

Őrszemnyirokcsomó-biopszia neoadjuváns kemoterápiát igénylő emlőrákoknál

Mátrai Zoltán¹, Tóth László¹, Polgár Csaba², Láng István³, Gődény Mária⁴, Sinkovics István⁵, Horváth Zsolt³, Bidlek Mária⁴, Udvarhelyi Nóra⁶, Bartal Alexandra⁷, Sávolt Ákos¹, Újhelyi Mihály¹, Kásler Miklós⁸

Országos Onkológiai Intézet, ¹Általános és Mellkassebészeti Osztály, ²Sugarterápiás Osztály, ³Kemoterápia B Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, ⁴Radiológiai Diagnosztikus Osztály, ⁵Nukleáris Medicina Osztály, ⁶Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, ⁷Intézeti Gyógyszertár, ⁸Fej-Nyak-, Állcsont és Rekonstrukciós Sebészet Onkológiai Helyreállító Plasztikai Sebészet és Lézer Sebészeti Osztály, Budapest

Napjainkban a neoadjuváns kemoterápia széles indikációs körben, már nemcsak az előrehaladott emlőrákoknál, hanem az emlőmegtartás elősegítésére primeren reszekálabilis daganatok esetében is alkalmazható. A neoadjuváns kemoterápiás kezelésre alkalmas betegeknél az onkológiai eredmények alapján a rutin axilláris „staging” tradicionális nyirokcsomó-disszekcióval történő meghatározásának felülvizsgálata időszerűvé vált. Az axilláris státus pontos meghatározása jelenleg is csak műtéttel térképezhető fel. Prospektív randomizált vizsgálatok alapján az őrszemnyirokcsomó-biopszia a neoadjuváns kezelést igénylő tumorok eseteiben is alkalmasnak tűnik az axilláris stagingre. A kiterjesztett indikációs körben végzett őrszemnyirokcsomó-biopszia azonban számos kérdést és problémát is felvet. Közleményünkben irodalmi áttekintést adunk az őrszemnyirokcsomó-biopszia eredményeiről és esetleges hiányosságairól neoadjuváns kemoterápia kapcsán. Magyar Onkológia 55:73-84, 2011

Kulcsszavak: neoadjuváns kemoterápia, őrszemnyirokcsomó-biopszia, axilláris staging, axilláris nyirokcsomó-disszekció

The indication of neoadjuvant chemotherapy has been recently extended; it is now applied not only in locally advanced breast cancer but in primarily resectable tumours as well, in order to promote breast conservation. Based on recent clinical results, the reconsideration of traditional lymph node dissection in axillary staging is timely in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Precise axillary staging needs surgical removal of lymph nodes. Based on prospective randomised trials, sentinel lymph node biopsy appears to be appropriate for axillary staging even in tumours requiring neoadjuvant treatment. The extended indication of sentinel lymph node biopsy raises several questions and problems. In the present paper the authors review the results and possible limitations of sentinel lymph node biopsy in relation to neoadjuvant chemotherapy.

Mátrai Z, Tóth L, Polgár C, Láng I, Gődény M, Sinkovics I, Horváth Z, Bidlek M, Udvarhelyi N, Bartal A, Sávolt Á, Újhelyi M, Kásler M. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Hungarian Oncology 55:73-84, 2011

Key words: neoadjuvant chemotherapy, sentinel lymph node biopsy, axillary staging, axillary lymph node dissection

Levelezési cím: Dr. Mátrai Zoltán, Országos Onkológiai Intézet, Általános és Mellkassebészeti Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Telefon: (06-1) 224-8600/1250, E-mail: matraidok@freemail.hu

BEVEZETÉS

A műtetet megelőző primer szisztémás kemoterápiát – azaz neoadjuváns kemoterápiát (NAC) – hagyományosan az irreszekabilis, lokálisan előrehaladott (LABC) vagy gyulladásos emlőrákoknál alkalmazták (11, 19, 34, 81). A kezelés célja az volt, hogy elérje az emlőrák “downstaging”-jét, és ezzel elősegítse a sebészi reszekabilitást illetve növelje a betegségmentes- és teljes túlélést (9, 11, 22, 61, 64, 80, 88, 89).

Napjainkra a NAC indikációs köre kiszélesedett, és szelektált esetekben a korai stádiumú emlőrákokra is kiterjedhet annak érdekében, hogy a tumor megkisebbitésével emlőmegtartó műtetet (BCS) lehessen végezni (5, 21, 36, 70, 80, 89). A NAC-val kapcsolatban a National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 vizsgálata igazolta az emlő megtartásának magasabb arányát, de túlélési előnyt az adjuváns kemoterápiás kezelésekhez képest nem tudott kimutatni (21, 67). A BCS elősegítése céljából a NAC-ot előszeretettel alkalmazzák a kedvezőtlen tumor-emplővolumenarány esetén, például ázsiai emlőrákos nőbetegeknél (34). A Japán Emlőrák Társaság 2006-os beszámolójában 352 onkológiai centrum adatai alapján – az emelkedő incidenciát mutató és egyre fiatalabb korban megjelenő megbetegedésben – az emlőműtétek 60%-a volt BCS (82). A korai emlőrákokban a NAC akár 25–30%-os arányban eredményezhet patológiailag komplett remissziót (pCR) (71). A NAC további potenciális előnyei közé sorolják, hogy in situ klinikai körülmények között megfigyelhetővé teszi a tumor kemoszenzitivitását, prognosztikai információkkal szolgál, illetve hozzásegíthet új, hatékony kezelések meghatározásához (23). Közleményünkben összefoglaljuk a neoadjuváns kemoterápia eredményeit emlőrákban, valamint áttekintjük a nyirokcsomó-staging képalkotó és sebészi lehetőségeit, abból a szempontból, hogy a NAC lehetőséget ad-e a sebészi radikalitás csökkentésére az axilláris stagingben.

Rövidítések:

AD: axilláris disszekció; **BCS:** breast conserving surgery, emlőmegtartós sebészet; **cCR:** complete clinical response, komplett klinikai remisszió; **DFS:** disease-free survival, betegségmentes túlélés; **ER:** ösztrogénreceptor; **FDG-PET:** pozitron emission tomography, pozitronemissziós tomográfia; **FN:** fals negatív; **FNAB:** fine needle aspiration biopsy, vékonytűs aspirációs biopszia; **LABC:** locally advanced breast cancer, lokálisan előrehaladott emlőrák; **MRI:** magnetic resonance imaging, mágneses rezonancia vizsgálat; **NAC:** neoadjuvant chemotherapy, neoadjuváns kemoterápia; **NPV:** negative predictive value, negatív prediktív érték; **OA:** overall accuracy, teljes pontosság; **OS:** overall survival, teljes túlélés; **pCR:** complete pathologic response, komplett patológiai remisszió; **PPV:** positive predictive value, pozitív prediktív érték; **SLN:** sentinel lymph node, őrszemnyirokcsomó; **SLNB:** sentinel lymph node biopsy, őrszemnyirokcsomó-biopszia; **Y:** a neoadjuváns kezelés utáni állapot jelölése; **ypCR:** neoadjuváns kemoterápia utáni patológiailag komplett regresszió; **ycCR:** neoadjuváns kemoterápia utáni klinikailag komplett regresszió

NEOADJUVÁNS KEMOTERÁPIA LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT EMLŐRÁKOKNÁL

A lokálisan előrehaladott emlőrákoknál alkalmazott NAC eredményeit számos randomizált vizsgálat igazolta (11) (1. táblázat). A korábbi tanulmányokban a primer tumor ál-

1. táblázat. Az axilláris nyirokcsomókban NAC-val elért pCR-ok aránya prospektív randomizált vizsgálatokban (11)

Klinikai vizsgálat	Betegszám (n)	Alkalmazott NAC kombináció	Axilláris pCR
Milan (1998) (4)	536	CMF, AC	13 (2%)
NSABP-B18 (1997) (21)	185	AC	13 (7%)
MDA (1999) (50)	191	FAC	39 (20%)
NSABP-B27 (2003) (58)	350	AC vagy TAC	39 (11%)

