

## Přílohy

Přehledová publikace s tématem dizertace

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

Preoperative Axillary  
Lymph Node Marking in  
Patients with Breast  
Cancer

KLINICKÁ  
ONKOLOGIE

Dostálek L., Šašková P.

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

### Souhrn

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

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

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

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

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



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

Obdrženo/Submitted: 17. 4. 2017  
Přijato/Accepted: 2. 7. 2017

doi: 10.14735/amko2017420

## Summary

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

## Key words

breast neoplasms – axilla – lymph nodes

## Úvod

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

## Materiál a metody

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

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

### Studie Z0011

Studie Z0011 [4] zahrnuje pacientky s tumorem do 5 cm, klinicky nehmotnými axilárními uzlinami a potvrzenou infiltrací SLN. Vyžadováno bylo

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

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

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

### AMAROS

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

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

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

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

### Studie Z1071

Studie Z1071 [6] zahrnuje pacientky s klinicky prokázaným nádorem cT0 až cT4, cN1 nebo cN2 a M0 – při klinické suspekci na nádorovou infiltraci uzliny byla vyžadována bioptická verifikace. Zároveň všechny pacientky podstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Při operaci byly identifikovány a exstirpovány jako SLN ty, které byly nalezeny pomocí modré barvy či

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

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

#### SENTINA

V německo-rakouské studii SENTINA [8] byly pacientky rozděleny do čtyř ramen. Ramena A a B se týkala pacientek s klinicky nepostiženými uzlinami (cN0). Před neoadjuvancí u nich byla provedena biopsie SLN, která byla buď bez postižení (rameno A), či infiltrovaná (rameno B). Po neoadjuvantní chemoterapii nebyla v rameni A provedena v axile žádná další operace a v rameni B byla provedena opětovná identifikace SLN a následně AD. Ramena C a D se týkala pacientek s klinicky postiženými uzlinami (cN1). U nich byl po podání neoadjuvantní chemoterapie znovu klinicky zhodnocen stav axilárních uzlin. Podle něj byly rozděleny na rameno C (ycN0) a rameno D (ycN1). V

rameni C byla provedena identifikace SLN s následnou AD a v rameni D pouze AD. Bioptická verifikace suspektních uzlin byla doporučena, nebyla však povinná. Byly stanoveny dva primární cíle:

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

Možnostmi značení uzlin v axile se zabývají následující studie.

#### Značení uzlin uhlíkem

Studie Choy et al [9] se zabývá možností značení uzlin pomocí tuše – ve Spojených státech byl použit registrovaný preparát SpotTM. Studie se zúčastnilo celkem 28 pacientek. Pomocí ultrazvuku či palpce byly vytipovány suspektní uzliny, ze kterých byla odebrána biopsie. Poté byl do uzliny aplikován zmíněný preparát s uhlíkem. Aplikováno bylo 0,1–0,5 ml preparátu do kortexu uzliny a zároveň do přilehlé pojivové tkáně. Uhlík byl do uzliny aplikován bez ohledu na přítomnost později prokázané nádorové infiltrace. Následně byly pacientky rozděleny do dvou skupin – 1. kohorta, kde byla provedena nejprve operace, a 2. kohorta, kde byla nejprve podána neoadjuvantní chemoterapie. V 1. skupině činil časový interval od označení k operaci průměrně 22,9 dne (rozpětí 1–62) a ve 2. skupině 130 dní (rozpětí 74–211). Peroperačně byla uhlíkem označená uzlina nalezena v 15 ze 16 případů v 1. skupině a u všech pacientek ve

2. skupině. Ve všech případech (i ve skupině po neoadjuvantní chemoterapii) byla provedena biopsie SLN a v indikovaných případech byla

doplněna AD. Ve 27 z 28 případů byla označená uzlina zároveň SLN.

