

## **ЗАВРШЕН ЕЛАБОРАТ ЗА ПРОЕКТОТ**

**„ DETERMINIRANJE NA FAKTORI KOI VLIJAAT NA POZITIVNOST NA “NE  
@LEZDI STRA@AR” VO PAZUVNATA JAMA VO USLOVI KOGA “@LEZDATA  
STRA@AR” E POZITIVNA „**

**КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЈА**

**КАТЕДРА ПО ПАТОФИЗИОЛОГИЈА И НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА**

**КАТЕДРА ПО ПАТОЛОГИЈА**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ**

**Носител на проектот-проф. Д-р Горан Кондов**

Учесници во проектот- Проф. Д-р Ристо Чоланчески, Доц.д-р Борислав Кондов,  
Асс.д-р Нехати Јакури, Асс.д-р Наташа Толеска, Проф д-р Даниела Илиќ  
Миладинова, Доц. Д-р Сениша Стојановски, Проф . д-р Гордана  
Петрушевска, Доц д-р Магдалена Богдановска.

## **Вовед**

Limfadenektomijata na pazuvnata jama pri malignom na dojka, doskoro be{e standardna postapka vo sklop na radikalnite operacii na dojkata. Utvrdeno e vo literaturata deka samo 30-40% (kaj nas 40-60%) od pacientite imaat pro{iruvawe na malignata bolest vo pazuvnata jama. (12,22, 23) Od ovoj fakt sleduva deka kaj nas, kaj 50% od pacientite izvedena e nepotrebno limfadenektomija. Od tuka proizleguva deka lifadenektomijata na pazuvnata jama naj~esto ima zna~ewe za odreduvawe na stadiumot na bolesta, a pomalku vo tretman na bolesta (odstranuvawe na maligno promeneti limfni jazli). Sfa}aj}i deka malignomot na dojkata e sistemsko zaboluvawe koe zahteva sistemski tretman (onkolo{ki tretman), ostanuva da limfadenektomijata ima pred se zna~ewe na procedura koja go odreduva stadiumot na bolesta. (12,15)

Tokmu zato procedurata detekcija i biopsija na “`lezdata stra`ar” (SLND) se smeta kako zlaten standard za odreduvawe na sostojbata vo pazuvnata jama odnosno odreduvawe na stadiumot na bolest. U{te pove}e dokolku se doka`e pro{iruvawe na maligna bolest vo “`lezdata stra`ar” se izveduva kompletna limfadenektomija na site limfni `lezdi.

So ponatamo{na analiza izvadenite limfni `lezdi kaj pacientite so pozitivna na “`lezdata stra`ar” se utvrdilo deka samo kaj 30-40% od pacientite metastski promeni se detektirani samo vo izvadenata “`lezdata stra`ar”, a ostanatite `lezdi bile negativni. Od tuka sleduva deka kaj 60% od limfadenekto-miite izvedeni kaj pacienti so pozitivna “`lezdata stra`ar” bile nepotrebni.

Analizata na faktori koi vlijaat da ostanatite `lezdi se negativni dokolku “`lezdata stra`ar” e pozitivna, so cel dopolnitelno da se izbegnat nepotrebni limfadenektomii e su{tina na ova studija. Sakame da gi determinirame koi faktori vlijaat da iako “`lezdata stra`ar” (SLND) e pozitivna, ostanatite “ne`lezdi stra`ar” (NSLD) se negativni, kako bi mo`ele da izbegneme nepotrebna limfadenektomija. Od predhodnite ispituvawa koi gi imame napraveno kaj klini~ki negativna aksilarna jama,

kaj 70% “`lezdata stra`ar” be{e negativna a kaj 30% istata be{e pozitivna. Od pacientite so pozitivna “`lezdata stra`ar” kaj 60% be{e pozitivna samo “`lezdata stra`ar” a ostanatite `lezdi od aksilarnata jama bea negativni. Od tuka proizleguva deka od vkupno operiranite pacienti, so klini~ki negativna aksilarna jama, nemalo potreba da se pravi limfadenektomija kaj 70%(negativna bila “`lezdata stra`ar”) i 12%(pozitivna “`lezdata stra`ar” no negativni ostanati `lezdi vo pazuvnata jama), odnosno kaj 82% od selektrani pacienti kaj koi e izvedena metadana na detekcija na “`lezdata stra`ar” bi mo`ela da se izbegne aksilarna limfadenektomija.(15, 22)

Od literaturata, faktori koi mo`e da vlijaat na pozitivnost na “ne `lezdi stra`ar” pri pozitivna “`lezdata stra`ar” (SLND+) se podeleni vo pove}e grupi, i toa:

- epidemiolo{ki faktori: voзраст, rasa, lokacija na tumor, strana (koja dojka e zafatena)

- klini~ki faktori: palpabilnost na tumor, palpabilnost na aksilarni limfni jazli, lokacija na limfna `lezda

- patoanatomski faktori: histopatologija na tumor, diferenciranost na kletki, neovaskularizacija na tumor, vaskularna i limfovaskularna invazija (LVI), izrazena intraduktalna komponenta, prisastvo na receptori na povr{ina na maligna kletka, (estrogenski, progesteronski i HER 2 neu) prisustvo na p53, prisustvo na faktori na proliferacija Ki67, subtip na karcinom na dojkata.

- biohemiški faktori: CEA, CA 15-3

- genski faktori: BRCA1, BRCA 2, VEGF-c, MIBI, CCR7, CXR4.

Brojni studii vr{ele ispituvawa i izdale normogrami za predviduvawe na zafateenost na “ne `lezdata stra`ar” (NSLD) vo uslovi koga “`lezdata stra`ar” (SLND) e pozitivna. (9,27,48,52,53)

### **Мотив и цели на студијата**

Ovozmo`uvawe na izveduvawe na pomalku invazivna i pomalku mutilantna procedura- detekcija na “`lezdata stra`ar” (SLND)

namesto kompletne aksilarnе limfadenektomije vo tretmanot na malignomot na dojka, kaj pogolem broj na pacienti e osnovniот motiv na ova studija. So воведување na metadata na detekcija i biopsija na “`lezdata stra`ar” (SLND) se ovozmo`i kaj 70% od selektrani pacienti kaj koi e izvedena metadata na detekcija na “`lezdata stra`ar” pacientite da se izbegne kompletна limfadenektomija. So ovaа studija se очекува да се издвои дополнителна група на pacienti kaj koi se pozitivni samo 1-2 “`lezdata stra`ar” (SLND) a останатите се негативни, pa da se ovozmo`i ovoj procent na nepotreбни лимфаденектомии da se зголеми.

Osnovna cel na ova studija e:

1. Се детектираат кои фактори влијаат да останатите “не`lezdata stra`ar” (NSLD) лимфни `lezdi se pozitivni.

#### **Materijal i metodi na работа**

Vo studijata se obraboteni istoriite na 149 pacienti kaj koi e izvedena detekcija na “`lezdata stra`ar”.

Pacienti vlezени vo studijata беа pacienti na Univerzitetskata klinika za torakalna i vaskularna hirurgija pri Klini~kiот centar „Majka Tereza“, koi gi ispolnuvaa inkluzionite kriteriumi.

Inkluzioni kriteriumi za pacienti so ran malignom na dojka se pacienti so T1, 2; N0 i M0, odnosno so klini~ka golemina na tumor vo dojkata do 5 cm, i klini~ki negativna aksila + ne se palpiraat зголемени лимфни jazli vo pazuvnata jama.

Dijagnozata kaj site pacienti бе{e predoperativno postavена so klini~ki pregled, ultrasonografija na dojka, mamografija i fina tenkoiglena biopsija ili tkivna biopsija (core biopsija).

Ultrasonografija i mamografija бе{e izveduvana na Univerzitetskata klinika za radiologija pri Klini~kiот centar vo Skopje ili vo druga certificirana rendgensko-dijagnosti~ka institucija vo Skopje ili vo Republika Makedonija.