AC: doxorubicin, cyclophosphamid; CMF: cyclophosphamid, methotrexat, fluorouracil; FAC: fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamid; MDA: M. D. Anderson Cancer Center; NAC: neoadjuváns kemoterápia; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; pCR: patológiai komplett remisszió; TAC: Taxotere (t), doxorubicin, cyclophosphamid

talában 3 cm-nél nagyobb volt, és a betegeknek klinikailag pozitív axilláris nyirokcsomójuk (cN+) volt, vagy mastitis carcinomatosában szenvedtek (11). Ezekben a vizsgálatokban a NAC-ot követően sebészi reszekció (BCS vagy mastectomia) és axilláris nyirokcsomó-disszekció (AD) is történt (11). A vizsgálatok elsődleges végpontjait az emlőben és az axillában elért teljes klinikai- (cCR) és patológiai (pCR) remisszió, valamint a betegségmentes- (DFS) és teljes túlélés (OS) képezték (11). Amennyiben a sebészi beavatkozás idején nem maradt tapintható tumor az emlőben és az axilláris árokban, cCR-t vélelmeztek (11). A pCR definíciója a vizsgálatokban jelentős eltéréseket mutatott, korlátozva ezzel az eredmények összehasonlíthatóságát. A definíció a teljes tumormentességtől az emlőben illetve az axilláris nyirokcsomókban észlelt minimális invazív tumorreziduumon keresztül a reziduális in situ carcinomát illetve a tumormentes emlőhöz társult „minimális reziduális betegséget” tartalmazó nyirokcsomóig széles spektrumot ölel át (11). A vizsgálatokból megállapítható volt, hogy NAC hatására nemcsak a primer daganat, hanem az axilláris nyirokcsomók is downstagingen mennek keresztül (11, 81). A szignifikáns nagyságú axilláris reziduális áttét erős prognosztikus értékkel bír (47, 50, 68). A NAC túlélést javító hatását egyik hagyományos kemoterápiás protokollal végzett vizsgálatban sem sikerült igazolni, de a pCR-be került betegeknek jobb DFS volt észlelhető (79).

Az NSABP-B18 prospektív randomizált vizsgálatban pre- illetve posztoperatív 1523 irreszekabilis emlőtumoros beteget kezeltek 4 ciklus doxorubicint és cyclophosphamidot

tartalmazó kemoterápiával (21). Klinikailag metasztázisra gyanús axilláris nyirokcsomót 185 betegnél detektáltak. A NAC után cCR-t 73%-ban és parciális klinikai regressziót 16%-ban észleltek az axillában. A NAC-val kezelték 59%-a volt ypN0, míg az adjuvánsan kezelt betegek között ez az arány csak 43% volt, ami szignifikáns különbséget jelentett. A kezelés előtt cN-pozitív betegek a NAC hatására 36%-ban válaszoltak cCR-val mind a primer tumorban, mind a nyirokcsomóban.

Az NSABP-B27 randomizált vizsgálat a neoadjuvánsan alkalmazott doxorubicint és cyclophosphamidot (AC) versus AC és docetaxel versus AC és posztoperatíván alkalmazott docetaxel kemoterápiás protokollokat hasonlította össze prospektíven 2411 nőbetegnél (58). Az eredmények azt mutatták, hogy azoknál a betegeknél, akikben a primer tumor ypCR-ba került, csak 15,5%-ban maradt vissza tumoros nyirokcsomó-érintettség. Az ycCR-val reagáló primer tumorok mellett a betegek 35,4%-ának volt patológiaiilag igazolható nyirokcsomó-metasztázisa. A primer tumor NAC-ra adott válasza minden vizsgált csoportban összefüggést mutatott az elért nyirokcsomóstátussal.

Mindkét NSABP (B-18, B-27) vizsgálatban szignifikánsan jobb DFS-t és OS-t találtak a pCR-t elérő betegeknél (71). A B-18 vizsgálatban a NAC karon az 50 évnél fiatalabbaknál a teljes túlélés (OS) szignifikánsan jobb „kezelés-életkor” összefüggést mutatott, és a trend a DFS valamint a recidívamentes időintervallum (RFS) esetén is csaknem szignifikáns volt (71).

Kuerer és mtsai (50) citológiával igazolt axilláris N-pozitív betegeket vizsgáltak prospektíven, neoadjuváns 5-fluorouracil, doxorubicin és cyclophosphamiddal (FAC) történő kezelés után. Az AD-t követően a komplett, illetve a parciális axilláris remissziót mutató eseteket hasonlították össze. Axilláris ypCR-t többnyire a kisebb primer daganatok esetén találtak. Igazolták, hogy az axilláris ypCR összefüggést mutat a primer tumor ypCR-val, bár a primer tumorhoz képest a nyirokcsomóáttét kevésbé érzékeny a kemoterápiás kezelésre.

Az Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group metaanalízise szintén megerősítette, hogy a neoadjuváns kemoterápia a fiatal nőknél hatásosabb (18). Az életkorfüggő kemoterápiás eredményeket magyarázhatja, hogy a fiataloknál a emlődaganatokat az ösztrogénreceptor (ER)-negativitás jellemzi, és ezek a tumorok magasabb válaszarányt mutatnak kemoterápiára, mint az ER-pozitívak (14, 97). Az International Breast Cancer Study Group (IBCSG) javasolja a korai kemoterápiás kezelést premenopauzában lévő ER-negatív betegeknél (73). A tumor pontos preoperatív stagingje és core-biopsziás vagy vacuum-asszisztált tűbiopsziával történő patológiai illetve biológiai karakterizálása a kezelés megválasztásához alapvető fontosságú (34).

Összefoglalva, a NAC a primer tumorra a nyirokcsomókhoz képest nagyobb hatást fejt ki, az áttétes nyirokcsomókban csak kb. 2–20%-ban képes a tumor teljes eliminálására. A primer tumor kemoterápiás válasza alapján megbecsülhető, hogy a reziduális nyirokcsomó tartalmaz-e még metasztázist, ez ypCR esetében 15%, ycCR esetén 35%. A NAC hatása jobbnak mutatkozott fiatalabb életkorban és kisebb primer tumoroknál, azaz a BCS tekintetében különösen fontos indikációs körben (11).

A NAC UTÁNI TUMORSTÁDIUM PROGNOSZTIKAI ÉRTÉKE

A NAC staginget megváltoztató eredményeinek hatására az American Joint Committee on Cancer (AJCC) „y” megjelölést rendszeresített, hogy a neoadjuváns kezelés utáni tumorstádiumot definiálja, megteremtve a lehetőséget a kiindulási állapottal való objektív összehasonlításra (71).

Számos vizsgálat szerint a neoadjuváns terápiával elérhető stádium előrevetíti a beteg prognózisát. Carey 132 betegnél összegezte a NAC utáni reziduális daganat patológiai stádiumát (10). Medián 5 éves utánkövetésnél az elért tumorstádium szignifikáns összefüggést mutatott a DFS-sel és az OS-sel. Az ypCR betegeknél az 5 éves távoli metasztázis-mentes túlélés (dDFS) 95%-volt, stádiumokra lebontva, St. I-ben 84%, St. IA, IIB és IIIA-ban 75%, 65% ill. 68%, míg St. IIIC-ben a dDFS 18% volt. Kuerer és mtsai (49) vizsgálatában medián 58 hónapos utánkövetésnél magasabb OS- és DFS-arányt észleltek az ypCR-t mutató, mint a csak parciális tumorregresszióval válaszoló csoportban (89% ill. 87% vs. 64% ill. 58%). Megállapították, hogy a NAC-ra adott patológiai tumorválasz az emlőrák kiújulásának és a túlélésnek markerül szolgálhat (49), annak prognosztikai jelentősége van (11).

A LEGFONTOSABB PROGNOSZTIKAI FAKTOR AZ AXILLÁRIS NYIROKCSOMÓSTÁTUS

Napjainkra a korai, klinikailag nyirokcsomó-negatív invazív emlőrákok standard axilláris stagingjét az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SLNB) képezi, kiváltva a hagyományos axilláris nyirokcsomó-disszekciót (AD) (42, 60, 92). Az őrszemnyirokcsomó (SLN) a regionális nyirokhalmazban az első nyirokcsomó, amelyet a primer tumorból érkező nyirokfolyás elér, ezért felkeresése és patológiai feldolgozása megbízhatóan fémjelzi az egész nyirokrégió státusát (34).