#### Značení uzlin drátkem

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

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

Ve studii provedené v MD Anderson [11] byla v rámci klinického stagingu odebrána ze suspektních uzlin biopsie a následně byl do nich vložen klip. Studie zkoumala efektivitu nalezení infiltrovaných uzlin pomocí 1. porovnání přítomnosti nádorového postižení uzliny s klipem se zbytkem materiálu z AD, 2. užití biopsie SLN a 3. aplikace zrn radioaktivního jódu 125, která byla k uzlině s klipem umístěna 1–5 dní před operací. Do studie bylo zahrnuto 208 pacientek s biopticky verifikovaným postižením uzlin. Před neoadjuvantní chemoterapií byl do bioptovaných uzlin vložen klip. AD byla provedena u 191 pacientek a u 120 z nich byly v preparátu nalezeny infiltrované uzliny (pN1). V pěti případech byly nalezeny metastázy v uzlinách bez klipu a zároveň byla uzlina s klipem negativní. Falešná negativita tohoto postupu (exstirpace klipem označených uzlin) činila 4,2 % (5/120). Celkem 118 pacientek podstoupilo před provedením exenterace axily biopsii SLN. U 69 z nich byla identifikována alespoň jedna SLN a zároveň byly nalezeny metastázy v preparátu z AD. V 7 případech byla SLN negativní. Falešná negativita postupu (podíl případů, kdy byla infiltrována jiná uzlina než SLN) činila 10,1 % (7/69). Z těchto 7 případů byl v „neodhalené“ uzlině v 6 případech klip. Falešná negativita (odstranění SLN a klipem označených uzlin) klesla na 1,4 % (1/69).

Celkem 96 pacientek podstoupilo cílenou disekci axily (targeted axillary dissection – TAD), kdy bylo ke klipu před operací vloženo zrno radioaktivního jódu

125. Takto označené uzliny byly cíleně odstraněny zároveň s odstraněním SLN. Z nich byla u 85 provedena AD a v 50 případech byla nalezena v uzlinách reziduální infiltrace po neoadjuvantní chemoterapii. V této skupině byly u jedné pacientky uzliny se zrnem i SLN negativní. Falešná negativita činila 2 % (1/50).

### MARI

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

### Diskuze

Výskyt vážných pooperačních komplikací po provedení chirurgického axilárního stagingu představovaného v minulosti vždy provedením AD (lymfedém, omezení hybnosti horní končetiny, parestezie aj.) výrazně poklesl se zavedením biopsie SLN. Konkrétně výskyt objektivně měřitelného lymfedému kolísá po biopsii SLN mezi 1 a 6 % a po TAD mezi 7 a 37 % [14]. Důvodem vzniku této komplikace i po biopsii SLN může být skutečnost, že lymfatické kolektory horní končetiny mohou v některých případech ústít do axily a být tak porušeny i při konzervativním výkonu v této oblasti [15]. Nejrizikovější skupinou pro vznik takových komplikací zůstávají pacientky, které podstoupí AD a následně radioterapii této oblasti. Fleissig et al v prospektivní studii z roku 2005 při 18měsíčním sledování prokázal signifikantně horší kvalitu života u pacientek, jež prodělaly AD, oproti těm, kde byla provedena pouze biopsie SLN [16]. Toto bylo potvrzeno i ve zmíněné studii AMAROS, která prokázala

signifikantně vyšší incidenci lymfedému po AD než při samotném ozáření [5]. Bylo prokázáno, že u pacientek, jejichž axilární uzliny jsou klinicky negativní a které mají SLN při následné operaci nepostiženou, se OS neliší oproti těm, které podstoupily AD [17]. Pokud tedy uzliny před operací nejsou postiženy (cN0), je možné AD nahradit biopsií SLN.

