kromě ultrazvukového vyšetření je za tímto účelem využíváno i intraoperační vyšetření označené a sentinelové uzliny (cílená disekce axily). Základním předpokladem uvedeného postupu je hypotéza, že u pacientek, u kterých došlo po podání neoadjuvantní chemoterapie ke kompletnímu vymizení nádorového postižení v axile, představuje disekce axily neadekvátní léčbu (overtreatment). Tyto pacientky by měly být v rámci léčebného postupu identifikovány ušetřeny této operace.

Hypotézy a cíle práce

Hypotéza

Značení lymfatické uzliny v axile uhlíkem představuje zavedenou metodu, která umožňuje nalezení uzliny po podání neoadjuvantní chemoterapie s úspěšností přes 90% (94,6% [13], 98,7% [12] a 100% [11]). Zhodnocení efektu neoadjuvantní chemoterapie pomocí ultrazvuku spolu s vyšetřením označené a sentinelové uzliny umožňuje s vysokou senzitivitou a specifitou identifikovat pacientky, u kterých bylo dosaženo kompletní remise v axile a které mohou být ušetřeny disekce axily.

Cíle studie

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

1. zhodnotit úspěšnost nalezení uhlíkového značení v uzlině během operace po podání neoadjuvantní chemoterapie - *detection rate*
2. porovnat výsledky ultrazvukového vyšetření provedeného po dokončení neoadjuvantní chemoterapie (restagingu) ve smyslu míry dosažení kompletní zobrazovací remise (ycN0) a porovnat ji s výsledky z definitivní histologie - *senzitivita, specifita, negativní a pozitivní prediktivní hodnota*
3. zhodnotit přínos intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny k efektivitě identifikace pacientek, které dosáhly kompletní patologické remise (ypN0) - *senzitivita, specifita, negativní a pozitivní prediktivní hodnota*
4. identifikovat podíl pacientek, které byly identifikovány jako ty, u kterých bylo dosaženo kompletní patologické remise (ypN0), a proto byly ušetřeny provedení disekce axily

5. zhodnotit počet případů, ve kterých byly označená a sentinelová uzlina shodné
6. analyzovat důvody provedení disekce axily ve sledované kohortě patientek

Materiál a metodika

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

Inkluzní kritéria byla následující:

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

Exkluzní kritéria byla následující:

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

Označení suspektních axilárních lymfatických uzlin proběhlo před zahájením neoadjuvantní chemoterapie. Značení probíhalo v Centrum diagnostiky chorob prsu V. Polaka při Radiologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1.