Finata tenkoiglena biopsija pod kontrola na ultrazvuk se izveduva{e na Institutot za citopatologija i patolo{ka anatomija

pri Univerzitetската klinika za onkologija i radioterapija i PZU Histolab, kade se izveduva{e citodijagnostikata na dobieniot materijal.

Tkivna biopsija (core biopsija) se izveduva{e na Institutot za citopatologija i patolo{ka anatomija pri Univerzitetската klinika za onkologija i radioterapija, Univerzitetската klinika za radiologija pri Klini~kiot centar Skopje, Rendgenskiot institut pri Gradската op{ta bolnica „8 Septemvri“, PZU Histolab, kako i vo privatna bolnica „Sistina Axibadem“.

Histolo{kata analiza na dobieniot materijal se izveduva{e pred sè na Institutot za patologija pri Medicinskiot fakultet Skopje, Institutot za citopatologija i patolo{ka anatomija pri Univerzitetската klinika za onkologija i radioterapija, a samo mal del vo PZU Histolab. Vo ovie ustanovi se izveduvaa i imunohistohemiskite analizi na operativniot materijal.

Po potreba, kaj određen broj pacienti, osobeno znaej{i deka vo studijata vleguvaa pacienti so ran malignom na dojkata, be{e napraven NMRI na dojka. NMRI se izveduva{e na Rendgenskiot institut pri Gradската op{ta bolnica „8 Septemvri“ i vo privatnata bolnica „Sistina Axibadem“.

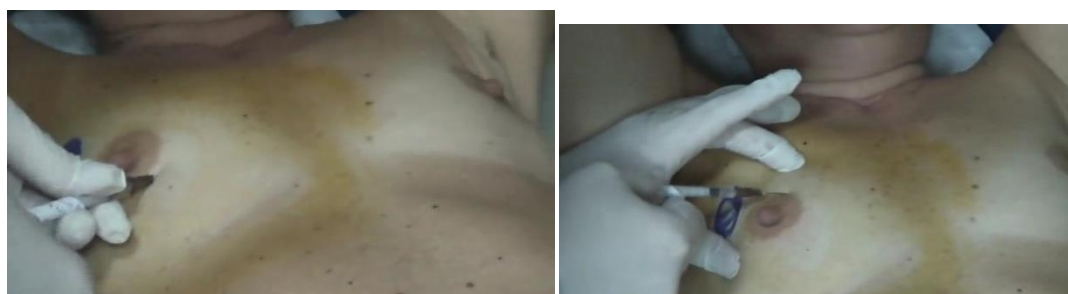
Kaj site pacienti bea napraveni rutinski isleduvawa, kompletни labaratoriski isleduvawa na krvta so tumorski markeri, RTG na belite drobovi, eho na abdomen, RTG na koskite; a so cel da se isklu~i postoewe na dale~ni metastazi.

Denta na operacijata, vo 08 ~asot, na pacientkite im be{e davano  $mTc^{99}$ -SENTI-SCINT (MEDI-RADIOPHARMA LTD. Hungary; human serum albumin nano sized colloid; 100-600 nm) vo doza od 4 mCi (150 MBq), podelena vo 4 poedine~ni dozi (sekoja doza po 1 mCi/37 MBq soodvetno), dadeni na 4 to~ki periareolarno supkutano. Potoa sleduva{e izveduvawe na stati~ki skenovi so dvoglava SPECT gama-kamera od tipot Mediso DHV Nucline Spirit, na 2 i 4 ~asa po aplikacijata. Po toj period, dokolku ima{e prikaz na “`lezdata stra`ar”, se vr{e{e odbele`uvawe so radioaktiven marker na “`lezdata stra`ar” pod stati~ka gama-kamera. (Fotografii)



*radiokoloid*

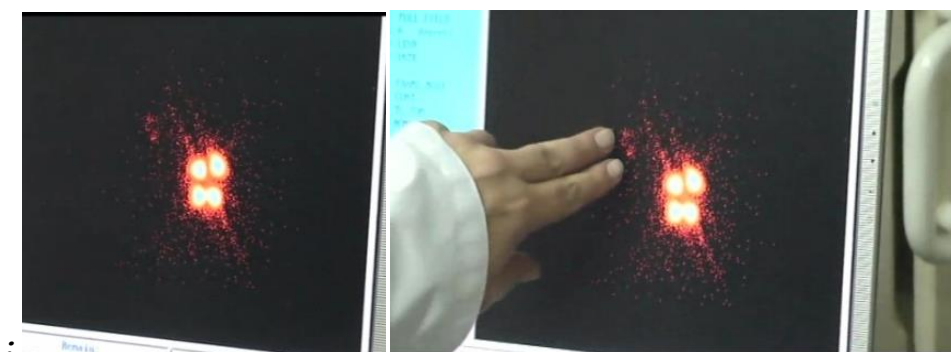
*Slika 5. ^etiri injekcii*



*Slika 6. Injektirawe na radiokoloid vo dojka*



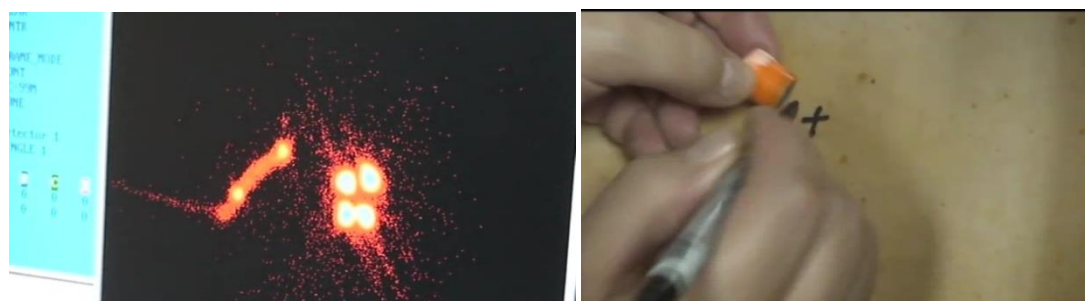
*Slika 7. Prikaz na `lezda stra`ar so stati~na gama-kamera po 2 ~asa*



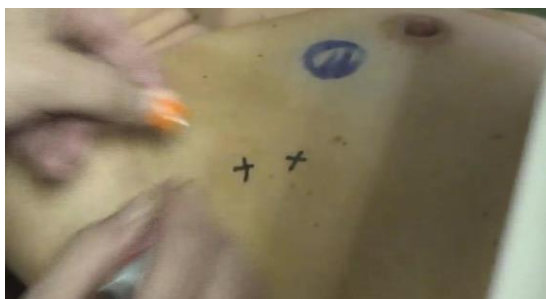
Slika 8. Prikaz so stativka gama-kamera po 4 ~asa. Prikaz na dve `lezdi stra`ar



Slika 9. Markirawe na `lezda stra`ar so radioaktiven marker



Slika 10. Markirawe na `lezda stra`ar so radioaktiven marker



*Slika 11. Markirani dve `lezdi stra`ar*

Potoa pacientite bea noseni vo operaciona sala. Kako anestezija se aplicira{e po 20 ml 0,005 % rastvor na metilensko sino vo vnatre{nata medijalna to~ka na areolata, po {to dojkata mehani~ki se masira{e. Intervencijata zapo~nuva{e po 10 minuti. Lokaliziraweto na `lezdata stra`ar intraoperativno se izveduva{e so koristewe na ra~na gama detektorska sonda **EUROPROBE SYSTEM CE 0459**.