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

Výše zmíněné studie Z0011 a AMAROS se zabývaly možnostmi další terapie při nálezu infiltrované SLN u pacientek, které neměly uzliny postižené v rámci klinického stagingu (cN0). Proti tradičnímu provedení AD stavěla studie AMAROS iradiaci axily a studie Z0011 žádnou další terapií v axile. Zde ovšem bylo počítáno s implementací radioterapie prsu vzhledem k nutnosti provedení prs šetřícího výkonu. Studie neprokázaly signifikantní rozdíl mezi rameny (pro definici primárních a sekundárních cílů viz výše) a potvrdily onkologickou bezpečnost nahrazení AD výše uvedenými postupy (ve studii AMAROS komplikovalo statistické vyhodnocení malé množství axilárních recidiv – blíže viz výše). Tyto výsledky již byly zohledněny v aktuální verzi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3] i německých S3 směrnic [2]. Podle doporučení NCCN je při zachytu metastaticky postižené SLN (při původně klinicky nepostižených uzlinách) dalším postupem neprovedení AD. Podmínkou je tumor T1-2, max. 2 infiltrované SLN (metastáza > 0,2 mm), nepodání neoadjuvantní chemoterapie a prs šetřící výkon. Německé S3 směrnice tuto možnost rovněž nabízejí. Ve studii AMAROS mělo ve větvi, kdy byla AD provedena, 33 % pacientek postiženou alespoň jednu další uzlinu. Lze předpokládat, že i ve druhé větvi byl počet infiltrovaných uzlin podobný – tyto byly s ohledem na výše zmíněný design studie ponechány *in situ* a axila byla ozářena.

Pokud je v rámci klinického stagingu vysloveno podezření na infiltraci axilárních uzlin (a je případně ověřeno biopsií), je v současnosti ve většině případů podána neoadjuvantní chemoterapie a poté indikována AD. Bylo přitom prokázáno, že u 40–75 %

pacientek dochází v axile po neoadjuvanci ke kompletní patologické remisi [18–20]. S ohledem na takto vysoký podíl těchto případů se logicky nabízí možnost použít postup biopsie SLN i u cN1 pacientek po neoadjuvantní chemoterapii. Touto problematikou se zabývaly výše zmíněné studie Z1071 a SENTINA. Důležitou otázkou představuje míra falešné negativity (tedy podíl případů, kdy není infiltrovaná SLN, ale je nalezena infiltrace v jiné uzlině v axile), která může být při použití této metody tolerována. Na základě metaanalýzy studií, které hodnotily parametry užití biopsie SLN u pacientek po chemoterapii a cN0 onemocnění, byla přijatelná míra falešné negativity stanovena na 10 % [21]. Všechny tři zmíněné studie [6,8,11], které se zabývaly touto problematikou, však vykazaly falešnou negativitu vyšší. Bylo tedy konstatováno, že AD není možné u pacientek s klinicky postiženými uzlinami (cN1) po podané neoadjuvantní chemoterapii nahradit biopsií SLN. Jako důvod se udává alterace lymfatické drenáže v souvislosti s regresí nádorové tkáně v SLN. Falešnou negativitu se ale podařilo snížit, pokud byly se SLN zároveň exstirpovány i biopticky verifikované tumorem infiltrované uzliny, které byly před podáním neoadjuvantní chemoterapie označeny (např. klipem). Falešná negativita metody (tedy že při negativitě uzliny s klipem a SLN byla nalezena infiltrace v uzlině v preparátu z AD) činila ve studii z MD Anderson 4,2 % [11] a ve studii Boughey et al 6,8 % [7]. Možnosti dalšího značení uzlin s klipem jsou rozebrány níže.

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

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

chemoterapie.

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

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

Výhodou značení uhlíkem je nízká cena metody a skutečnost, že označení přečká časový úsek nutný k podání chemoterapie. Nevýhodou může být možnost „rozlítí“ barvy do měkkých tkání axily a následného obtížného hledání konkrétní uzliny. Za tímto účelem bylo zkoumáno optimální množství tuše, které má být použito [9].