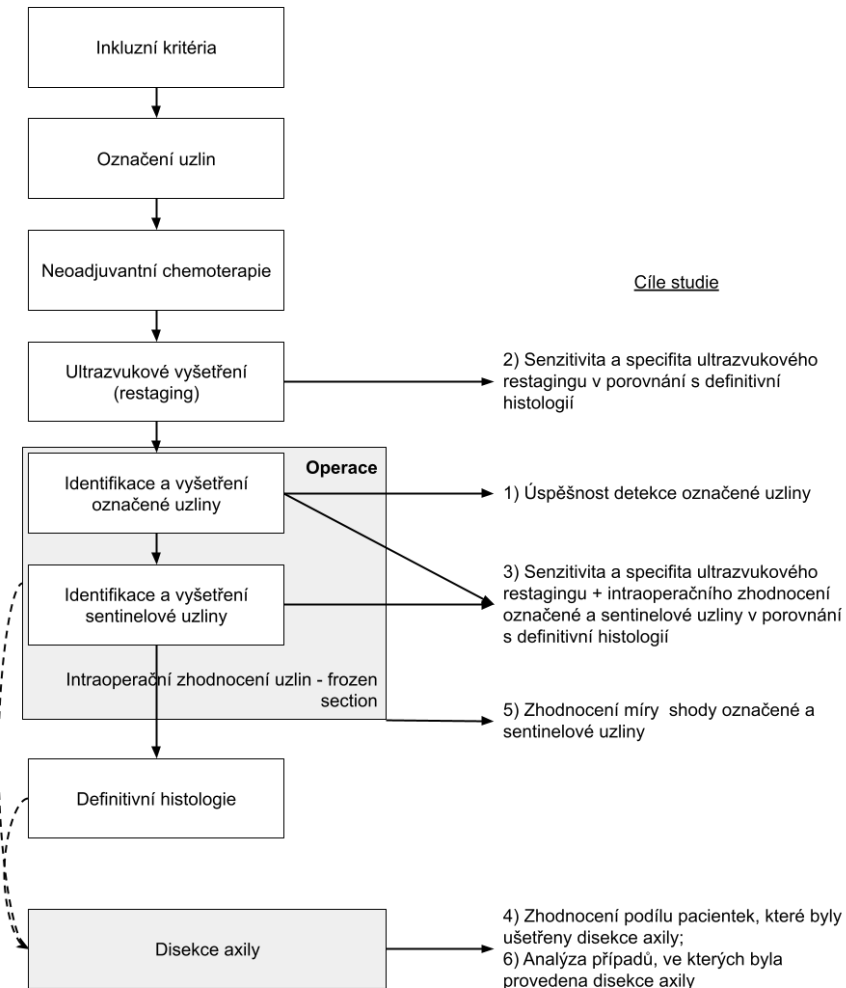
lékařské fakulty Univerzity Karlovy či v Mamodiagnostickém centru Waltrovka (Radiodiagnostika s.r.o., Walterovo nám. 329/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice). Suspektní uzliny byly vytipovány na základě ultrasonografických charakteristik: ztlustění cortexu uzliny > 3 mm [14], velikost odlišná od okolních uzlin, kulovitý tvar nebo setřetí struktury hilu. Značení bylo provedeno injekcí 0,1 - 0,5 ml 4% suspenze Carbo activatus ve fyziologickém roztoku (Carbosorb, IMUNA PHARM, a.s. Jarkova 269/17, 082 22, Šarišské Michaľany, Slovenská republika) do cortexu uzliny. Každá suspektní uzlina byla označena zvlášť. Nakonec bylo do přilehlé tukové tkáně aplikováno depo značící látky. Ve většině případů byla zanechána drobná stopa tetováže tuší na kůži axily za účelem zjednodušení intraoperačního nalezení uzliny.

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

V rámci operace byla axila šetrně preparována tak, aby byla nalezena sentinelová a označená uzlina či uzliny. Tyto byly odeslány k peroperačnímu zhodnocení na Ústav patologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. V případě nálezu nádorové infiltrace v označené či sentinelové uzlině byla doplněna disekce axily. V opačném případě byla operace v axile ukončena. Disekce axily byla rovněž provedena pokud nebyla označená uzlina nalezena.

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

Obrázek 1. Design studie a definice cílů



Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 62 pacientek. Kompletní zobrazovací remise podle ultrazvukového vyšetření po dokončení neoadjuvantní chemoterapie dosáhlo 27 pacientek (44%). Tyto pacientky byly indikovány k intraoperační exstirpaci a zhodnocení označené a sentinelové uzliny. U zbylých třiceti pěti pacientek došlo v axile k persistenci nálezu (částečná odpověď, stabilizace onemocnění či progresse). Ty podstoupily disekci axily.