A nyirokcsomóstátus NAC után is a DFS és OS legerősebb prognosztikai faktora (11, 16, 34, 48, 74, 81, 89). A NAC-ot követően hagyományosan standard staging módszernek az emlő sebészi beavatkozásával egy időben végzett AD számított, amelynek potenciális morbiditása (paraesthesia,

felső végtagi oedema, axilláris seroma) ismert (11, 34, 72, 76). A NAC felsorolt terápiás eredményei, valamint indikációs körének kiterjesztése korábbi stádiumú esetekre az AD-nál kevésbé agresszív axilláris staginget tehet lehetővé a modern képalkotó eljárások és az SLNB alkalmazásának segítségével (11, 89).

AZ AXILLÁRIS STAGING NEM SEBÉSZI LEHETŐSÉGEI

A preoperatív axilláris staging a korai randomizált NAC vizsgálatokban csak fizikális vizsgálattal történt (11). Még a NAC elterjedését megelőzően számos tanulmány foglalkozott az axilla klinikai vizsgálata és a patológiai eredmények közti összefüggésekkel (11, 89, 32) (2. táblázat).

2. táblázat. Az axilla fizikális vizsgálatának értéke az AD utáni szövettani lelet tükrében

Vizsgálat	Betegszám (n)	PPV (%)	NPV (%)	Pontosság (%)
Cutler (1970) (17)	1210	65	58	65
Fisher (1981) (24)	641	73	61	66
Vaidya (1996) (87)	200	76	58	66

AD: axilláris disszekció; PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték

Az axilláris stagingben a fizikális vizsgálattal elérhető pozitív prediktív érték (PPV) 65–76%, a negatív prediktív érték (NPV) 58–61%, a teljes pontosság (OA) 65–66% volt, igazolva, hogy az axilláris stagingre a módszer önmagában elégtelen (11).

A preoperatív axilláris nyirokcsomó-stagingre többek között az ultrahang (UH) vizsgálat hatékonyságát is vizsgálták (3. táblázat), azonban sem a módszer érzékenysége, sem negatív prediktív értéke nem bizonyult megfelelőnek. Vassallo és mtsai (90) az in vivo UH-vizsgálat eredményes-

3. táblázat. Az axilláris UH eredményei az AD patológiai eredményeinek tükrében

Vizsgálat	Betegszám (n)	PPV (%)	NPV (%)	Szenzitivitás (%)	Specifitás (%)
Vlastos (2000) (94)	172	67	49	51	65
Klauber-Demore (2004) (40)	53	83	52	59	100
Alkuwari (2008) (1)	153	100	60	65	100

UH: ultrahang; AD: axilláris disszekció; PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték

ségét mérték fel. A nyirokcsomó-metasztázis leggyakoribb UH-jelének a méretbeli megnagyobbodást, a nyirokcsomó formájának megváltozását és a hyperechogen hilus eltűnését tartották. Klauber-Demore és mtsai (40) azt vizsgálták, hogy nagyfelbontású UH-val lehet-e észlelni a patológiás nyirokcsomókat, főként NAC-val kezelt lokálisan előrehaladott emlőrákoknál. A nyirokcsomót áttétre gyanúsak véleményezték, ha cortexe aszimmetrikus, hilusa heterogén volt, és megszűnt normális zsíros hilusa. Az AD-t követő patológiai vizsgálatok alapján UH-val pozitívnak véleményezték a nyirokcsomót, ha az áttét hematoxin/eozin-festéssel kimutatható volt, és az összehasonlítás szempontjából negatívnak, amennyiben az áttét csak immunhisztokémiailag volt igazolható. A postNAC UH-nak a fizikális vizsgálathoz viszonyított PPV-je 83% vs. 93%, NPV-je pedig 52% vs. 58% volt.

Krishnamurthy és mtsai (44) az UH-vezérelt vékonytűs aspirációs biopszia (FNAB) alkalmazhatóságát tanulmányozták a metasztázisra gyanús axilláris nyirokcsomók kimutatására. A citológiai eredményt 103 esetben hasonlították össze az AD patológiai leletével. A PPV-t 100%-nak, NPV-t 67%-nak és az OA-t 79%-nak találták. Az UH-vezérelt biopsziát megelőzően 65 beteg (63%) NAC kezelésben részesült. A metasztázis minden olyan esetben igazolható volt, amikor 3 vagy több nyirokcsomó volt pozitív, illetve az 5 mm-nél nagyobb áttéteket 93%-ban lehetett citológiával igazolni. Az ennél kisebb metasztázisok kimutathatósági aránya azonban csak 44% volt.

Koelliker és mtsai (41) az UH-vezérelt axilláris FNAB eredményeit 75 betegnél a primer tumorral (3–120 mm között) hasonlították össze. A szenzitivitás a primer tumor méretével együtt emelkedett: T1 tumoroknál 56%, T2 tumoroknál 64%, T3 tumoroknál 82%, míg T4 tumoroknál 100% volt. Véleményük szerint az eljárás csak nagyobb tumorok esetén kecsegtet eredménnyel.

Boughey és mtsai (6) invazív lobularis carcinoma 80 eseténél vizsgálták az UH-vezérelt FNAB-t. A szenzitivitás (39%) és a specificitás (96%) megfelelt az invazív ductalis carcinomáknál közölteknek, igazolva, hogy a tumor szövettani típusa nem befolyásolja a vizsgálat eredményességét. Mindezek alapján az UH-vezérelt FNAB eredményesebben alkalmazható az axilláris stagingben, mint a fizikális vizsgálat vagy az UH-vizsgálat önmagában. Az eljárás specificitása magas, és a fals pozitív eredmény ritka, tehát a citológiával igazolt pozitív axilláris nyirokcsomó diagnózis elfogadható, míg – a viszonylag alacsony szenzitivitás és NPV miatt – a negatív eredmény nem fogadható el.

Kvistad és mtsai (51) az axilláris stagingben a preoperatív mágneses rezonancia-vizsgálatot (MRI) értékelték olyan betegeknél, akik később AD-n estek át. A metasztatikus

nyirokcsomók kimutatásában az MRI szenzitivitása, specificitása és pontossága 83%, 90% és 88% volt, azonos sorrendben. Az áttét jellemzőjének a nyirokcsomóban a jelintenzitás 100%-os fokozódását találták az első posztkontrasztos felvételeken. A nyirokcsomó mérete és morfológiája nem befolyásolta az eredményeket.

Luciani és mtsai (55) a nagyfelbontású (high-resolution) MRI értékét vizsgálták olyan betegeknél, akiknél később szintén AD történt. A malignitásra legfontosabb jellemzők szerintük a nyirokcsomó szélének egyenetlensége, a T2-súlyozott felvételek magas jelintenzitása és a kereken ábrázolódó hilust kísérő abnormális corticalis voltak. A vizsgálatban a fals-pozitív arány 12%, míg a fals-negatív arány 13% volt.

Memarsadeghi és mtsai (62) a preoperatív nem kontrasztos MRI-t a nyirokcsomó specifikus MR-kontrasztanyaggal (USPIO, ultrasmall superparamagnetic iron oxide) történő MRI-jével hasonlították össze olyan betegeken, akiknél később AD-t végeztek. A nem kontrasztos MRI szenzitivitása 71%, specificitása 84% és pontossága 79% volt, a kontrasztos MRI 100%, 98% és 98%-os eredményeivel szemben. Az eljárás hátránya azonban nehéz hozzáférhetősége, bonyolultsága és magas költsége.

A 2-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) szerepét az axilláris nyirokcsomók megítélésében fokozódó érdeklődéssel vizsgálják (31, 95). Greco és mtsai (31) prospektív vizsgálatban 167 AD-vel operált emlőrákos betegnél a preoperatíván végezett PET-CT-vizsgálat eredményeit értékelték. A nyirokcsomóra vonatkozóan a szenzitivitás 94%, a specificitás 86%, az OA 90% volt. Ha az eredményeket a tumor méretével hasonlították össze, a diagnosztikus pontosságban nem találtak különbséget, bár a szenzitivitás a T2 tumoroknál, míg a specificitás a T1a–b tumoroknál volt a legmagasabb.