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

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

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

Tento nedostatek odstranila holandská studie MARI, kdy byla zrna jódu do uzlin zavedena již před neoadjuvantní chemoterapií a zůstala v nich až 31 týdnů. Falešná negativita (tedy podíl případů, kdy byla nalezena infiltrace v jiné než označené uzlině – metoda nebyla kombinována s biopsií SLN) činila 7 %, což je rovněž méně než zmíněných 10 %. Studie se však ve výsledku potýkala se třemi problémy: Všechny potenciálně patologické uzliny byly nejprve biopticky ověřeny a radioaktivní zrno do nich bylo vloženo až ve druhé době. Tento postup s sebou přinesl riziko zavedení zrna do jiné uzliny než té, která byla biopována.

1. Možnost zavedení zrna mimo uzlinu, což znemožnilo následnou exstirpaci uzliny. Zde byly kladeny určité nároky na šikovnost a erudici pracovníka, který zrna aplikoval.
2. Legislativní komplikace spojené s manipulací se zářičem. Navzdory zmíněným úskalím byla metoda popsána jako jednoduchá a efektivní.

## Závěr

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

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

Situace ohledně úpravy axilárního stagingu po neoadjuvantní chemoterapii v případě klinicky prokázané infiltrace axilárních uzlin (cN1) je složitější. Kombinace přijatelné senzitivity ultrazvuku a volby vhodné metody označení postižených uzlin dává naději na dosažení vysoké spolehlivosti určení stavu axilárních

uzlin mezi jednotlivými kroky léčebného postupu. Metoda TAD by mohla vést jednak k omezení kombinace aktinoterapie a radikální operace v axile a jednak k exaktnímu definování skupiny pacientek, u kterých došlo v axile po neoadjuvanci ke kompletní patologické remisi. Z běžících studií zabývajících se problematikou pacientek, u kterých byla v rámci klinického stagingu zachycena postižená uzlina, zmíním následující dvě:

NSABP-51/RTOG 1304 – studie zahrnující pacientky, u kterých bylo biopticky potvrzeno postižení axilárních uzlin (cN1), byla jim podána neoadjuvantní chemoterapie a v preparátu z AD či biopsie SLN (obě metody jsou povoleny) nebyla zastižena nádorová infiltrace (kompletní patologická remise). Budou randomizovány do ramen, kdy bude, či nebude indikována radioterapie axily. Cíle budou představovat délka OS a četnost recidiv.

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

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

## Literatura

1. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 23(30): 7703–7720. doi: 10.1200/JCO.2005.08.001.
2. Rauh C, Matthias W. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik 2013; Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [online]. Available from: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sdownload/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sdownload/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf).
3. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R et al. Breast cancer, version 1.2016 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 13(12): 1475–1485.
4. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011; 305(6): 569–575. doi:

- 10.1001/jama.2011.90.
5. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1303–1310. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
  6. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013; 310(14): 1455–1461. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
  7. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016; 263(4): 802–807. doi: 10.1097/SLA.0000000000001375.
  8. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymphnode biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncology* 2013; 14(7): 609–618. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
  9. Choy N, Lipson J, Porter C et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(2): 377–382. doi: 10.1245/s10434-014-4034-6.
  10. Plecha D, Bai S, Patterson H et al. Improving the accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(13): 4241–4246. doi: 10.1245/s10434-015-4527-y.
  11. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1072–1078. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
  12. Donker M, Straver ME, Wesseling J et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015; 261(2): 378–382. doi: 10.1097/SLA.0000000000000558.
  13. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97(8): 1226–1231. doi: 10.1002/bjs.7073.
  14. Vrtělová P, Coufal O, Fait V et al. Lymphoedema Following Regional Lymph Node Surgery for Breast Cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 34–34. doi: 10.14735/amko201734.
  15. Pavlista D, Eliska O. Relationship between the lymphatic drainage of the breast and the upper extremity: a postmortem study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(11): 3410–3415. doi: 10.1245/s10434-012-2363-x.
  16. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2006; 95(3): 279–293. doi: 10.1007/s10549-005-9025-7.
  17. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymphnode resection compared with conventional axillary lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 927–933. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
  18. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116(12): 2884–2889. doi: 10.1002/cncr.25152.
  19. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2483–2493. doi: 10.1200/JCO.1997.15.7.2483.
  20. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230(1): 72–78.
  21. Xing Y, Foy M, Cox DD et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *B J Surg* 2006; 93(5): 539–546. doi: 10.1002/bjs.5209.
  22. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(5): 1342–1348. doi: 10.2214/AJR.05.0936.
  23. Lee B, Lim AK, Krell J et al. The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(3): W314–W320. doi: 10.2214/AJR.12.9032.
  24. Abe H, Schacht D, Sennett CA et al. Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(3): 696–702. doi: 10.2214/AJR.12.9036.
  25. Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: is it of added value? *The Breast* 2013; 22(6): 1108–1113. doi: 10.1016/j.breast.2013.09.002.
  26. Neal CH, Daly CP, Nees AV et al. Can Preoperative Axillary US Help Exclude N2 and N3 Metastatic Breast Cancer? *Radiology* 2010; 257(2): 335–341. doi: 10.1148/radiol.10100296.
  27. McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA et al. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(11): 3096–3101. doi: 10.1245/s10434011-1910-1.
  28. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg* 2015; 150(2): 137–143. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1086.

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

Lukas Dostalek Andrej Cerny Petra Saskova David Pavlista

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

### Keywords

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

### Abstract

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

implemented in order to reduce the number of patients undergoing axillary dissection. Low specificity of the presented algorithm was caused mostly by the overestimation of residual axillary disease on ultrasound.

© 2021 The Author(s)

Published by S. Karger AG, Basel

### Introduction

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

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

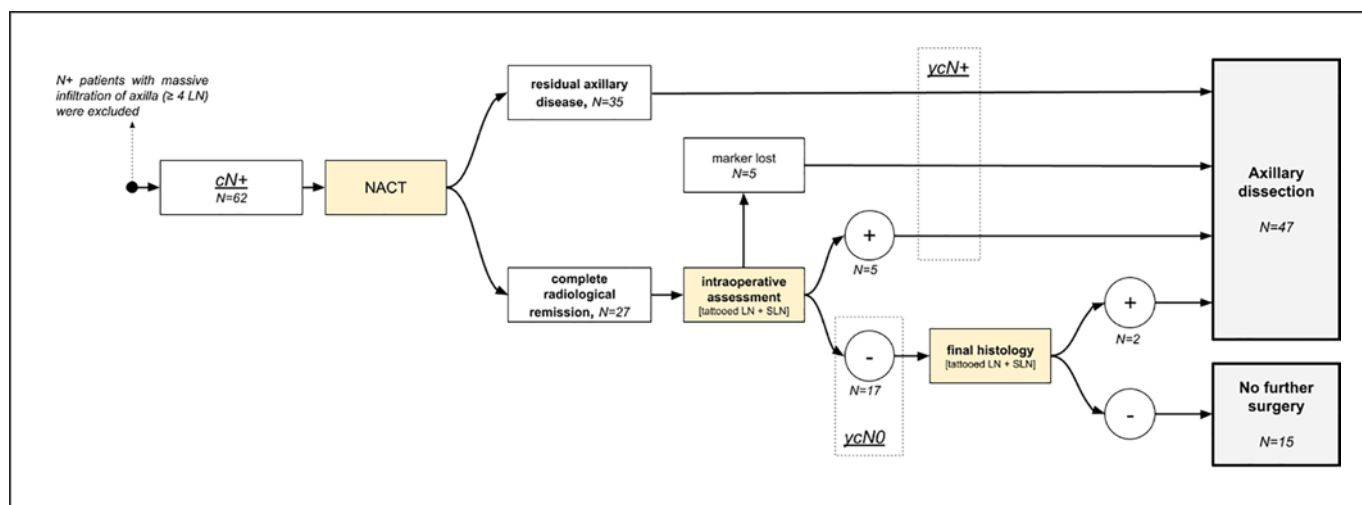


Fig. 1. Tattooed lymph node after NACT.