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

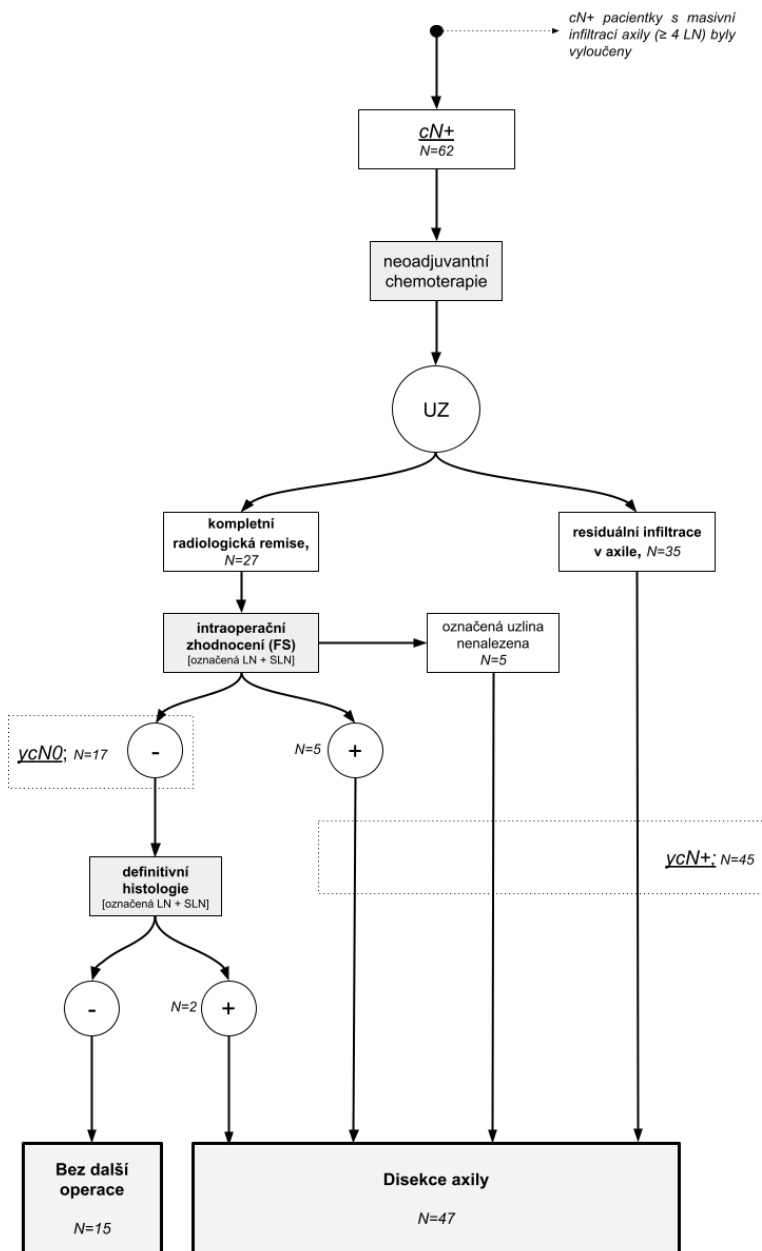
V dvaceti dvou případech byly úspěšně identifikovány jak označená tak sentinelová uzliny. **U dvanácti pacientek (55%) byly tyto lymfatické uzliny shodné.**

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

Ze čtyřiceti sedmi pacientek, které podstoupily disekci axily mělo 23 (49%) alespoň jednu pozitivní uzlinu v preparátu z definitivní histologie. Z třiceti pěti pacientek, které byly přímo indikovány k provedení disekce axily na základě perzistence onemocnění po dokončení systémové léčby v axile, byla nalezena alespoň jedna infiltrovaná uzlina v šestnácti případech (46%). **Senzitivita a specifita ultrazvukového zhodnocení axily po dokončení neoadjuvantní**

chemoterapie činila 70% a 51%. Senzitivita se zvýšila s implementací intraoperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny na 91%. Na druhou stranu specifita klesla na 38%. Tento pokles byl způsoben započítáním případů (celkem 5), kdy nebyla intraoperačně nalezena označená uzlina. U žádné z těchto pěti pacientek nebyla v definitivní histologii nalezena infiltrace lymfatických uzlin. Falešná pozitivita ultrazvukového vyšetření činila 49%. Výsledky jsou shrnuty na obrázku 2.