Preku mal rez od 1,5-2 cm vo pazuvnata jama nad prethodno markiranata `lezdata stra`ar, se navleguva{e vo dlabo~ina, baraj}i aktivnost vo `lezdata, a voedno i preboenost so metilensko sino. Po to~nata lokacija, taa se odstranuva{e nadvor i so ra~nata gama detektorska sonda se proveruva{e dali vo nea ima kumulacija na radiotraserot. Potoa se proveruva{e dali sè u{te ima aktivnost vo pazuvnata jama † pove}e od 10 % od aktivnost vo `lezdata stra`ar (vtora sentinel `lezda), i dokolku ima{e, toga{ taa se bara{e.



*Slika 12. Injektirawe na metilensko sino vo dojka*

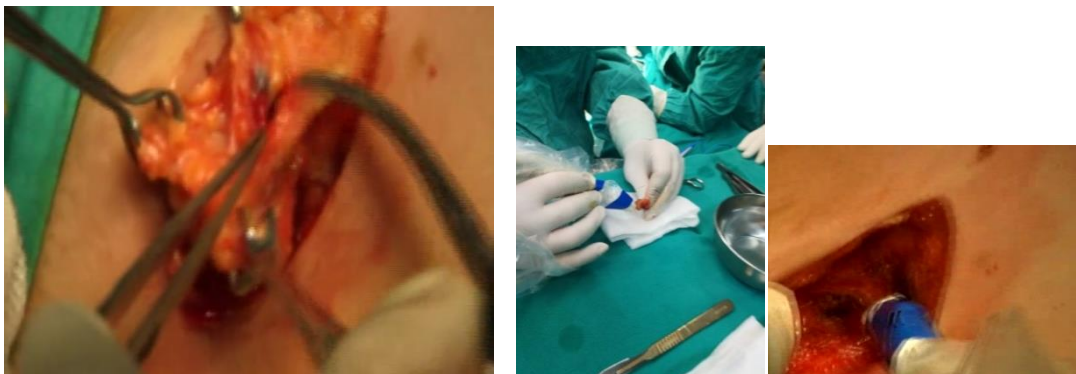




Slika 13. Barawe na `lezda stra`ar so ra~na gama detektoska sonda



Slika 14. Barawe na `lezda stra`ar so ra~na gama detektorska sonda



Slika 15. Izvadena `lezda stra`ar i proverka so sonda nadvor. Kontrola na le`i{teto so sonda po vadewe na `lezdata stra`ar

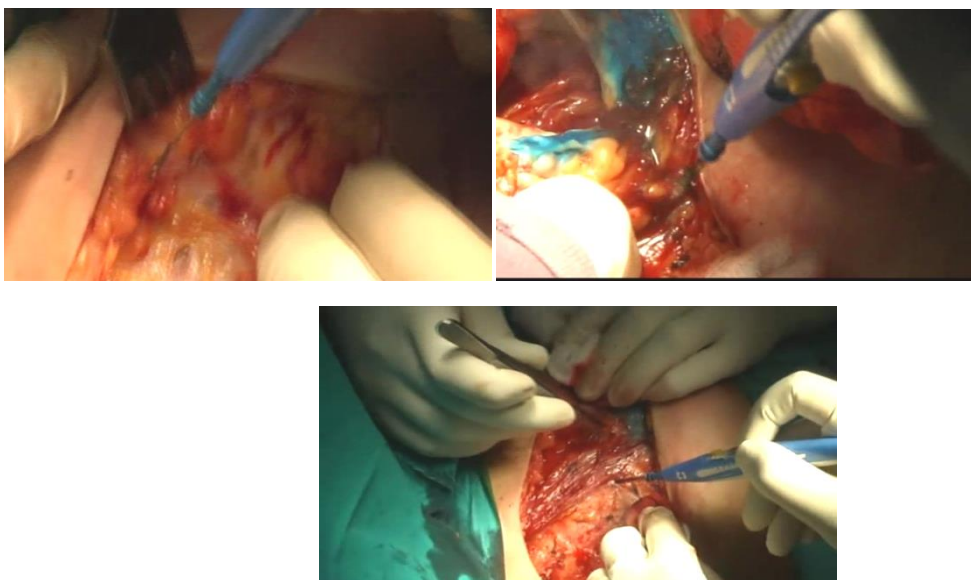
Sleduva{e patohistolo{ka analiza na izvadenata `lezda stra`ar, koriste}i analiza vedna{ (ex tempore) na smrzna{i i izre`ani preparati od `lezdata (frozen sekcion) oboeni so hematoxin i eosin. Rezultatot koj mo`e da go dobieme e:

- @lezdata stra`ar da e negativna za metastatski depozit ≠ pri {to ne se izveduva limfadenektomija.

- Vo `lezdata stra`ar da se detektirani poedine`ni metastatski kletki (N<sub>ic</sub>) † pri {to se prepor`uva izveduvawe na limfadenektomija na pazuvnata jama.
- Vo `lezdata stra`ar da e detektirana mikrometastaza, od maligni kletki, kade najgolemata metastaza e do 2 mm (N<sub>mi</sub>) † pri {to se prepora`uva izveduvawe na limfadenektomija na pazuvnata jama.
- @lezdata stra`ar da ima makrometastaza † detektirani grupirani maligni kletki vo promena pogolema od 2 mm vo aksilarnata jama. (N<sub>ma</sub> ili N<sub>I</sub>) † pri {to se prepor`uva izveduvawe na limfadenektomija na pazuvnata jama.

Sleduva{e kompletno vkalapuvawe na `lezdata vo parafinski kalap i dopolnitelna klasi`na analiza na parafinski i oboen preparat, kako i po potreba imunohistohemiska analiza za citokeratinin.

Dodeka se `eka{e rezultat od analizata na `lezdata stra`ar, se izvr{uva{e operacijata na tumorot na dojka (kvadrantektomija, mastektomija).



*Slika 16. Kvadrantektomija na dojkata*

Po dobivawe na rezultatot od analizata na `lezdata stra`ar se tretira{e aksilarnata jama. Dokolku `lezdata stra`ar be{e pozitivna za metastatski depozit, se izveduva{e kompletna limfadenektomija na pazuvnata jama, a dokolku `lezdata stra`ar be{e negativna za metastatski depozit, se zatvora{e operativnata rana od biopsijata. Dokolku na narednite ispituvawa na parafinskite preparati se detektiraa maligni kletki, dopolnitelno se izveduva{e kompletna aksilarna limfadenektomija.

Celokupniot materijal od izvadeniot del od dojkata ili celata dojka, so ili bez limfnite jazli od pazuvnata jama, se prosleduva{e za patohistolo{ka analiza na Institutot za patologija pri Medicinskiot fakultet Skopje.

Kaj 38 pacienti be{e apliciran ICG (indocijanin green) boja kako tret marker za detekcija na “`lezdata stra`ar”, pri{to dvi`eweto na bojata se slede{e so specijalno dizajnirani kameri za detekcija na infracrven spektar.(3)

Voedno, na Institutot za patologija pri Medicinskiot fakultet Skopje bea izveduvani i imunohistohemiskite analizi na tumorite.

Patohistolo{kata analiza na preparatot, kako i imunohistohemiskite analizi, se izveduvaa na Institutot za patologija pri Medicinskiot fakultet Skopje, Labaratorijata za citodijagnostika i patologija pri Univerzitetската klinika za onkologija i radioterapija i kaj drugi privatni licencirani patoanatomski laboratorii (Histolab, Klini~ka bolnica „Axibadem Sistina“).

Vo studijata kaj sekoj ispitanik se ispituvaaat epidemiolo{kite, klini~kite, patoanatomskite (me|udrugite i analiza na broj na izvadeni limfni `lezdi vo grupata na “`lezdata stra`ar” , broj na pozitivni `lezdi vo grupata na “`lezdata stra`ar” , tip na metastaski depozit) i biohemiskite faktori.

### **Inkluzioni kriteriumi**

Vo isleduvaweto bea vkluieni pacienti so ran malignom na dojka, odnosno pacienti so T1, 2; N0 i M0 (maksimalna golemina na tumor do 5 cm, klini~ki nezgolemeni limfni jazli vo pazuvnata jama, so nedektibilni metastatski promeni).