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

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

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

## Materials and Methods

### Study Design and Patients

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

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

Local clinical staging consisted of a physical examination, ultrasound, and mammography in combination with breast MRI in selected cases. Positive LN were marked using carbon

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

### Marking

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

### Surgery

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

### Histopathology

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



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

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

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

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

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

#### Further Clinical Management

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

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

#### Data Analyses

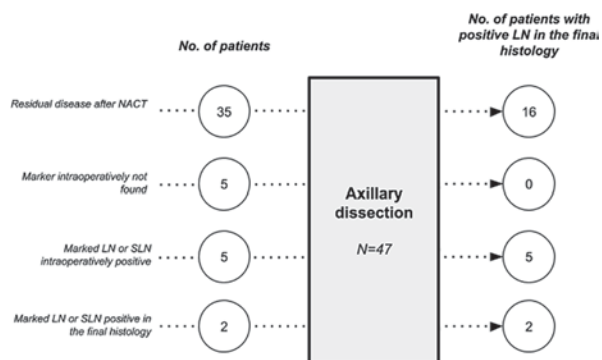
Standard measures of summary statistics were used to describe primary data: relative and absolute frequencies and arithmetic mean supplied with the SD of the mean.

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

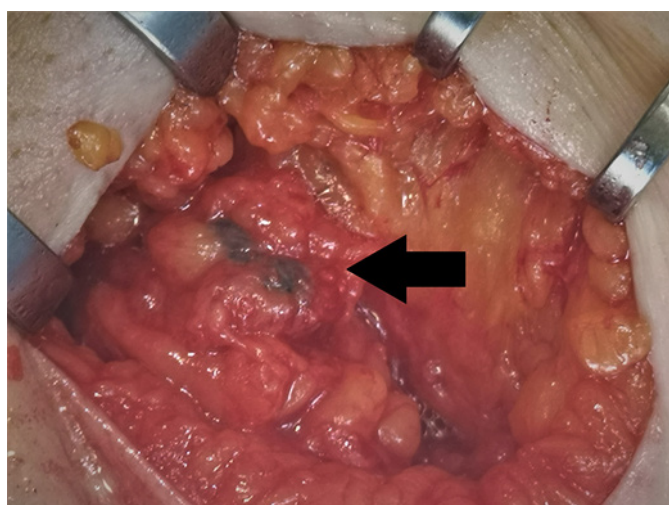
The  $\chi^2$  test was used to compare the groups in the parametric categories, and the Kruskal-Wallis test was used to compare the groups in the categories where the continual variables were provided. A value of *p* = 0.05 was used as the limit of statistical significance in all the analyses performed.

#### Results

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



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



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

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

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

The surgeon was unable to localize the carbon-marked LN in 5 patients (out of 27 – detection rate 81%). Nodal metastases were intraoperatively reported in 5 patients; additionally, in 2 patients LN infiltration was described in the final histology. AD was completed in all these 12 patients. Out of 22 patients with successful intraoperative identification of marked LN, tattooed and sentinel LN were matching in 12 patients (55%). In total, AD was performed in 47 patients (76%), while 15 patients (24%) underwent extirpation of tattooed LN and SLNB only (Fig. 2).