Wahl és mtsai (95) 360 nőbetegnél a kiindulási stagingként készült FDG-PET-et értékelték. A szövettan alapján az esetek 88%-ában az FDG-PET axilláris észlelése megegyezett a hisztológiai lelettel. Legalább egy axilláris nyirokcsomó pozitivitása esetén a szenzitivitás 61%, a specificitás 80%, a PPV 62%, a NPV 79% volt. A hónalji nyirokcsomók FDG-PET-kimutathatóságának pontossága a metasztatikus nyirokcsomók számával, a beteg kisebb testméretével és a tumor nagyságával emelkedett. Az eddigi eredmények alapján azonban úgy tűnik, hogy az FDG-PET nem alkalmas a nyirokcsomóstátus meghatározására, illetve a sebészi staging kiváltására emlőrákos betegeknél (11). Összefoglalva, a diagnosztikus képalkotó vizsgálatok az axilláris nyirokcsomó-metasztázisok kimutatásában, főként a kisméretű metasztázisoknál magas FN-aránnyal járnak, így jelenleg nem képesek helyettesíteni a sebészi axilláris staginget (11, 34, 56, 89).

ŐRSZEMNYIROKCSOMÓ-BIOPSZIA NAC MELLETT

A korai, klinikailag negatív axilláris státusszal rendelkező invazív emlőrákoknál az axilláris staging céljából a kettős jelöléssel végzett (technecium-99 radioizotóp és kék festék, intradermális, peritumorális vagy szubareoláris beadással) SLNB számít standard eljárásnak (11, 19, 34, 65, 81). Az SLN-meghatározás aránya ebben a csoportban, gyakorlott kézben 96–100%, az FN-arány pedig 7,3–9,8% (34, 38, 43) (4. táblázat). Az SLNB eredményességének értékelésében kiemelten fontos az eljárás technikájának pontos elsajátítása (57).

4. táblázat. Az SLNB eredményessége NAC nélkül

Vizsgálat	Betegszám (n)	Találati arány (%)	FN (%)
Kim (2006) meta-analízis (38)	8059	96	7,3
NSABP B-32 (2007) (43)	2619	97,1	9,8
Veronesi (2006) (93)	257	100	9,6

SLNB: őrszemnyirokcsomó-biopszia; NAC: neoadjuváns kemoterápia; FN: fals-negatív

Az American Society of Clinical Oncology 2005-ben kinyilvánította, hogy korai emlőrákos betegeknél az SLNB alkalmas módszer az axilláris nyirokcsomóstátus meghatározására (57). Amennyiben az SLN negatív, arra lehet érdemben következtetni, hogy az axilláris árok többi nyirokcsomója betegségmentes, így az axilláris stagingben az SLNB egyenértékű a hagyományos (level I és II) AD-val (65). Negatív őrszemnyirokcsomó esetén további axilláris műtét nélkül is ugyanolyan hosszútávú eredmények várhatóak, mint AD után, jelentősen alacsonyabb morbiditással (57). További előny még, hogy az SLNB olcsóbb, rövidebb műtéti és kórházi tartózkodást igényel, és akár ambuláns vagy egynapos sebészi beavatkozásként is elvégezhető.

A NAC után alkalmazott SLNB azonban ellentmondásos és számos kérdést vet fel, mint pl. a NAC hatása a nyirokkeringésre, a NAC melletti SLNB korlátozottan ismert hosszútávú eredményei, a NAC nyirokcsomóstátust megváltoztató hatása, az SLNB optimális ideje a NAC-hoz képest, a kemoterápia nehezen megjósolható hatása a nyirokcsomókra, illetve a kemoterápiás válasz nem egyöntetű volta a nyirokcsomókban (19, 34, 81, 89). A felsoroltak mindegyike korlátozhatja az SLNB pontosságát. Az optimális stratégia kialakítása céljából számos vizsgálatot végeztek és végeznek, amelyeket alább ismertetünk (30). A kérdés aktualitását bizonyítja, hogy az American Society of Clinical Oncology állásfoglalása szerint az 5 cm-nél nagyobb tumor-

rok esetében 2005-ben még nem volt elegendő adat, hogy az SLNB klinikai vizsgálatokon kívül ajánlható lett volna, ez a vélemény azonban napjainkra megváltozni látszik (57).

MEGVÁLTOZTATJA-E A NAC A NYIROKELVEZETÉST?

Fringuelli és mtsai (25) 129 betegnél végeztek limfoszcintigráfiát a NAC előtt és után. Az őrszemnyirokcsomót minden betegnél sikeresen meghatározták, és 95,3%-ban pontosan ugyanaz a nyirokcsomó ábrázolódott a kemoterápiás kezelés után, mint előtte. Négy betegnél a második szcintigráfián nem ábrázolódott nyirokcsomó, de intraoperatív gamma-szondával kimutatható volt az SLN. Mindössze egy betegnél (0,8%) különbözött csak az SLN elhelyezkedése. A vizsgálat alapján elmondható volt, hogy a NAC érdemben nem befolyásolta az emlő nyirokelvezetését és így az SLN elhelyezkedését sem (25).

VÉGEZHEŐ-E EREDMÉNYESEN SLNB A LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT EMLŐRÁK ESETEIBEN?

Chung és mtsai (12) 5 cm-nél nagyobb primer tumoroknál határozták meg az SLN-t. Az eljárás pontossága 98%, az FN-arány 3% volt. Más vizsgálókkal együtt arra a következtetésre jutottak, hogy SLNB-t T3-as tumoroknál is lehet eredményesen végezni, amennyiben az axilla klinikailag negatív (3, 11, 12, 57).

Ahhoz, hogy a mindennapi gyakorlat számára megfelelő SLNB stratégiát lehessen ajánlani, meg kell határozni az SLNB biztonságát és prediktív értékét a NAC-val kapcsolatban.

ŐRSZEMNYIROKCSOMÓ-BIOPSZIA NAC UTÁN

Számtalan, általában retrospektív tanulmány ismert a NAC utáni SLNB értékről, változó és ellentmondásos eredményekkel (7, 13, 20, 27, 33, 37, 39, 52, 59, 66, 85, 86, 89, 98) (5. táblázat). Xing és mtsai (96) meta-analízisükben 1273 beteg adatait dolgozták fel. Minden betegnél a NAC-t követően SLNB majd komplettáló AD történt. A súlyozott SLN találati arányt 90%-nak, a szenzitivitást 88%-nak, a specificitást 100%-nak, az OA-t 94%-nak, míg az FN-arányt 12%-nak találták.

A van Deurzen és mtsai (89) által 2009-ben közölt szisztematikus irodalmi áttekintés 2148 NAC után SLNB-val kezelt beteg adatait dolgozta fel. A betegeket általában nagy primer tumorok miatt kezelték. Az SLNB döntően kettős jelöléssel történt. A leggyakrabban alkalmazott kombinációs kemoterápia anthracyclinből és cyclophosphamidból

állt. A vizsgálatok döntő többsége klinikailag negatív és pozitív nyirokcsomó esetekben is lefolytatta a vizsgálatot (19/27), és csak a maradék korlátozódott a klinikailag nyirokcsomó-negatív (5/27) vagy csak pozitív (3/27) betegekre. A sikeresen eltávolított SLN eredményeit valódi pozitív, valódi negatív vagy FN csoportba sorolták, a komplettáló AD szövettani lelete alapján. Valódi negatív volt a negatív SLN és a negatív AD, míg FN volt a negatív SLN pozitív AD-val, illetve valódi pozitív volt a pozitív SLN pozitív AD-val. A sikeres SLN-meghatározás aránya 90,9% volt. Az FN-arány 10,5%, a szenzitivitás 89,5%, a NPV 89,0% és az OA 94,4% volt. Az SLN tumoros érintettsége a teljes anyagban 49% volt. Regressziós analízissel igazolták, hogy a NAC előtti klinikai nyirokcsomóstatus nem befolyásolta szignifikánsan az SLN későbbi megtalálásának lehetőségét. Az SLN találati aránya a klinikailag csak nyirokcsomó-negatív betegeket vizsgáló tanulmányokban (5 tanulmány, 266 beteg) 92,7% volt, összehasonlítva a 88,2%-os eredménnyel a kizárólag a klinikailag csak nyirokcsomó-pozitív (3 vizsgálat, 342 beteg) betegeket vizsgálókkal. Az NPV aránya 90,6% vs. 87,1% volt, míg a pontosság a két csoportban gyakorlatilag megegyezett (94,4% és 94,5%).

