



Új trendek az axilla sebészi kezelésében emlőrák esetén

Magyar Sebészet

75 (2022) 2, 169–178


DOI:

[10.1556/1046.2022.20012](https://doi.org/10.1556/1046.2022.20012)

© 2022 Szerző(k)

EREDETI KÖZLEMÉNY



Horváth Zoltán^{1*} , Paszt Attila¹, Simonka Zsolt¹, Látos Melinda¹, Kaizer László², Hamar Sándor², Vörös András², Ormándi Katalin³, Fejes Zsuzsanna³, Oláh Judit⁴ és Lázár György¹

¹ Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Lázár György)

² Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Tislavicz László)

³ Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Dr. Kincses Zsigmond Tamás)

⁴ Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Oláh Judit)

Beérkezett: 2022. március 29. – Elfogadva: 2022. április 4.

Az emlődaganatok onkosebészeti kezeléséhez szorosan hozzátartozik az áttétes hónalji nyirokcsomók eltávolítása is. Az utóbbi 30 évben a hónaljnyirokcsomók diagnosztikája, kezelése is nagymértékű változáson ment keresztül. A sentinel nyirokcsomó-biopszia 1993-as bevezetése a betegek jelentős részénél biztonságosan elhagyhatóvá tette a nagy morbiditással járó axilláris blockdissectiót, és hasonlóképpen szignifikánsan pontosabbá vált az emlődaganatok stádiummeghatározása és így az onkológiai, komplex kezelés is. Az őrszemnyirokcsomó-biopszia bevezetése után nem sokkal megjelent az őrszemnyirokcsomó intraoperatív vizsgálata (pl.: inprint citológia) is, mely már a két ülésben végzett műtétek számát, ezáltal a betegek megterhelését és a műtéti költségeket is jelentősen csökkentette.

Saját vizsgálatunk eredménye rámutat, hogy az axilla kezelésében az axilláris blockdissectio elvégzése a betegek egyre kisebb csoportjánál szükséges, és ez az arány a jövőben tovább fog csökkenni, az alternatív hónalji sugárkezelés egyre szélesebb körű alkalmazásával is.

A sentinel nyirokcsomó imprint citológiai vizsgálata, a jelenlegi irányelvek figyelembevételével, már nem jár igazolható előnyökkel, rutinszerű alkalmazása nem indokolt. A legfrissebb nemzetközi ajánlások alapján mastectomia kapcsán (amikor posztoperatív sugárkezelést nem tervezünk), valamint neoadjuváns kezelést követően lehet indikált az őrszemnyirokcsomó intraoperatív vizsgálata.

Eredményeink szerint a preoperatív axilláris ultrahangvizsgálat során a gyanús nyirokcsomók észlelése előre jelezheti a betegség stádiumát. A kutatási eredményeink alapján a neoadjuváns kezelésben részesült betegek esetén sikerült igazolnunk, hogy a preoperatív daganatméret (≤ 20 mm, $P = 0,002$) mellett a preoperatív nyirokcsomóméret (≤ 15 mm, $P = 0,04$) alapján jósolható meg, hogy a betegség N0-1-es státuszú.

KULCSSZAVAK

emlőtumor, sentinel nyirokcsomó biopszia, axilláris blockdissectio, neoadjuváns kezelés, Targeted Axillary Dissection

New trends in the surgical treatment of axilla in breast cancer

Oncosurgical treatment of breast tumors involves the removal of metastatic axillary lymph nodes. In the last 30 years, the diagnosis and treatment of axillary lymph nodes have also undergone significant changes. The introduction of sentinel lymph node biopsy in 1993 made axillary block dissection with high morbidity safely omitted in a significant proportion of patients, and similarly, the staging of breast tumors and thus oncology and complex treatment became significantly more accurate. Shortly after the introduction of sentinel lymph node biopsy, intraoperative examination of sentinel lymph nodes (e.g. imprint cytology) also appeared, which significantly reduced the number of surgeries performed in the two sessions, thereby significantly reducing patient burden and surgical costs.