### **Ekskluzioni kriteriumi**

Vo studijata ne bea opfateni pacienti so:

- naprednat stadium na bolesta
- tumor pogolem od 5 cm
- klini~ki pozitivna pazuvna jama
- vospaliteln tip na malignom

- bremeni `eni so malignom na dojka
- `eni so malignom koi primale neoadjuvantna hemioterapija
- nema prikaz na `lezdata stra`ar na stati~na gama-kamera
- pacientki so prethodna operacija na dojka
- pacientki koi ne bea soglasni da vlezat vo studijata.

## Statisti~ka analiza

Site podatoci bea skladirani vo baza na podatoci, izrabotena vo programata Statistika 10.

Nivnata obrabotka se izvr{i so pomo{ na standardni deskriptivni i analiti~ki univarijantni i multivarijantni metodi. Statisti~kata obrabotka se izveduva{e so kompjuterskrite programi Eksel i Statistika 10.

## Rezultati

Na Univerzitetetskata klinika za torakalna i vaskularna hirurgija sprovedena e kontrolirana klini~ka studija. Vo klini~kata studija obraboteni se pacienti so ran stadium so malignom na dojka (T1N0M0, T2N0M0), odnosno pacienti so klini~ka golemina na tumorot do 5 cm, i klini~ki negativna aksila (ne se palpiraat zgolemeni limfni jazli vo pazuvnata jama). Vo studijata se obraboteni 149 pacienti so ran stadium na malignom na dojka kaj koi e sprovedena detekcija na “`lezdata stra`ar”. Detekcijata na “`lezdata stra`ar” se sproveduva{e so plasirawe na radiokoloid vo dojkata i negova vizualizacija na stati~na gama-kamera i ra~na gama detektorska sonda i injektirawe na metilensko sino vo samata dojka. Kaj pacientite kaj koi se detektira pozitivnost na “`lezdata stra`ar” , se izveduva{e kompletna limfadenektomija na site limfni `lezdi vo pazuvnata jama. Ponatamu se isleduvaa faktorite koi vlijaat na pozitivnost, negativnost na “ne `lezdata stra`ar” (NSLD) .

Vo dtekcija na “`lezdata stra`ar” (SLND) se koriste{e radiokoloid kaj 149, metilensko sino kaj 149 pacienti i kaj 38 ICG (indocijanin green) .

Kaj 16 pacienti be{e napraven obid za detekcija na “`lezdata stra`ar” , iako pred procedurata o~ekuvavme deka nema da se prika`e “`lezdata stra`ar” , pacienti so prethodna operacija na dojka, zgolemeni i suspekti limfni jazli za metastaski promeni,

naprednat stadium na bolešt. Kaj ovie pacienti o~ekuvavme deka nema da se prika`e “`lezdata stra`ar”, no sepak se obidovme za da potvrdime deka vo takvi slu~ai ne treba da se pravi obid za detekcija na “`lezdata stra`ar”.

Kaj 133 pacienti so radiokoloid se dobi prikaz na “`lezdata stra`ar” .

Kaj site 133 intraoperativno so ra~na gamadektorska sonda se prika`aa topli jazli, kaj 129 od ovie pacienti se doka`a deka i jazolot e plavo oboen. Istotaka kaj site 38 pacienti kaj koi be~e iskoristen ICG se prika`a zelena “`lezda stra`ar” .(3)

Traser	Apliciran	Detektirana “`lezda stra`ar”	To~nost
Radiokoloid	133	133	100%
Metilensko sino	133	129	96,99%
ICG	38	38	100%

Soglasno ovie podatoci, sekoga{ koga predoperativno }e se vizualizira “`lezdata stra`ar” na stati~ka gama kamera, sekoga{ se naoja intraoperativno “`lezdata stra`ar” so ra~na gama detektorska sonda.

#### **Deskriptivni rezultati**

Kaj 149 pacienti izvedea e procedurata na detekcija i biosija na “`lezdata stra`ar”

<b>Vkupno</b>	<b>149</b>	
Obidi	16	
SLND	133	
<b>Status na SLND</b>		
SLND-	98	73,7%
SLND+	35	26,3%
<b>Status na NSLND koga SLND e +</b>		
LND+ NSLD-	19	54,3% (od 35) 14,3% (od 133)
SLND+ NSLD+	16	45,7% (od 35) 12,0% (od 133)

Osnovni karakteristiki na pacientite podelneni vo grupi se:

		<b>1. Cela SLND</b>	<b>2.SLND neg</b>	<b>3.SLND poz NSLD neg</b>	<b>4.SLND poz NSLD poz</b>
		<b>133</b>	<b>98</b>	<b>19</b>	<b>16</b>

<b>Skrining</b>	+	92 (69,2%)	76 (77,55%)	1 (5,3%)	15 (93,75%)
	-	41 (30,8%)	22 (22,45%)	18 (94,7%)	1 (6,25%)
				Hi <sup>2</sup>	<b>P&lt;0.01 s</b>
<b>Vozrast</b>	Godini	54,41	54,08	53,10	58
			t <sub>2,3</sub> =0,31	ns t <sub>3,4</sub> =-1,2	ns
				t <sub>2,4</sub> =-1,2 ns	
<b>Vozrast</b>	<50	49 (36,84%)	39 (39,79%)	8 (42,10%)	2 (12,50%)
	51-74	77 (57,89%)	53 (51,94%)	11 (57,89%)	13 (81,25%)
	>75	7 (5,26%)	6 (6,12%)	0 (0%)	1 (6,25%)
				Hi <sup>2</sup>	<b>P&lt;0.01 s</b>
<b>Menopauza</b>	Pred	46 (34,58%)	36 (36,73%)	8 (42,10%)	2 (12,5%)
	Post >5g	59 (44,36%)	45 (45,92%)	6 (31,58%)	8 (50,0%)
				Hi <sup>2</sup>	P=0,34 ns
<b>T</b>	Mm	17,42	16,05	26,89	14,05
			t <sub>2,3</sub> =-5	<b>S t<sub>3,4</sub>=6,12</b>	<b>s</b>
				t <sub>2,4</sub> =0,66 ns	
<b>T</b>	T1	93 (69,92%)	76 (77,55%)	1 (5,26%)	16 (100%)
	T2	39 (29,32%)	21 (21,43%)	18 (94,74%)	0 (0%)
	T3,4	1 (0,75%)	1 (1,02%)	0 (0%)	0 (0%)
				Hi <sup>2</sup>	<b>P&lt;0.01 s</b>
<b>Tip na Tu</b>	Duktalen	102 (76,69%)	72 (73,47%)	18 (94,73%)	13 (62,5%)
	Lobularen	23 (16,54%)	20 (20,41%)	1 (5,2%)	1 (6,25%)
	Mesan	8 (6,01%)	6 (6,12%)	0 (0%)	2 (12,5%)
				Hi <sup>2</sup>	<b>P&lt;0.01 s</b>
<b>G</b>	1	15 (11,28%)	14 (14,28%)	0 (0%)	1 (6,25%)
	2	64 (48,12%)	47 (47,96%)	8 (42,10%)	9 (56,25%)
	3	54 (40,60%)	37 (37,75%)	11 (57,90%)	6 (37,50%)
				Hi <sup>2</sup>	P=0,16 ns
<b>Neg. SLND</b>	0-2	77 (57,89%)	49 (50%)	14 (73,68%)	14 (87,5%)
	>2	56 (42,11%)	49 (50%)	5 (26,32%)	2 (12,5%)
				Hi <sup>2</sup>	P=0,016 s
<b>Poz SLND</b>	0-2	126 (94,73%)	98 (100%)	14 (73,68%)	14 (87,5%)
	>2	7 (5,27%)	0 (0%)	5 (26,32%)	2 (12,5%)
				Hi <sup>2</sup>	<b>P&lt;0.01 s</b>