Az egyik legnagyobb prospektív randomizált vizsgálat az NSABP B-27 egy alcsoportja, amely a NAC utáni SLNB-t vizsgálta 428 beteg bevonásával, minden betegnél lefolytat-

5. táblázat. A NAC utáni SLNB-t értékelő tanulmányok

Vizsgálat	N	cT	cN	Megtalálási hiba	FN (%)
Nason (2000) (66)	15	2–3	0–1	2/15 (13%)	33
Fernandez (2001) (20)	40	1–4	0–1	4/40 (10%)	20
Brady (2002) (7)	14	1–3	0–1	1/14 (7%)	0
Kang (2004) (37)	54	2–4	0–1	15/54 (28%)	11
Mamounas (2005) (59)	428	1–3	0–1	65/428 (15%)	11
Kinoshita (2006) (39)	77	1–3	0–1	5/77 (6,5%)	11
Tanaka (2006) (85)	70	1–3	0–1	7/70 (10%)	3
Yu (2007) (98)	127	3	0	11/127 (9%)	8
Lee (2007) (52)	219	2–3	1	49/219 (22%)	16
Tausch (2008) (86)	167	1–3	0–1	25/167 (15%)	8
Gimbergues (2008) (27)	129	1–3	0–1	8/129 (6%)	14
Classe (2009) (13)	195	0–3	0–1	19/195 (10%)	12
Hunt (2009) (33)	575	1–3	0	15/575 (3%)	5,9

NAC: neoadjuváns kemoterápia; SLNB: őrszemnyirokcsomó-biopszia; FN: fals-negatív

va a komplettáló AD-t (59). A nyirokcsomó-meghatározás az esetek 15%-ában egyedül radiokolloiddal, 31%-ban kizárólag kék festékekkel és 55%-ban kombinált jelöléssel történt. A teljes SLN-meghatározási arány 85% volt. A nyirokcsomó-meghatározás eredményesebbnek bizonyult, amennyiben a kettős jelölést alkalmazták (kettős jelölés vs. kék festék, 89% vs. 78%). Nem volt különbség a feltérképezés pontosságában a cT, a cN és az életkor alapján. Az FN-arány 11% volt. Nem volt különbség az FN-arányban a daganat jellemzői, a nyirokcsomó-feltérképezés módszere vagy a primer emlődaganat kemoterápiára adott válasza alapján. A tanulmány szerint SLNB végezhető minden betegnél, akinél NAC után az emlőrák reszekálabilis. A vizsgálat eredményei megegyeznek azon multicentrikus vizsgálatokéval, amelyekben az SLNB-t a NAC előtt végezték (15, 38, 43, 93). Xing és mtsai (96) meta-analízisének eredményeivel egybecsengően megállapították, hogy az SLNB eredményesen alkalmazható NAC után (59). Megjegyzendő, hogy a között 15%-os feltérképezési hiba arány megfelel a kezdeti kemoterápia nélküli SLNB-tanulmányok eredményeinek, ahol az őrszemnyirokcsomó találati aránya 66–93% volt (jelenleg korai emlőrákoknál ez az arány legalább 95%) (28, 78).

Hunt és mtsai (33) 2009-ben megjelent, mindeddig legnagyobb esetszámú, 575 beteget feldolgozó tanulmánya már jelentősen magasabb SLN-azonosítási arányról (97,4%) és alacsonyabb (6%-os) FN-arányról számolt be. Minden beteg cN0 volt a diagnóziskor. A vizsgálatban a gyakorlati tapasztalat növekedésével (az ún. „learning curve” utáni szakaszban) az SLN találati aránya szignifikánsan javult, azt sugallva, hogy a korábbi NAC tanulmányok alacsonyabb SLN-megtalálási arányában a gyakorlatlanság is szerepet játszhatott. Az SLNB eredményessége és a sebész tapasztaltsága közötti összefüggést más szerzők is megerősítették (57, 81, 85). Breslin és mtsai (8) anyagában a sebési jártasság fokozódásával a sikeres SLN találati arány 65%-ról 94%-ra nőtt. Cox és mtsai (15) javaslata szerint a komplettáló AD elhagyásának feltétele, hogy az adott sebész 20 SLNB-t 1 FN eredménnyel végezzen.

Összefoglalásként elmondható, hogy az SLNB végezhető NAC után, és eredményessége alapvetően nem különbözik a korábbi kemoterápia nélküli SLNB-t elemző multicentrikus tanulmányok eredményeitől (11, 38, 43, 81, 89). Bár a NAC utáni SLNB individuális mérlegelést követően (pl. klinikailag nyirokcsomó-negatív betegek NAC után) eredményesen végezhető, jelenleg még nincs elegendő tudományos bizonyíték ahhoz, hogy a standard kezelésként lehetne ajánlani (89).

Mivel a NAC az axilláris nyirokcsomókban képes az áttéteket eliminálni és a betegek közel felében az őrszemnyirokcsomó negatív, így a komplettáló AD elvégzésének vagy esetleges elhagyhatóságának kérdése kiemelt fontosságot

nyert (19, 89). Az AD ilyen esetekben történő elhagyhatóságának mérlegelésekor figyelembe kell venni, hogy az SLNB pontossága NAC után valamelyest csökken, az FN-arány magasabb, a nyirokcsomókban kiváltott kemoterápiás válasz nem egységes, így egyes betegekben „understaging”-re adhat lehetőséget (2, 11, 89). Az eddig közölt vizsgálatok mindegyikében a NAC után SLNB-t AD-val komplettálták, így jelenleg az AD elhagyása egyelőre még nem javasolható, amíg további hosszútávú eredmények nem állnak rendelkezésre (89).

A jövőben a molekuláris géntérképezés és a képalkotó diagnosztika fejlődésével valószínűleg lehetőség nyílik majd annak meghatározására, hogy mely betegeknek lehet a kemoterápiát követően – negatív SLN mellett – az AD-t biztonsággal mellőzni (89). Az már jelenleg is ismert, hogy a tripla-negatív vagy HER2-pozitív betegek több mint 50%-ban válnak nyirokcsomó-negatívvá NAC ($\pm$ trastuzumab) hatására, míg ER-pozitív megbetegedésekben ez az arány csak kb. 4% (39, 81).

AZ SLNB OPTIMÁLIS IDEJE A NAC-HOZ KÉPEST

Számos szerző az SLNB-t a NAC előtt (preNAC) javasolja elvégezni (15, 19, 34, 35, 38). Az SLN pozitivitása esetén a komplettáló AD-t a kemoterápiás kezelést követően végzik el (11). Jelenleg a preNAC mellett szóló legfontosabb érvek, hogy a kiindulási állapot pontos meghatározását teszi lehetővé, kivédi a kemoterápia patológiai értékelést megnehezítő hatásait, az SLN-negatív betegeket a NAC után meg lehet kímélni a felesleges AD-tól, míg jelenleg úgysem bizonyított, hogy a diagnóziskor klinikailag pozitív, de NAC után szövettanilag negatív (ypN0) betegeknek elhagyható lenne az AD (11, 89).

Sabel és mtsai (75) anyagában tizenhárom betegnél (52%) volt a preNAC SLN pozitív. Ezen betegeknek a NAC után elvégzett AD patológiai feldolgozása során még 8 betegnél volt reziduális tumor a nyirokcsomókban. A NAC előtti SLNB így 48%-ban tette feleslegessé az AD-t.