Obrázek 2. Průběh studie



Diskuze

V prezentované studii hodnotící výsledky šedesáti dvou pacientek s karcinomem prsu a infiltrovanými axilárními lymfatickými uzlinami, které podstoupily neoadjuvantní systémovou léčbu, jsme prokázali, že téměř jedna čtvrtina (24%) pacientek byla ušetřena disekce axily pomocí léčebného postupu kombinujícího ultrazvukové vyšetření a perioperační zhodnocení označené a sentinelové uzliny. Senzitivita ultrazvukového vyšetření axily po dokončení neoadjuvantní chemoterapie (restagingu) byla výrazně zvýšena vyšetřením označené a sentinelové uzliny (ze 70% na 91%). Naproti tomu v rámci stejného postupu došlo ke snížení specifity (z 51% na 38%) zejména díky vysoké falešné pozitivitě axilárního ultrazvuku (49%), ke které byly přičteny případy, kdy nebyla nalezena označená uzliny (5, detection rate=81%). Tyto skutečnosti přispěly k nízkému podílu pacientek, které byly ušetřeny provedení disekce axily (24%).

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

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

Další limitací je fakt, že studie byla provedena pouze v jednom centru a výsledky mohou být ovlivněny lokálními zvyklostmi. Prezentovaná práce byla navržena

jako zhodnocení pilotní fáze implementace metody v jednom centru. K validaci výsledků a zejména k posouzení onkologické bezpečnosti vypuštění disekce axily je potřeba provedení prospektivní studie (viz níže).

Závěry

Prezentovaná metoda kombinace ultrazukového vyšetření po dokončení neoadjuvantní chemoterapie a peroperačního zhodnocení označené a sentinelové uzliny představuje efektivní metodu použitelnou k identifikaci pacientek s iniciálně infiltrovanými axilárními lymfatickými uzlinami, které dosáhly v axile kompletní remise. U těchto pacientek není nutné provádět disekci axily při zachované onkologické bezpečnosti léčby a mohou být takto ušetřeny komplikací spojených s provedením disekce axily. Tímto byla potvrzena stanovená hypotéza (viz bod 2.1.).

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

1. V našem souboru byla označená uzlina nalezena v 81% případů. Toto číslo je nižší než v publikacích zkoumajících toto téma, kde se detection rate pohybuje nad devadesáti procenty. Prostředkem ke zlepšení tohoto parametru by mohla být implementace jiné metody značení uzlin jako je například radioaktivní či feromagnetické zrno. Tyto techniky však zatím narážejí na finanční a administrativní překážky.
2. Ultrazukové vyšetření axily po podání neoadjuvantní systémové léčby dosáhlo 70% senzitivity a 51% specificity. Tyto hodnoty jsou v souladu se zahraniční literaturou.
3. Intraoperační vyšetření označených a sentinelových uzlin zvýšilo senzitivitu na 91%, ale specifita klesla na 38%. Tento pokles souvisí se suboptimální úspěšností nalezení označené uzliny.

4. Disekce axily bylo v analyzované skupině ušetřeno 24% pacientek, což je méně než jsme očekávali. Jako hlavní faktor snižující tento podíl jsme identifikovali nadhodnocení uzlinového postižení při ultrazukovém vyšetření po dokončení neoadjuvantní systémové léčby (restagingu).
5. Sentinelová a označená uzliny byly shodné v 55% případů. toto číslo je ve shodě se zahraniční literaturou [15].
6. U více než poloviny pacientek (51%), u nichž byla provedena disekce axily nebyla popsána nádorová infiltrace v definitivní histologii. Takto vysoké číslo je způsobeno zejména falešnou pozitivitou ultrazukového vyšetření po dokončení neoadjuvantní systémové léčby.

Z literatury je patrné že kombinace vyšetření označené a sentinelové uzliny vykazuje samo o sobě příznivou falešnou negativitu a negativní prediktivní hodnotu. Tyto hodnoty umožňují u selektované kohorty nahradit disekci axily selektivní exstirpací zmíněných uzlin. Na druhou stranu, upuštění od disekce axily znemožňuje stanovení falešné negativity samotného vyšetření sentinelových a označených uzlin. Data sloužící jako opora k implementaci této metody do praxe jsou v současnosti založená pouze na adaptaci statistických veličin získaných z literatury. Je třeba zdůraznit, že podobné důkazy rozhodně nemohou být označeny jako “level A evidence”. Takovým důkazem může být pouze prospektivní studie.