<b>Ekstranodalna ekstenzija</b>	-	132 (99,25%)	98 (100%)	19 (100%)	15 (93,75%)
	+	1 (0,75%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,25%)
				Hi <sup>2</sup>	P=0,06 ns
		<b>133</b>	<b>98</b>	<b>19</b>	<b>16</b>
<b>ER</b>	+	99 (74,43%)	79 (80,61%)	18 (94,74%)	2 (12,5%)
	-	34 (25,57%)	19 (19,39%)	1 (5,26%)	14 (87,5%)
				Hi <sup>2</sup>	<b>P&lt;0.01 s</b>
<b>Her2</b>	-	114 (85,71%)	85 (86,73%)	17 (89,43%)	12 (75%)
	+	19 (14,29%)	13 (13,27%)	2 (10,57%)	4 (25%)
				Hi <sup>2</sup>	P=0,61 ns
<b>Mutifokalnost</b>	-	124 (93,23%)	93 (94,9%)	17 (89,47%)	14 (87,5%)
	+	9 (6,77%)	5 (5,1%)	2 (10,53%)	2 (12,5%)
				Hi <sup>2</sup>	P=0,64 ns
<b>LVI (limfovaskularna invazija)</b>	-	115 (86,47%)	92 (93,88%)	15 (78,95%)	8 (50%)
	+	18 (13,53%)	6 (6,12%)	4 (21,05%)	8 (50%)
				Hi <sup>2</sup>	<b>P&lt;0.01 s</b>
<b>Br izvedeni SLND</b>		3.058	3.031	3.316	2.875
				t <sub>2,3</sub> ns	t <sub>3,4</sub> ns
<b>Pozitivni SLND</b>		0.47	0	1.895	1.687
			<b>t<sub>2,3</sub>=-20</b>	<b>S t<sub>3,4</sub>=-0,5</b>	ns
				<b>t<sub>2,4</sub>=12,6 s</b>	
<b>TIP MS</b>	Makro	34 (25,56%)	0 (0%)	18 (94,7%)	16 (100%)
<b>(tip na metastazi)</b>	Mikro	1 (0,75%)	0 (0%)	1 (5,%)	0 (0%)
	Izolirani kl.	2 (1,5%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
				Hi <sup>2</sup>	<b>P&lt;0.01 s</b>

Raspredot na genetski determinarniot podtip, determiniran so prisustvo ili odstastvo na estrogeni receptori (ER), progesteronski receptori (PR), Her 2 receptori na na povr{inata na tumorskata kletka, kako iv o zavisnost od biolo{kite karakteristiki na tumorot izrazeni preku Ki67 e prika`an na slednata tabela:

	Luminal A	Luminal B	Luminal B so Her 2+	Her2 bogata	Trojno negativen	
SLND -	47 (47,95%)	28 (28,57%)	9 (9,2%)	2 (2,04%)	12 (12,24%)	<b>98</b>
SLND+ NSLD-	7 (36,84%)	11 (57,89%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0 (0%)	<b>19</b>
SLND+ NSLD+	5 (31,25%)	7 (43,75%)	3 (18,75%)	1 (6,25%)	0 (0%)	<b>16</b>
	<b>59</b> (44,36%)	<b>46</b> (34,59%)	<b>12</b> (9,02%)	<b>4</b> (3,00%)	<b>12</b> (9,02%)	<b>133</b>

$\chi^2$  P=0.012 s

Koristej}i ja International Classification of nuclear determined subtypes of breast cancer, tie se podeleni vo slednive subtipovi: Luminal A (ER + and/or PR +, HER2 negative, Ki-67<14%), luminal B with HER2 negative (ER+ and/or PR+, HER2 negative, Ki-67≥14%), luminal B with HER2-positive (ER + and / or PR +, HER2 +, any Ki-67), HER2-enriched (ER-, PR-, HER2 +) , and basal-like (triple negative) (ER-, PR-, HER2 negative, CK5/6 + and/or EGFR +).

**\*\*\*\*- Statistika**

<b>SLND poz</b>	<b>SLND poz</b>
<b>NSLD neg</b>	<b>NSLD poz</b>
<b>19</b>	<b>16</b>

Spored korelacioniot matriks, pri sporedba na negativni i pozitivni “ne `lezdata stra`ar” (NSLD) vo grupata na pozitivna “`lezdata stra`ar”(SLND+), pozitivitet na “ne `lezdata stra`ar” e vo zavisnost od **goleminata na tumorot, broj na izvadeni “ne `lezdata stra`ar” i pT.**

Spored multipla regresiona analiza, kade se isleduvaa site faktori vo diferencirawe na grupite (SLND+NSLD- i SLND+NSLD+)



samo goleminata na tumor izrzena kako **pT** se izdvojuva kako zna~aen faktor.

Multiple Regression Results

```

Dependent: NSLD- or +           Multiple R = ,97438992       F = 12,51787
                                R?= ,94943572       df = 18,12
No. of cases: 31               adjusted R?= ,87358931       p = ,000035
                                Standard error of estimate: ,179861791
Intercept: -5,953042057 Std.Error: 11,27951 t( 12) = -,5278 p = ,6073

ER b* = ,058           P53 b* = -,03           Ki67 b* = -,14
Tip na karcinom b* = ,135           PT b* = ,887           PN b* = ,145
Stage b* = ,056           G b* = ,104           NewVar16 b* = ,061
PR b* = ,150           Broj na negativni NSLD b* = -,03           Broj na pozitivni NSLD
b* = ,180
Broj na izvadeni NSLD b* = -,18           Broj na negativni SLND b* = -,56           Broj
na pozitivni SLND b* = -,41
Broj na izvadeni SLND b* = ,447           Golemina na tumor b* = -,04
Vozrast b* = ,046
(significant b* are highlighted in red)

```

Pri sporedba na podgrupite vo grupata na “`lezdata stra`ar” (SLND+) koga e pozitivna, primenuvaj}i go Kolmogorov Smirnov test, faktori koi doprinesuvaat da pacientite vlezat vo “ne `lezdata stra`ar” negativna (NSLD-) ili “ne `lezdata stra`ar” pozitivna (NSLD+) podgrupa, se izdvojuvaat: **golemina na tumor, broj na izvadeni pozitivni `lezdi** i golemina na tumor izrazena vo **pT**.

SLND neg	SLND poz NSLD neg	SLND poz NSLD poz
98	19	16

Spored korelacioniot matriks, pri sporedba na negativni i pozitivni “ne `lezda stra`ar” (NSLD - ili+) vo grupata na pozitivna “`lezdata stra`ar” (SLND+) kako i so grupata negativna “`lezdata stra`ar” (SLND-), pozitivitet na “ne `lezdata stra`ar” e vo zna~ajna zavisnost od: **voznost, broj na negativni SLND, broj na pozitivni SLND, broj na izvadeni NSLD, broj na negativni NSLD, pT, pN, G, stadium.**

Pri sporedba na podgrupite vo grupata na “`lezdata stra`ar” koga e pozitivna i negativna (SLND + ili -), primenuvaj}i go Kolmogorov Smirnov test, faktori koi doprinesuvaat da pacientite

vlezat vo "ne `lezdata stra`ar" negativna (NSLD-) ili "ne `lezdata stra`ar" pozitivna (NSLD+) podgrupa, se izdvojuvaat: **voznost, broj na negativni SLND, broj na pozitivni SLND, broj na izvadeni NSLD, broj na negativni NSLD, pN,G, stadium, p53, Her 2.**

### Diskusija

Brojni studii isleduvaat koi faktori vlijaat na pozitivitet na aksilarna-ta jama sevkupno, `lezdata stra`ar i `lezdite ne stra`ar.