Ollila és mtsai (69) vizsgálatában 9 betegnél (43%) volt a preNAC SLN pozitív és a NAC után elvégzett AD anyagában 6 betegnél már nem volt további áttétes nyirokcsomó. Három éves átlagos követés után axilláris kiújulást nem észleltek. A 6. táblázatban részletezett preNAC SLNB-vizsgálatokban a negatív SLN után elmaradó AD miatt a pontos FN-arányt nem lehetett meghatározni, csak ún. „klinikai FN-arány” volt megadható az axilláris kiújulások alapján (15, 66, 75). A vizsgálatok megállapították, hogy a preNAC SLNB általában magasabb találati aránnyal és alacsonyabb FN-aránnyal jár a postNAC SLNB-hez képest (11). Az okok nem teljesen tisztázottak, de hozzájárulhat, hogy az SLN felkeresése azelőtt történik, mielőtt a kemoterápia kifejthetné esetleges negatív

6. táblázat. PreNAC végzett SLNB-t értékelő vizsgálatok

Vizsgálat	Beteg-szám (n)	T kate-gória	Találati arány (%)	FN-arány (%)
Sabel (2003) (75)	25	1-2	100	0 (klinikai)
Ollila (2005) (69)	21	2-3	100	0 (klinikai)
Cox (2006) (15)	47	3	98	0 (klinikai)
Schrenk (2008) (77)	25	1-4	100	0
Menard (2009) (63)	31	2-3	100	0

NAC: neoadjuváns kemoterápia; SLNB: őrszemnyirokcsomó-biopszia; FN: fals negatív

hatásait, mint a zsírszövet degenerációja, a nyirokutakat elzáró tumorembólus kialakulása, stb. (11, 91). A preNAC eljárás hátránya a postNAC SLNB-hez képest, hogy a kemoterápia megkezdését késlelteti és nem képes figyelembe venni a kemoterápiára bekövetkező nyirokcsomóáttét-eliminációt (magasabb AD arány), második műtetet tesz szükségessé, valamint nem lehet felmérni a kemoterápiás gyógyszer in vivo hatékonyságát az SLN-ben (11, 81, 89).

A beavatkozás optimális idejét vizsgáló egyik első retrospektív összehasonlító vizsgálatban 52 cT2-4 cN0 betegnél preNAC, míg 36 megegyező stádiumú betegnél postNAC SLNB-t végeztek (35). Az őrszemnyirokcsomó találati arány a preNAC csoportban 100%, míg a postNAC csoportban csak 81% volt. Az SLN megtalálhatatlansága korrelált a kiinduláskor klinikailag pozitív axilláris státusszal és a NAC utáni reziduális nyirokcsomó-metasztázissal, de nem volt összefüggésben a kiindulási tumormérettel. Az FN-arány a preNAC és postNAC csoportokban 2% illetve 11% volt, azonos sorrendben. A szerzők eredményeik alapján az SLNB NAC előtti elvégzését ajánlják azoknak, akik a diagnózis-kor cN0-k voltak. A preNAC pN0(sn) betegeknél pedig a komplettáló AD-t elhagyhatónak tartják (35).

Hunt és mtsai (33) 575 postNAC SLNB beteg eredményeit hasonlítják össze 3171 preNAC SLNB beteg vizsgálati eredményeivel. Minden betegnél elvégezték a komplettáló AD-t. Az SLN találati arány a postNAC csoportban 97,4% volt, szignifikánsan alacsonyabb, mint a preNAC csoportban: 98,7%. Ennek ellenére nem volt szignifikáns különbség FN-arány tekintetében – postNAC FN 5,9% vs. preNAC FN 4,1%. Magasabb FN-arányt találtak, ha a „mapping” csak kék festékkel történt, vagy ha kevesebb, mint 2 SLN került eltávolításra. A vizsgálat szerint a postNAC SLNB ugyanolyan pontos, mint a preNAC SLNB. A postNAC eljárás-kor a pozitív SLN-arány alacsonyabb, felvetve a felesleges AD-k jövőbeni szelektív elhagyásának lehetőségét. Fontos kiemelni azonban, hogy minden betegnél preoperatív axilláris UH-vezérelt FNAB történt, amennyiben az UH gyanús

volt és a cN-pozitív betegeket kizárták a vizsgálatból. Ebből a vizsgálatból tehát nem lehetett meghatározni, hogy a preNAC cN-pozitív és postNAC ypN0(sn) esetekben el lehet-e hagyni a komplettáló AD-t (33).

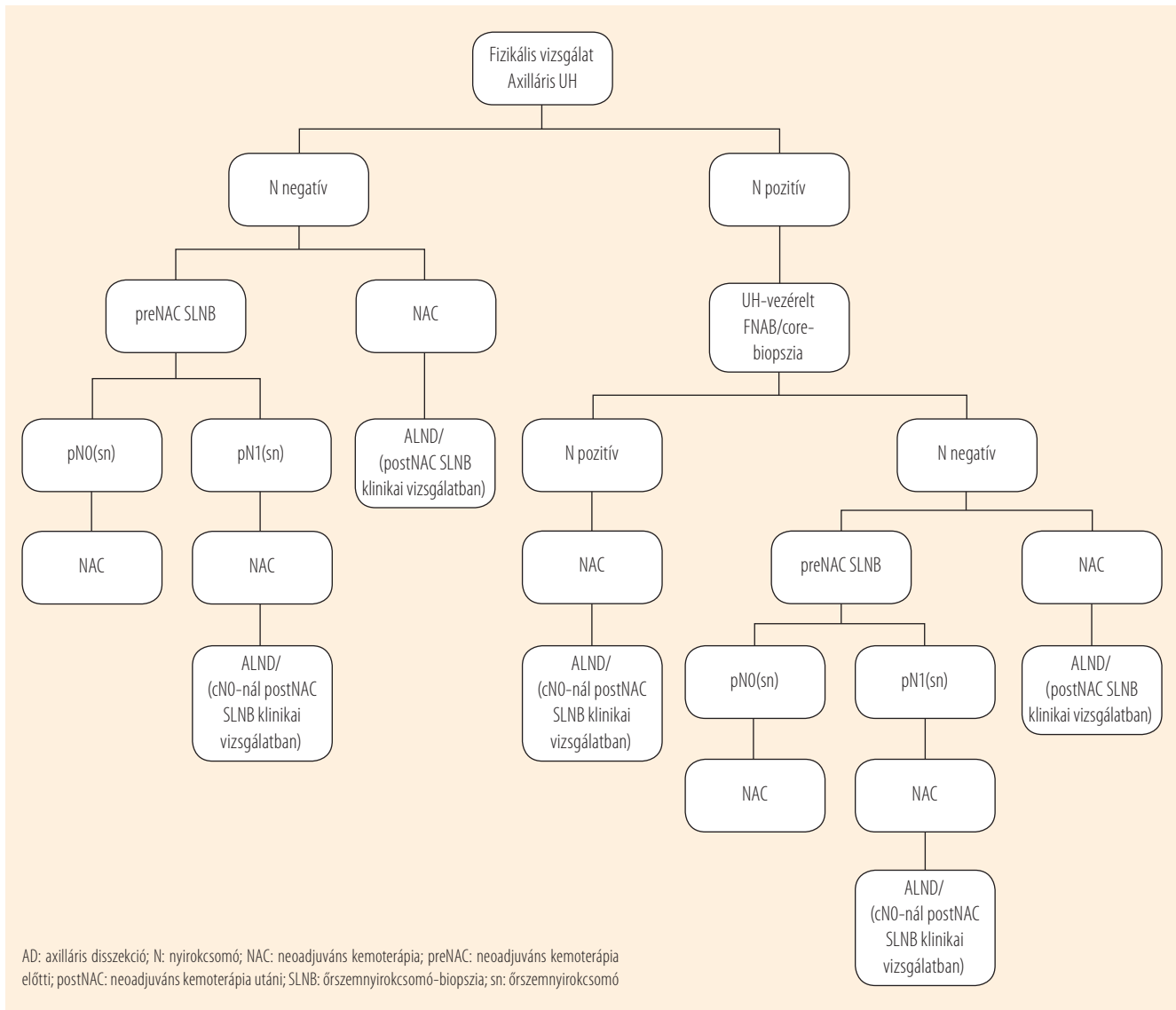
Két nagy prospektív randomizált NSABP vizsgálat értékeli az SLNB-t a kemoterápia előtt (B-32, 5536 betegnél) illetve után (B-27 vizsgálat, 428 betegnél) (43, 59). A két vizsgálat összehasonlításában az SLN kimutathatóságáról (97% vs. 89%) és az FN-arányról (9,8% vs. 9,3%) számoltak be, a nyirokcsomó kettős jelöléses technikáját alkalmazva.