Prospektivní studie AXSANA

Na základě publikace prezentovaných dat byla studijnímu týmu nabídnuta účast v mezinárodní multicentrické studii AXSANA. Jedná se o prospektivní observační studii, do které jsou zařazovány pacientky s infiltrovanými axilárními lymfatickými uzlinami indikované k neoadjuvantní chemoterapii a následné operaci v axile. V současnosti je u této kohorty (nebo její selektované části) cílená disekce axily v určitých modifikacích implementována jako standardní postup ve většině velkých evropských centrech. Případná randomizace pacientek proti

možnosti disekce axily je tím pádem krajně problematická. Výběr typu operace v konkrétní klinické situaci je plně v rukou místního zkoušejícího a závisí na zvyklostech pracoviště. Účast v této studii představuje přirozené vyústění našeho výzkumu.

Použitá literatura

1. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358: 1389–1399.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita,[2005],[cit 2013-3-16] Available at WWW: <http://www.svod.cz>. 2007;7.
3. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, et al. Long-Term Morbidity Following Axillary Dissection in Breast Cancer Patients – Clinical Assessment, Significance for Life Quality and the Impact of Demographic, Oncologic and Therapeutic Factors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000. pp. 275–286. doi:10.1023/a:1026564723698
4. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-Node Biopsy to Avoid Axillary Dissection in Breast Cancer with Clinically Negative Lymph-Nodes. *Breast J*. 1998;4: 63–63.
5. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251: 595–600.
6. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310: 1455–1461.
7. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *BJS*. 2006;93: 539–546.
8. Fu J-F, Chen H-L, Yang J, Yi C-H, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9: e105316.

9. Boughey JC, Chiba A. Marking Axillary Lymph Nodes with Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging after Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients: The MARI Procedure. *Breast Diseases*. 2015. doi:10.1016/j.breastdis.2015.10.006
10. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJT, Peeters MTFDV. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. doi:10.1002/bjs.7073
11. Choy N, Lipson J, Porter C, Ozawa M, Kiernyn A, Pal S, et al. Initial Results with Preoperative Tattooing of Biopsied Axillary Lymph Nodes and Correlation to Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. doi:10.1245/s10434-014-4034-6
12. Patel R, MacKerricher W, Tsai J, Choy N, Lipson J, Ikeda D, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol*. 2019;26: 2452–2458.
13. Natsiopoulos I, Intzes S, Liappis T, Zarampoukas K. Axillary lymph node tattooing and targeted axillary dissection in breast cancer patients who presented as cN+ before neoadjuvant chemotherapy and became *Clin Breast Cancer*. 2019. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820918308450?casa_token=HcjMnfdjqM0AAAAA:10NUA5asR0Vv7AEBrZKghTv313etiz2fU1ONkPY_4ww6ztHqA0Gl7JrvtA4s4D3b8Tv61krjqg
14. Stachs A, Thi AT-H, Dieterich M, Stubert J, Hartmann S, Glass Ä, et al. Assessment of Ultrasound Features Predicting Axillary Nodal Metastasis in Breast Cancer: The Impact of Cortical Thickness. *Ultrasound Int Open*. 2015;1: E19–24.
15. Kim WH, Kim HJ, Jung JH, Park HY, Lee J, Kim WW, et al. Ultrasound-Guided Restaging and Localization of Axillary Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Guidance of Axillary Surgery in Breast Cancer Patients: Experience with Activated Charcoal. *Ann Surg Oncol*. 2018;25: 494–500.

Seznam publikací doktoranda

Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace

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

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

Publikace v časopisech s IF bez vztahu k tématu disertace

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

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

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

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

Cibula, D., **Dostalek L.** et al. Completion of radical hysterectomy does not improve survival of patients with cervical cancer and intraoperatively detected

lymph node involvement: ABRAX international retrospective cohort study. European Journal of Cancer (2021): 88-100. **(IF=7.275)**

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

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

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

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

Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace

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

Další publikace

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