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

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

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

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

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

### Discussion/Conclusion

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

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

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

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

The feasibility of SLNB after NACT remains controversial. The main concern is that tumor eradication after NACT could alter lymphatic drainage and lead to an increased false-negative rate of SLNB. In the context of SLNB, the false-negative rate (the proportion of patients with negative sentinel LN among patients with positive LN) is an important measure of procedural accuracy. Several recent trials have evaluated this question in a prospective fashion. Boughey et al. [2] set a false-negative rate of 10% as an accepted cutoff rate, in the ACOSOG Z1071 trial investigating the implementation of SLNB after NACT. This was based on trials dealing with clinically node-negative disease. Out of 525 cN1 prospectively analyzed patients after NACT who underwent both AD and SLNB and in whom 2 or more sentinel LN were identified, there were 310 patients with residual nodal disease. Of these, disease was confined only to the nodes removed on AD in 39 patients. A false-negative rate of 12.6% exceeded the predefined limit [2]. Similarly, there were 592 initially node-positive patients who received NACT, followed by both SLNB and AD analyzed in the German-Austrian trial SENTINA [3]. All these patients achieved complete axillary remission and were downstaged to ycN0 after the NACT (arm C). The false-negative rate of SLNB reached 14.2% in this cohort. There are several methods that can contribute to the reduction of the false-negative rate, such as the implementation of immunohistochemistry [17], the use of dual tracers, the retrieval of a higher number of sentinel LN [2], or marking the positive LN before administration of NACT. The last modality was evaluated in a subgroup of 170 patients from the

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

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

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

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

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

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

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

### **Acknowledgments**

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

### **Statement of Ethics**

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

### **Conflict of Interest Statement**

The authors have no conflicts of interest to declare.

### **Funding Sources**

The authors did not receive any funding for this study.

### **Author Contributions**

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

## References

- 1 Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov; 15(12):1303-10.
- 2 Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct;310(14):1455-61.
- 3 Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun; 14(7):609-18.
- 4 Goyal A, Puri S, Marshall A, Valassiadou K, Hoosein MM, Carmichael AR, et al. A multicentre prospective feasibility study of carbon dye tattooing of biopsied axillary node and surgical localisation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020, Online ahead of print.
- 5 Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):802-7.
- 6 Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MT. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg*. 2010 Aug;97(8):1226-31.
- 7 Greenwood HI, Wong JM, Mukhtar RA, Alvarado MD, Price ER. Feasibility of Magnetic Seeds for Preoperative Localization of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer Treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Oct;213(4): 953-7.
- 8 Patel R, MacKerricher W, Tsai J, Choy N, Lipson J, Ikeda D, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug;26(8):2452-8.
- 9 Park S, Koo JS, Kim GM, Sohn J, Kim SI, Cho YU, et al. Feasibility of Charcoal Tattooing of Cytology-Proven Metastatic Axillary Lymph Node at Diagnosis and Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Cancer Res Treat*. 2018 Jul;50(3):801-12.
- 10 Natsiopoulou I, Intzes S, Liappis T, Zampoukas K, Zampoukas T, Zacharopoulou V, et al. Axillary lymph node tattooing and targeted axillary dissection in breast cancer patients who presented as cN+ before neoadjuvant chemotherapy and became cN0 after treatment. *Clin Breast Cancer*. 2019 Jun; 19(3):208-15.
- 11 Stachs A, Thi AT, Dieterich M, Stubert J, Hartmann S, Glass A, et al. Assessment of Ultrasound Features Predicting Axillary Nodal Metastasis in Breast Cancer: The Impact of Cortical Thickness. *Ultrasound Int Open*. 2015 Jul;1(1):E19-24.
- 12 Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Apr;18(4):452-78.
- 13 von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May; 30(15): 1796-804.
- 14 Hayashi N, Takahashi Y, Matsuda N, Tsunoda H, Yoshida A, Suzuki K, et al. The Prognostic Effect of Changes in Tumor Stage and Nodal Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Each Primary Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer*. 2018 Apr;18(2):e219-29.
- 15 Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997 Jul;15(7):2483-93.
- 16 Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1999 Jul;230(1): 72-8.
- 17 Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a metaanalysis. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e105316.
- 18 Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016 Apr; 34(10):1072-8.
- 19 Choy N, Lipson J, Porter C, Ozawa M, Kierny A, Pal S, et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb;22(2):377-82.