Faktori koi naj~esto se koristat vo pove}eto nomogrami se: golemina na tumor, diferenciranost na tumor, prisustvo na limfovaskularna invazija vo tumorot, broj na pozitivni `lezdi stra`ar, broj na negativni `lezdi stra`ar, golemina na metastaza vo `lezdata stra`ar, tip na detekcija na `lezdata stra`ar, tip na histolo{ko isleduvawe na `lezdata stra`ar, vrednost na CK 19 ispitano so primena na OSNA, vrednosti na Ki-67 i dr. (5, 6, 7, 8, 9,11, 17, 18, 19, 20, 24, 27, 31, 33, 34, 43, 44, 45)

Najpopularni nomogrami se:

‡ MSKCC (nomogram na Memorial Sloan Kettering Cancer Centar) gi opfa}a slednive faktori: golemina na tumor, diferenciranost na tumor G, broj na pozitivni `lezdi stra`ar, broj na negativni `lezdi stra`ar, tip na detekcija na `leзда stra`ar, prisustvo na limfovaskularna invazija, prisustvo na multicentri~nost na tumor i prisustvo na estrogenski receptori na tumorskata kletka. Ovoj nomogram mo`e da se presmetuva na veb-stranicata: <http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastSLNodeMetastasisPage.aspx>;

<http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>

Ovoj nomogram e naj~esto koristen i ima najdobri performansi za pretska`uvawe na aksilarniot status.

‡ Isto taka, mnogu ~esto se koristi i nomogramot na Stanford, koj gi vku~uva slednive parametri: golemina na tumor, golemina na metastaza vo `lezdata stra`ar i prisustvo na limfovaskularna invazija.

‡ Vo praksata se koristi i nomogramot na Tenon, koj opfa}a: golemina na tumor, soodnos pome|u pozitivni i negativni `lezdi stra`ar i golemina na metastaza vo `lezdata stra`ar.

‡ Nomogramot na Boston vku~uva golemina na tumor, prisustvo na limfovaskularna invazija i golemina na metastaza vo `lezdata stra`ar.

‡ Nomogramot na Cambridge vku~uva diferenciranost na tumor G, soodnos me|u pozitivni i izvadeni `lezdi stra`ar i golemina na metastaza vo `leзда stra`ar.

‡ Nomogramot na MDA vključuje golemina na metastaza vo `lezdata stra`ar, golemina na tumor, prisustvo na limfovaskularna invazija i broj na izvadeni `lezdi stra`ar.

‡ Nomogramot na Mayo vključuje golemina na metastazi vo `lezdata stra`ar, broj na pozitivni `lezdi stra`ar, broj na negativni `lezdi stra`ar i golemina na tumor.

‡ Nomogramot na Qubqana vključuje golemina na metastaza vo `lezdata stra`ar, broj na negativni `lezdi stra`ar, broj na pozitivni `lezdi stra`ar, golemina na tumor, prisustvo na limfovaskularna invazija i naod na ultrasonografija na aksilata.

Postojat i drugi nomogrami koi se primenuvaat, a koi koristat razni kombinacii na faktori, a neкои od niv se koristat i onlajn. Eden od tie e na Kohrt, koj koristi golemina na tumor, limfovaskularna invazija i pozitivitet na `lezda stra`ar. (21)

Ngo izgotvil nomogram vo koj bile iskoristeni vrednostite na voзраст, golemina na tumor, limfovaskularna invazija, prisustvo na herceptinski receptor i prisustvo na estrogenski receptori. So primenata na ovoj nomogram e ovozmo`eno da se pretska`e pozitivnosta na `lezdata stra`ar. (34)

Golem broj avtorii gi testirale faktorite {to vlijaat vrz zafatenosta na ne`lezda stra`ar vo uslovi koga `lezdata stra`ar e zafatena: Choraria, Metini, Xiang Bi, Miao, Naden, Van Der Hoven, Jao, Lung Kuo, Kordero, Pepeles, Gur, Gserini, Fredman, Gullen, Sawaki, Van La Paar, Vilijams, Yoo. (2, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 17, 18, 19, 24, 31, 33, 36, 40, 43, 44, 46, 50, 52, 53) Neкои od niv gi testirale gorenavedenite nomogrami vo soodvetnite serii i sugeriraat koi od niv najdobro ja pretska`uvaat sostojbata na `lezda stra`ar, ne `lezdi stra`ar i sostojbata na `lezdite vo aksilarnata jama vo celost. (36) Vo literaturata se sretnuvaat i drugi nomogrami, na primer, nomogramot na Ogura, koj se bazira vrz dobienite rezultati od OSNA testiraweto na `lezdata stra`ar. (35)

Od ovie ispituvawa mo`e da se donesat nekolku zaklu`oci:

‡ naj`esto koristen i naj`esto testiran nomogram koj dal i najdobri rezultati e nomogramot na MSKCC;

‡ nieden od nomogramite ne mo`e da ja pretska`e so apsolutna sigurnost sostojbata na aksilarnite limfni `lezdi ili sostojbata kaj `lezdata stra`ar kaj site pacienti. Zatoa e neophodno vo dene{ni uslovi da se napravi detekcija i biopsija na `lezdata stra`ar, koja ponatamu }e se ispita. So histolo{ka verifikacija na `lezdata stra`ar mo`e so sigurnost da se pretska`e sostojbata na aksilarniot status. Vpro`em, i vo na{ata studija i vo studiite {to se citirani, metodata na detekcija na `lezdata stra`ar e indicirana kaj pacienti T1, T2 stadium (do 5 cm) i so klini`ki negativna aksila. No sepak, so histolo{ko

ispituvawe na `lezdata stra`ar se detektira postoewe na metastazi kaj 20-35 % od pacientite. (13, 14, 23, 26, 28, 29, 32, 37, 38, 39, 41, 42, 46, 47, 49, 51)

Centralno pra{awe {to se postavuva e zo{to se bara pretska`uvawe na aksilarniot status. Sekako, voveduvaweto na detekcija i biopsija na `lezdata stra`ar ovozmo`uva da se izbegne izveduvawe na kompletna limfadenektomija. Poznavaweto na sostojbata na aksilarnite limfni jazli pred da se zapo~ne tretmanot ni ovozmo`uva:

‡ Kaj pacienti so ran statim na malignom na dojka (T1, T2 stadium) mo`e da se planira detekcija i biopsija na `lezda stra`ar. Pritoa, dokolku histolo{ki se doka`e doka ne postoji metastatski depozit vo `lezdata stra`ar, mo`e da se izbegne aksilarna limfadenektomija. (25, 30) Vo literaturata Ho ja opi{uva sostojbata vo Holandija; toj referira deka metodata na detekcija i biopsija na `lezdata stra`ar e indicirana i se izveduva kaj 70,6 % od pacientite so malignom na dojka, i u{te pove}e kaj 64,9 % od niv `lezdata stra`ar e negativna, pa ponatamo{niot hirur{ki tretman na aksilarnata jama ne e potreben. Sekako, ova e vo zemji kade {to funkcioniira mamografski skrining. (20)

‡ Mo`e da se planira da ne se izvede nitu aksilarna limfadenektomija nitu detekcija i biopsija na `lezda stra`ar vo retki slu~ai, kaj dobro diferencirani tumori vo ran stadium na bolesta, kaj postari pacienti, kaj koi, spored nomogramite, postoji mnogu mala mo`nost za metastazi vo aksilarnata jama.

‡ Mo`e da se planiraat drugi terapiski pristapi, kako primena na sistemska terapija ili radioterapija pred hirur{kiot tretman, ili po hirur{kiot tretman, ili hirur{kiot tretman da se zameni so radioterapija. (16)

Samiot fakt deka vo razli~ni studii se pojavuvaat razli~ni faktori koi vlijaat na pozitivitet na `lezdite vo pazuvnata jama, stanuva jasno deka se u{te ne se detektirani edinstveni faktori koi mo`e so sigurnost da go predvidat statusot na pazuvnata jama, statusot na `lezdata stra`ar, statusot na `lezdite ne stra`ar; kako bi mo`elo da se izbegnat {to pogolem broj na nepotrebni limfadenektomii.