A folyamatban lévő randomizált tanulmányok közül a német SENTINA (SENTinel node biopsy before or after Neo Adjuvant systemic treatment) vizsgálat az SLNB eredményeit hasonlítja össze, a NAC előtti és utáni alkalmazás-nál (46). A négy karos vizsgálatban az „A” karra kerülnek a cN0 betegek, preNAC SLNB-val. Ezen betegek, amennyiben SLN-negatívak, NAC után nem kapnak további beavatkozást, míg az SLN-pozitívknál (B kar) NAC után ismételt SLNB és AD történik. A két karon cN-pozitív betegek NAC kezelésben részesülnek, majd akiknél ycN0 jött létre (C kar), azoknál SLNB történik AD-val. Akik ycN-pozitívak maradtak (D kar), egyedül AD-n esnek át. A vizsgálat 6 célt tűzött ki: 1. összehasonlítani az SLN kimutathatóságát NAC előtt és után; 2. meghatározni azon betegek számát, akiknél bár NAC előtt a nyirokcsomó klinikailag negatív volt, szövettanilag mégis pozitívnak bizonyult; 3. meghatározni azon betegek számát, akik a NAC hatására klinikailag pozitív nyirokcsomóból szövettanilag negatívra változnak; 4. meghatározni az SLNB fals-negatív arányát azon betegeknél, akik NAC után klinikailag pozitív nyirokcsomó-státusból szövettanilag negatívvá válnak; 5. meghatározni a nyirokelvezetés útját, a kimutatás arányát és a fals-negatív arányt a NAC előtti és utáni SLNB-knél; 6. meghatározni az intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat fals-negatív arányát a NAC előtt és után. Eddig a vizsgálatba több mint 600 beteget soroltak be. A tanulmány meglehetősen komplex, de fontos információt adhat az SLNB idejének optimalizálásához a NAC-hoz képest, valamint segítséget nyújthat annak eldöntéséhez, hogy ypN0(sn) esetén az AD elhagyható-e.

Egy másik még folyamatban lévő klinikai vizsgálat az American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 vizsgálat, amelyik cT1–4 cN1–2 M0 emlőrákos betegeket vizsgál, akik postNAC SLNB-n, majd AD-n esnek át (11).

A kérdés eldöntését segítheti, hogy hamarosan várható az NSABP B-32 és az ACOSOG Z11 klinikai vizsgálatok eredménye is, amelyek az axilláris recidíva, a túlélés és a sebészi morbiditás arányát hasonlítják össze SLNB versus AD után ypN0(sn)-nél (54, 59, 84).

1. ábra. Algoritmus az axilláris stagingre NAC mellett



Összefoglalva, jelenleg még ellentmondásos az SLNB optimális ideje a NAC-hoz képest, és egyelőre nem áll rendelkezésre olyan kiértékelt randomizált vizsgálat, amely a kérdést tudományos bizonyítékokra támaszkodva el tudná dönteni (11, 89).

MEGBESZÉLÉS

A postNAC SLNB támogatóinak száma az elmúlt időszakban emelkedett, és az eljárásról a nagy nemzetközi onkológiai szervezetek, konszenzus konferenciák irányelveket fogalmaztak meg (57, 67). Az American Society of Clinical Oncology szakértői panelje még nem látja elég meggyő-

zőnek az adatokat ahhoz, hogy a NAC-ban részesülőknél általánosan ajánlja az SLNB-t, és az eljárás optimális idejére vonatkozóan sem foglalnak állást (57). Ezzel szemben a 2009-es St. Gallen-i konszenzus szerint a postNAC SLNB eredményei megbízhatóak (29). A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011-es irányelve a preNAC SLNB-t ajánlja sebészi stagingre azon betegeknél, akiknek klinikailag negatív az axillájuk (67). Abban az esetben, ha az SLN patológiailag negatív, a kezelés után az AD elhagyható. Amennyiben az SLN szövettanilag pozitív, akkor level I és II AD-t kell végezni a definitív sebészi ellátáskor. Amennyiben preNAC SLNB-t nem végeztek, úgy level I és II AD-t (2A szintű evidencia) vagy SLNB-t és – SLN-pozitivitás ese-

tén – level I és II AD-t (3. szintű evidencia) kell végezni a definitív sebészi ellátáskor. Mind a pre-, mind a postNAC SLNB esetén az FN eredmények aránya alacsony (13, 33, 45). Mindenesetre előfordulhat, hogy a NAC hatására a műtét előtt klinikailag nem észlelt nyirokcsomóátvitelben komplett patológiai regresszió alakul ki. A szakértői panel a preNAC SLNB-t ajánlja, mivel ez információt szolgáltat mind a helyi, mind a szisztémás kezelés megválasztásához. Amennyiben az SLNB postNAC történik, szükséges a preNAC klinikai és postNAC patológiai nyirokcsomóstatus összehasonlítása, hogy az axilláris kiújulás rizikóját mérlegelni lehessen. Preoperatív kemoterápia mérlegelése esetén a kezelés meghatározásához a multidiszciplináris emlő-team döntése szükséges.

A NAC-hoz társított SLNB pontosságát a jövőben új képalkotó eljárások is javíthatják. Mostanában egy hibrid képalkotó eljárás, a single-photon emission CT (SPECT) és a low-dose CT együttes alkalmazása (SPECT/CT) került az érdeklődés előterébe (26, 53, 83). A vizsgálatok kimutatták, hogy a SPECT/CT képes az SLN pontos anatómiai lokalizációjára és identifikációjára. Még tovább lép a 3 dimenziós (3D) SPECT/CT, amely egy kétdetektoros SPECT-ből és egy sokdetektoros CT-ből áll (34, 83). A 3D-SPECT/CT eljárással készült felvételek az SLN pontos sztereográfiás lokalizációját teszik lehetővé. A hibrid készülék a megfelelő metszetképek kiválasztásával pontosan mutatja nyirokcsomók anatómiai helyzetét és viszonyát más képletekhez, mint pl. erek, izomzat, bordák, emlőbimbó. A pontos preoperatív helyzetmeghatározás akár az SLNB helyi érzéstelenítésben történő elvégzését is lehetővé teszi. A SPECT/CT alapú SLNB-nél az eddig közölt vizsgálatok 99%-os találati arányról számolnak be (26, 34, 83).

Az SLNB-nek a NAC-ot megelőző vagy azt követő elvégzése – főként az „understaging” elkerülésére, de a felesleges AD megelőzésre is tekintettel – csak a jelenleg még folyamatban lévő prospektív randomizált vizsgálatok eredményeinek birtokában dönthető el biztonsággal (11, 81, 89). Az eredmények megismeréséig az összefoglaló közlemények egy algoritmus használatát javasolják (1. ábra). Eszerint minden betegnél történjen a fizikális vizsgálat mellett axilláris UH-vizsgálat. Klinikailag gyanús nyirokcsomó esetén UH-vezérelt FNAB-t vagy core-biopsziát kell végezni. A klinikailag cN0 axilláknál SLNB végzendő preNAC, vagy klinikai tanulmányokban postNAC. Akiknél igazolt cN-pozitivitás volt a diagnózisakor, szintén végezhető a NAC-ot követően SLNB, de egyelőre csak klinikai vizsgálat keretein belül (11, 89). A betegeket a kezelési lehetőségekről, annak várható eredményeiről és esetleges hátrányairól minden esetben fel kell világosítani, az optimális kezelés individuális meghatározása pedig a multidiszciplináris emlő-team feladata.