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

Lukas Dostalek<sup>1</sup> | Stefan Lednický<sup>1</sup> | Petra Saskova<sup>1</sup> | Petra Steyerova<sup>2</sup> | Ondrej Sosna<sup>1</sup> | David Pavlista<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

We retrospectively analyzed data from patients treated in our institution between 2016 and 2017. The inclusion criteria were as follows: (a) TNM stage

T1 and T2 invasive breast cancer, (b) no evidence of enlarged suspicious nodes or distant metastases on preoperative imaging (including axillary ultrasound performed by a specialized radiologist), and (c) primary surgery with curative intent. Patients with noninvasive cancer (eg, ductal carcinoma in situ) or those referred for neoadjuvant chemotherapy were excluded.

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

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

In the case of full implementation of ACOSOG Z0011 results, the abandonment of SLN would change further management in only one patient (1%) (see Table 1). On the other hand, there were an additional 31 patients with one or two positive LNs who would be left with a residual axillary burden.

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

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

Another study that questioned the necessity of total axillary debulking was the ACOSOG Z0011 trial.<sup>4</sup> cN0 patients, after BCS for T1 and T2 tumors with one or two positive SLNs, were randomized to undergo ALND after SLN biopsy versus SLN biopsy alone without further specific axillary treatment. There were significantly more patients with three and more positive LNs in the arm with completed ALND (21%) compared with those with no further axillary surgery (3%,  $P < .001$ ). Despite the fact that in the latter arm there were significantly more patients left with residual disease in the axilla, there was no impact on either overall survival or disease-free survival.

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

SLNB <sup>a</sup>	ALND <sup>b</sup>	Number of patients
1 × MIC <sup>c</sup>	0	11
1 × MAC <sup>d</sup>	0	17
1 × MAC <sup>d</sup>	4 × MAC <sup>d</sup>	1
2 × MAC <sup>d</sup>	0	2
3 × MAC <sup>d</sup>	0	1

<sup>a</sup>Sentinel lymph node biops.

<sup>b</sup>Axillary dissection.

<sup>c</sup>Micrometastasis ( $\geq 0, 2$  mm and  $< 2$  mm).

<sup>d</sup>Macrometastasis ( $\geq 2$  mm).

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

Abandonment of axillary surgery in cN0 patients influences two groups of patients: (a) patients with more than two metastases in SLNs indicated for axillary dissection and (b) patients with one or two

positive SLNs that would be left in situ without performing SLN biopsy. Despite the fact that we identified only one patient in whom the result of SLN biopsy changed management (considering the results of ACOSOG Z0011 trial), 20% of patients would be left with residual metastatic spread SLNs in case of abandonment of SLN biopsy.

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

axillary staging versus SLN biopsy is currently running. The results summarizing the pilot phase showed preliminary prospective evidence supporting the ability of AUS to exclude clinically significant disease in the axilla.<sup>6</sup> There is also a similarly designed prospective trial from Italian authors.<sup>7</sup>

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:310-320.
2. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1342-1348.
3. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Breast J*. 1998;4:63.
4. Giuliano AE, Mccall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg*. 2010;252:426-433.
5. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:927-933.
6. Cyr AE, Tucker N, Ademuyiwa F, et al. Successful completion of the pilot phase of a randomized controlled trial comparing sentinel lymph node biopsy to no further axillary staging in patients with clinical T1- T2 N0 breast cancer and normal axillary ultrasound. *J Am Coll Surg*. 2016;223(2):399-407.
7. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European institute of oncology of milan (SOUND: sentinel node vs observation after axillary ultrasound). *Breast*. 2012;21:678-681.

## ORCID

Lukas Dostalek

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



## Seznam publikovaných článků

### Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace

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

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

### Publikace v časopisech s IF bez vztahu k tématu disertace

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace*

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

*Další publikace*

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