Vo toj smisol deneska kako zlaten standard za odreduvawe na statusot na pazuvnata jama, i pokraj obidot golem broj na novi sovremeni ispituvawa da se napravat, sepak metadata na detekcija, biopsija i analiza na `lezdata stra`ar e se u{te standardna procedura.

Na{i sogleduvawa

Grupata na ispitanici e mala, soodvetno podgrupata SLND+ i NSLD+ koja ni e od centralen interes, e mnogu mala (16 pacienti) pa soodvetno e mnogu te{ko da se izdvojat koi faktori se zna~ajni da pacientite vlezat vo ova grupa. U{te pove}e pridr`uvaj}i se do kriteriumite za izbor na pacienti kaj koi }e se primeni metadata na detekcija i analiza na “`lezdata stra`ar” , jasno be{e deka brojot na pacienti so pozitivna SLND i NSLD }e bide mal. Za definirawe na faktorite koi vlijaat za pozitivitet na NSLD e neophodno e da e brojot na ispitani pacienti e zna~ajno pogolem, znae}i deka NSLD e pozitivno samo kaj 12,03%

Vo podgrupata SLND + NSLD + po~esto se prisatni slednite karakteristiki:

-po~est e vo postara voзраст (osobeno po~esto e na voзраст od 51 do 74 godini), statisti~ki zna~ajno

-po~esto e kaj `eni vo menopauza

-paradoksalno po~esto se javuva kaj pomali tumori, detektirani pred se so mamografski skrining, statisti~ki zna~ajno

-poredko se javuva kaj invazivni duktalni, a po~esto kaj me{ani tumori, statisti~ki zna~ajno

- po~esto kaj sredno diferencirani tumori G2

-po~esto e prisatna ekstranodalna ekstenzija

- vo ova podgrupa po~esto s e odsatni estrogenite receptori na tumorskata kletka, statisti~ki zna~ajno

- vo ova podgrupa po~esto s e prisatni Her 2 receptori na tumorskata kletka

- ima pomala zastapenost na Luminal A genotip i pogolema zastapenost na Luminal B genotip.

-vo ova podgrupa zna~ajno e po~esta zastapenost na limfovaskularna invazija vo tumorot, statisti~ki zna~ajno

-vo ova podgrupa značajno e pogolem brojot na pozitivni SLND, vo koi najčesto se detektirani makroetastazi.

### Zaključok

Osoznavaweto na faktot deka aksilarnata limfadenektomija ima pred se dijagnostičko značewe (odreduvawe na stadium na bolest), a tretmanot na bolesta-malignom na dojka pokraj lokoregionalna kontrola e so primena na sistemska terapija. Voveduvaweto na metodaata detekcija i biopsija na “lezdata stra`ar” značajno go namali brojot na nepotrebni limfadenektomii, dokolku istata na histološka analiza se utvrdi deka nema metastski depozit.

No se utvrdi deka dopolnitelni 10-20% pozitivna e samo “lezdata stra`ar” a ostanatite `lezdi se negativni, pa soodvetno i ova grupa bi mo`ela da ne se podvrgnuva na nepotrebni limfadenektomii. Soodvetno determinirawe na faktori koi predskauvaat mo`nost za proćirenost na bolesta vo ostanatitite limfni jazli “ne `lezdi stra`ar” bi ovozmoilo da se proceni dali e potrebna celosna limfadenektomija ili ne.

Za da se determiniraat rizik faktori za proćirenost na bolesta na ostanatite limfni `lezdi neophdno e isleduvawe na značajno pogolem broj na pacienti so metadata na detekcija i biopsija na “lezdata stra`ar”, znaej}i deka “ne `lezda stra`ar” (NSLD) e pozitivna kaj 10-20% od pacienti so primena na metoda na detekcija na “lezdata stra`ar”.

Od na{eto isleduvawe utvrdivme deka kako značajni faktori koi mo`e da vlijaat na pozitivitet na “ne `lezdata stra`ar” (NSLD) vo uslovi koga “lezdata stra`ar” (SLND) e pozitivna , se izdvojuvaat: **voзраст, broj na negativni SLND, broj na pozitivni SLND, broj na izvadeni NSLD, broj na negativni NSLD, pN,G, stadium, p53 i Her 2.**

Za formulirawe na ravenka ili normogram za presmetuvawe na rizikot na pozitivnost na “ne `lezdata stra`ar” koga “lezdata stra`ar” e pozitivna potrebno e da se napravi isleduvawe na značajno pogolema grupa na pacienti so ran stadium na malignom na dojkata.

## Literatura

1. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat.* 2005.May;91(2):113-9. doi: 10.1007/s10549-004-5781-z. PMID: 15868438.
2. Bi X., Wang Y., Li M., Chen P., Zhou Z., Liu Y., Zhao T., Zhang Z., Wang C., Sun X., and Qiu P. - Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 487–493. Published online 2015 Feb. 23. doi: 10.2147/OTT.S78903. (17)
3. Blair S., Garcia M., Davis T., Zhuzoodong Z., Konopka L., Kaufman K., Colanceski R., Ferati I., Kondov B., Stojanovski S., Bogdanovska Todorovska M., Tolevska N., Jakupi N., Miladinova D., Petrusavska G., Kondov G., Dobrucki W., Nie S., Gruev V.- Hexachromatic bioinspired camera for image-guided cancer surgery- *SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE VOLUME 13|ISSUE 592| 5 MAY 2021*
4. Choraria A., Agrawal S., Arun I., Chatterjee S., Ahmed R. - Predicting Sentinel and Non-sentinel Lymph Node Metastasis e are MSKCC Nomograms Valid for Non-screened Breast Cancer Patients? *Clinical Oncology* 29 (2017) e72ee83. (37)
5. Cordero JM, Bernet L, Cano R, Bustamante M, Vila R, Ballester B, González PJ. Study of the sentinel node in breast cancer using lymphoscintigraphy and a fast method for cytokeratin. *Rev Esp Med Nucl.* 2004 Jan-Feb; 23(1):9-14. (42)
6. Cserni G, Bori R, Maráz R, Leidenius MH, Meretoja TJ, Heikkila PS, Regitnig P, Luschin-Ebengreuth G, Zgajnar J, Perhavec A, Gazic B, Lázár G, Takács T, Vörös A, Audisio RA. Multi-institutional comparison of non-sentinel lymph node predictive tools in breast cancer patients with high predicted risk of further axillary metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2013 Jan; 19 (1):95-101. (46)
7. Cserni G., Boross G., Maráz R., Leidenius M.H.K., Meretoja T.J., Heikkila P.S., Regitnig P., Luschin-Ebengreuth G., Zgajnar J., Perhavec A., Gazic B., Lázár G., Takács T., Vörös A., Audisio R.A. Multicentre validation of different predictive tools of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer. *Surgical Oncology* 21 (2012) 59-65. (47)
8. Dingemans SA, de Rooij P, van der Vuurst de Vries R, Budel L, Contant C, van der Pool A- Validation of Six Nomograms for Predicting Non-sentinel Lymph Node Metastases in a Dutch Breast Cancer Population.- *Ann Surg Oncol* (2016) 23:477–481 DOI 10.1245/s10434-015-4858-8
9. Durak MG, Akansu B, Akin MM, Sevinç AI, Koçdor MA, Saydam S, Harmancıoğlu O, Ellıdokuz H, Bekiř R, Canda T. Factors predicting non-sentinel lymph node involvement in sentinel node positive breast carcinoma. *Turk Patoloji Derg.* 2011;27(3):189-95. doi: 10.5146/tjpath.2011.01074. PMID: 21935867.
10. Espinosa-Bravo M., Sansano I., Perez-Hoyos S., Ramos M., Sancho M., Xercavins J., Rubio I.T., Peg V. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *EJSO* 39 (2013) 766-773. (60)
11. Freedman GM, Fowble BL, Li T, Hwang ES, Schechter N, Devarajan K, Anderson PR, Sigurdson ER, Goldstein LJ, Bleicher RJ. Risk of positive nonsentinel nodes in women