KÖVETKEZTETÉS

Emlőrákban az axilláris staging nélkülözhetetlen a prognózis ismeretéhez és a megfelelő terápia megválasztásához. Az axilláris nyirokcsomók esetleges tumoros érintettségére vonatkozóan a jelenlegi képalkotó vizsgálatok egyike sem tudja helyettesíteni a sebészi staginget. A tumorbiológia mind jobb megismerése lehetővé teszi, hogy egyre eredményesebb, több támadáspontú gyógyszeres kezelést alkalmazzunk, amelyhez a várhatóan csökkenő radikalitású sebészi kezeléseket tudományos bizonyítékok alapján szükséges adaptálni.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer* 114:89–93, 2008
2. Bader AA, Tamussino KF. Sentinel nodes might not reflect nodal status after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 194:135–136, 2007
3. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 88:2540–2545, 2000
4. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 16:93–100, 1998
5. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 82:1539–1545, 1990
6. Boughey JC, Middleton LP, Harker L, et al. Utility of ultrasound and fine-needle aspiration biopsy of the axilla in the assessment of invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg* 194:450–455, 2007
7. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 8:97–100, 2002
8. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 18:3480–3486, 2000
9. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 26:791–797, 2008
10. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 97:1137–1142, 2005
11. Chung A, Giuliano A. Axillary staging in the neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol* 17:2401–2410, 2010
12. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (>or=5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 8:688–692, 2001
13. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 27:726–732, 2009
14. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18:584–590, 2000
15. Cox CE, Cox JM, White LB, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 13:483–490, 2006

16. Cure H, Amat S, Penault-Llorca F, et al. Prognostic value of residual node involvement in operable breast cancer after induction chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 76:37–45, 2002
17. Cutler SJ, Axtell LM, Schottenfeld D, Farrow JH. Clinical assessment of lymph nodes in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 131:41–52, 1970
18. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687–1717, 2005
19. Editorial. Role of sentinel node biopsy in patients having neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 36:511–513, 2010
20. Fernandez A, Cortes M, Benito E, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun* 22:361–366, 2001
21. 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* 15:2483–2493, 1997
22. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672–2685, 1998
23. Fisher B, Mamounas EP. Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1: 537–540, 1995
24. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 152:765–772, 1981
25. Fringuelli FM, Lima G, Bottini A, et al. Lymphoscintigraphy: the experience of the Cremona breast unit. <http://2004.bucremona.org/index.aspx?m=53&did=25>
26. Gallowitsch HJ, Kraschl P, Igerc I, et al. Sentinel node SPECT-CT in breast cancer. Can we expect any additional and clinically relevant information? *Nuklearmedizin* 46:252–256, 2007
27. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 15:1316–1321, 2008
28. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 18:2553–2559, 2000
29. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelder RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 20:1319–1329, 2009
30. Goyal A, Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 20:621–626, 2008
31. Greco M, Crippa F, Agresti R et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 93:630–635, 2001
32. Hamza TH, van Houwelingen HC, Stijnen T. The binomial distribution of meta-analysis was preferred to model within study variability. *J Clin Epidemiol* 61:41–51, 2008
33. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 250:558–566, 2009
34. Iwase H, Yamamoto Y, Kawasoe T, Ibusuki M. Advantage of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in breast cancer treatment. *Surg Today* 39:374–380, 2009
35. Jones JL, Zabicki K, Christian RL, et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. *Am J Surg* 190:517–520, 2005
36. Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 184:315–317, 2002
37. Kang SH, Kang JH, Choi EA, Lee ES. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 11:233–241, 2004
38. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 106:4–16, 2006
39. Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, et al. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 191:225–229, 2006
40. Klauber-Demore N, Kuzmiak C, Rager EL, et al. High-resolution axillary ultrasound is a poor prognostic test for determining pathologic lymph node status in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 188:386–389, 2004
41. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, et al. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer—correlation with primary tumor size. *Radiology* 246:81–89, 2008
42. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 339:941–946, 1998
43. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 8:881–888, 2007
44. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 95:982–988, 2002
45. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 30:252–259, 2004
46. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel node biopsy before or after neoadjuvant systemic treatment: the German SENTINA trial. *Cancer Res* 69(Suppl 2): Abstr. No. 1008, 2009
47. Kuerer HM, Newman LA. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: developments and resolving controversies. *J Clin Oncol* 23:1698–1705, 2005
48. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 176:502–509, 1998
49. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:460–469, 1999
50. Kuerer HM, Sahin A, Hunt KK, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases prior to surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 230:72–78, 1999
51. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, et al. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 10:1464–1471, 2000
52. Lee S, Kim EY, Kang SH, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 102:283–288, 2007
53. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, et al. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 33:329–337, 2006
54. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 25:3657–3663, 2007
55. Luciani A, Dao TH, Lapeyre M, et al. Simultaneous bilateral breast and high-resolution axillary MRI of patients with breast cancer: preliminary results. *Am J Roentgenol* 182:1059–1067, 2004

56. Luciani A, Itti E, Rahmouni A, et al. Lymph node imaging: basic principles. *Eur J Radiol* 58:338–344, 2006
57. 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* 23:7703–7720, 2005
58. Mamounas EP. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am* 83:931–942, 2003
59. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 23:2694–2702, 2005
60. Mansel RE, 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* 98:599–609, 2006
61. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:188–194, 2005
62. Memarsadeghi M, Riedl CC, Kaneider A, et al. Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: assessment with nonenhanced versus uspio-enhanced MR imaging. *Radiology* 241:367–377, 2006
63. Menard JP, Extra JM, Jacquemier J, et al. Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 35:916–920, 2009
64. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 94:1189–200, 2007
65. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 240:462–468, 2004
66. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 89:2187–2194, 2000
67. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 1.2011 (Accessed Nov. 29, 2010, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.)
68. Noguchi M. Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24:129–134, 2008
69. Ollila DW, Neuman HB, Sartor C, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy prior to neoadjuvant chemotherapy in patients with large breast cancers. *Am J Surg* 190:371–375, 2005
70. Péley G, Török K, Farkas E, et al. Az őrszemnyirokcsomó-biopszia alkalmazhatósága és jelentősége neoadjuváns kemoterápia után emlőrákban. *Magyar Onkológia* 50:19–23, 2006
71. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26:778–785, 2008
72. Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol* 11:1018–1024, 2004
73. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 91:2012–2017, 2004
74. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 20:1304–1310, 2002
75. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 186:102–125, 2003
76. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 88:608–614, 2000
77. Schrenk P, Tausch C, Wolf S, et al. Sentinel node mapping performed before preoperative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes. *Am J Surg* 196:176–183, 2008
78. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 357:122, 2001
79. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 100:2512–2532, 2004
80. Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J* 9:374–379, 2003
81. Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 116:1243–1251, 2010
82. Sonoo H, Noguchi S. Results of questionnaire survey on breast cancer surgery in Japan 2004–2006. *Breast Cancer* 15:3–4, 2008
83. Spanu A, Chessa F, Sanna D, et al. Scintimammography with a high resolution dedicated breast camera in comparison with SPECT/CT in primary breast cancer detection. *Q J Nucl Med Mol Imag* 53:271–278, 2009
84. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, et al. Current trends of sentinel lymph node biopsy for breast cancer – a surgeon's perspective. *Breast Cancer* 14:362–370, 2007
85. Tanaka Y, Maeda H, Ogawa Y, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 15:927–931, 2006
86. Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, et al. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: findings from the Austrian Sentinel Node Study Group. *Ann Surg Oncol* 15:3378–3383, 2008
87. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, et al. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22:140–143, 1996
88. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19:4224–4237, 2001
89. van Deurzen CHM, Vriens BEP, Tjan-Heijnen CCG, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 45:3124–3131, 2009
90. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology* 183:215–220, 1992
91. Veronesi P, Rodriguez J. Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Breast* 18(Suppl 1):S11 (Abstr S27), 2009
92. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349:1864–1867, 1997
93. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 7:983–990, 2006
94. Vlastos G, Fornage BD, Mirza NQ, et al. The correlation of axillary ultrasonography with histologic breast cancer downstaging after induction chemotherapy. *Am J Surg* 179:446–452, 2000
95. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 22:277–285, 2004
96. Xing Y, Foy M, Cox DD, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 93:539–546, 2006
97. Yamashita H, Yando Y, Nishio M, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 13:74–83, 2006
98. Yu JC, Hsu GC, Hsieh CB, et al. Role of sentinel lymphadenectomy combined with intraoperative ultrasound in the assessment of locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 14:174–180, 2007