- with 1-2 positive sentinel nodes related to age and molecular subtype approximated by receptor status. *Breast J.* 2014 Jul-Aug; 20(4):358-63. (72)
12. Gill G on behalf of the snac Trial Group of the Royal Austral- asian College of Surgeons and nhmrc Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance (snac): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16:266–75.
  13. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., and Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: pp. 391-401. (84)
  14. Giuliano AE, Han SH. Local and regional control in breast cancer: role of sentinel node biopsy. *Adv Surg.* 2011; 45:101-16. (85)
  15. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the acosog Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:918–26.
  16. Glechner A., Woëckel A., Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M., Griebler U., Kreienberg R. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis; *European Journal of Cancer* (2013) 49, 812–825. (87)
  17. Gülben K., Berberoğlu U., Aydoğan O., and Kınaş V. - Subtype Is a Predictive Factor of Nonsentinel Lymph Node Involvement in Sentinel Node-Positive Breast Cancer Patients *J Breast Cancer.* 2014 Dec; 17(4): 370–375. Published online 2014 Dec 26. (93)
  18. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, Soran A. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2009 Feb; 208(2):229-35. (94)
  19. Gur AS, Unal B, Ozbek U, Ozmen V, Aydogan F, Gokgoz S, Gulluoglu BM, Aksaz E, Ozbas S, Baskan S, Koyuncu A, Soran A; Turkish Federation of Breast Disease Associations Protocol MF08-01 investigators.- Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Jan; 36(1):30-5. (95)
  20. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(3):248–54 (107)
  21. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2008;8:66. (126)
  22. Kondov B.- Impact of size of the tumour, persistence of estrogen receptors, progesterone receptors, HER2 neu receptors and Ki67 values on positivity of sentinel lymph node, in patients with early breast cancer- PhD thesis, Skopje 2018.
  23. 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 ran- domised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927–33.
  24. Kuo YL, Chen WC, Yao WJ, Cheng L, Hsu HP, Lai HW, Kuo SJ, Chen DR, Chang TW. Validation of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram for prediction of non-



- sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer patients an international comparison. *Int J Surg.* 2013; 11(7):538-43. (144)
25. Listorti C., Rulli A., Prospero E., Covarelli P., Barberini F. - Preoperative identification of early breast cancer patients for safely avoiding axillary surgery. *The Breast* 24:S134-S135. March 2015. (154)
26. Lyman GH, Somerfield MR, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: 2016 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2017 Mar;13(3):196-198. doi: 10.1200/JOP.2016.019992. Epub 2017 Jan 24. (157)
27. Majid S , Rydén L and Manjer J.- Determinants for non-sentinel node metastases in primary invasive breast cancer: a population-based cohort study of 602 consecutive patients with sentinel node metastases- *BMC Cancer* (2019) 19:626 <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5823-x>
28. Mamounas ET. Optimal Management of the Axilla: A Look at the Evidence. *Adv Surg.* 2016 Sep; 50(1):29-40. (160)
29. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: pp. 599-609. (162)
30. Marrazzo A., Boscaino G., Marrazzo E., Taormina P. and Toesca A. - Breast cancer subtypes can be determinant in the decision making process to avoid surgical axillary staging: A retrospective cohort study-*International Journal of Surgery*, 2015-09-01, Volume 21, Pages 156-161. (163)
31. Menard S. C-erb-B2/neu and response to CMF and hormonal manipulation. *fur J Cancer.* 2000; 36(suppl 5):S48. Abstract 19. 2000. (167)
32. Moncayo VM, Aarsvold JN, Grant SF, Bartley SC, Alazraki NP. Status of sentinel lymph node for breast cancer. *Semin Nucl Med.* 2013 Jul; 43(4):281-93. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2013.02.004. (170)
33. Nadeem RM, Gudur LD, Saidan ZA. - An independent assessment of the 7 nomograms for predicting the probability of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in a cohort of British patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014 Aug; 14(4):272-9. (174)
34. Nikolic S., Opric M. - *Proliferativne bolesti dojke*, Komerc print, Beograd 1990. (178)
35. Ogura T., Kinoshita T., Jimbo K., Hojo T. - A new predictive score for axillary lymph node metastases in breast cancer patients, *The Breast* 24:S134 · March 2015. (183)
36. Rachna Ram, Jasprit Singh, and Eddie McCaig - Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis *Int J Breast Cancer.* 2014; 2014: 513780. Published online 2014 Oct 14. doi: 10.1155/2014/513780. (199)
37. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86:1771-75. (200)

38. Rutgers EJ. Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases. *J Clin Oncol.* 2008; 26:698–702. (208)
39. Salem A. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Surg Educ.* 2009 Sep-Oct; 66(5):267-75. (210)
40. Sawaki M., Idota A., Ichikawa M., Gondo N., Horio A., Kondo N., Hattori M. - Impact of intrinsic subtype on predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer-*Oncol Lett.* 2014 Oct; 8(4): 1707–1712. Published online. 2014 Jul 10. (212)
41. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. The consensus conference committee. In: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, PA. *Cancer* 2002; pp. 2542–51. (219)
42. Taft L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg.* 2001; 233. (228)
43. van den Hoven I, Kuijt G, Roumen R, Voogd A, Steyerberg EW, Vergouwe Y. A head to head comparison of nine tools predicting non-sentinel lymph node status in sentinel node positive breast cancer women. *J Surg Oncol.* 2015 Aug; 112(2):133-8. (247)
44. van den Hoven I, van Klaveren D, Voogd AC, Vergouwe Y, Tjan-Heijnen V, Roumen RM. A Dutch Prediction Tool to Assess the Risk of Additional Axillary Non-Sentinel Lymph Node Involvement in Sentinel Node - Positive Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* 2016 Apr; 16(2):123-30. (248)
45. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(10):1140–51. (253)
46. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New Engl J Med* 2003; 349: pp. 546-553. (263)
47. Veronesi, U., Galimberti, V., Mariani, L., Gatti, G., Paganelli, G., Viale, G. et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 231–237. (264)
48. Wang X.Y. , Wang J.T. , Guo T, Kong X.Y. , Chen L., Zhai J., Gao Y.Q., Fang Y. and Wang J.- Risk factors and a predictive nomogram for non-sentinel lymph node metastases in Chinese breast cancer patients with one or two sentinel lymph node macrometastases and mastectomy- *Curr Oncol.* 2019 April;26(2):e210-e215
49. Wu SG, He ZY, Ren HY, Yang LC, Sun JY, Li FY, Guo L, Lin HX. Use of CEA and CA15-3 to Predict Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with Breast Cancer. *J Cancer.* 2016 Jan 1; 7(1):37-41. (275)
50. Yoo SH, Park IA, Chung YR, Kim H, Lee K, Noh DY, Im SA, Han W, Moon HG, Lee KH, Ryu HS. A histomorphologic predictive model for axillary lymph node metastasis in preoperative breast cancer core needle biopsy according to intrinsic subtypes. *Hum Pathol.* 2015 Feb; 46(2):246-54. (281)
51. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008; 247:207–13. (284)

52. Zhang W., Xu J., Wang K, Tang X, Liang X ., He1 J. Independent risk factors for axillary lymph node metastasis in breast cancer patients with one or two positive sentinel lymph nodes. BMC Women's Health (2020) 20:143 <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01004-7>
53. Xie F., Yang H., Wang S, Zhou B., Tong F., Yang D., Zhang D.- A Logistic Regression Model for Predicting Axillary Lymph Node Metastases in Early Breast Carcinoma Patients= Sensors 2012, 12, 9936-9950; doi:10.3390/s120709936.