The results of our study indicate that axillary block dissection is required in the treatment of axilla in an ever-decreasing group of patients and this proportion will decrease further in the future, with the increasing use of alternative axillary radiotherapy.

*Levelezési cím/Corr. address: Dr. Horváth Zoltán, SZTE Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8.
Tel.: +36-62-545-462.
E-mail: horvath.zoltan@med.u-szeged.hu

The imprint cytological examination of sentinel lymph nodes taking into account current guidelines, no longer provides demonstrable benefits and its routine use is not justified. According to the latest international recommendations, intraoperative examination of the sentinel lymph node may be indicated in connection with mastectomy (when postoperative radiotherapy is not planned) and after neoadjuvant treatment.

Our results suggest that the detection of suspected lymph nodes during preoperative axillary ultrasound may predict the stage of the disease. Based on our research results confirm that in patients receiving neoadjuvant therapy, in addition to the preoperative size of the tumour (≤ 20 mm, $P = 0.002$), the preoperative size of the lymph node (≤ 15 mm, $P = 0.04$) may also be used to predict that the stage of the disease is N0-1.

KEYWORDS

breast cancer, sentinel lymph node biopsy, axillary block dissection, neoadjuvant treatment, Targeted Axillary Dissection

BEVEZETÉS

Az elmúlt 100 évben az emlődaganatok sebészi terápiája óriási fejlődésen ment keresztül, ez a megállapítás különösen érvényes az axilla sebészetére. A korábban a kötelezően elvégzett axilláris blockdissectiót, a hónalj I–II-es szintjén lévő nyirokcsomók eltávolítását kiváltotta az őrszemnyirokcsomó-biopsia és az ABD indikációja jelentősen beszűkült [1–3].

Az axilla sebészetének alapvető célja, a lokális tumor-kontroll biztosítása mellett, hogy pontos információt kapjunk a hónalji daganatos érintettségéről, mely rendkívül lényeges a daganat további terápiájában és prognózisában is.

A tumorok nyirokutakon keresztüli terjedését és annak hatását a kezelésre, illetve a túlélésre évszázadok óta vizsgálják. A különböző elméletek a szolid tumorok terjedése tekintetében kísérleti adatokon és megfigyeléseken alapulnak. Ezek az eredmények több vitát is gerjesztettek a regionális nyirokcsomó eltávolítása létjogosultságáról, illetve a betegség kezdetben szisztémás vagy lokoregionális természetéről. A regionális nyirokcsomók teljes eltávolítása ellentmondásosnak bizonyult, mivel azon betegek esetén, akiknél nyirokcsomó-metastasis nincs jelen ezen beavatkozás túlkezelésnek minősül. Ezekben az esetekben a posztoperatív szövődmények száma nőtt a túlélési esélyek javulása nélkül. Az őrszemnyirokcsomó-biopsia bevezetésével egy kevésbé invazív eljárás vált elérhetővé a nyirokcsomóáttétek kimutatására, mely minimális morbiditás mellett képes az axilláris státusz felmérésére [1, 2].

TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

Bartholin volt az első, aki felfedezte a lymphaticus diszszeminációt 1653-ban, majd számos további vizsgálat igazolta a nyirokrendszer komplexitásának fennállását. Virchow a 19. században megfogalmazta elméletét, miszerint a nyirokcsomók bizonyos részecskéktől megsűrítik a nyirkot. Ez a fontos felfedezés vezetett ahhoz a megállapításhoz, hogy a daganat korai stádiumban kezelhető a megfelelő sebészeti beavatkozással. A nyirokcsomó szűrő/gát funkciójának meghatározásához a kutatók állatkísérletek során élettelen részecskéket vagy tumorsejteket injektáltak egyes afferens nyirokerekbe. Különböző állatok mezentériumának tanulmányozása során Gilchrist megfigyelése alapján a beinjektált

szénszuspenzió nem képes áthaladni az egyes nyirokcsomó állomásokon [4]. Zeidman és Buss carcinoma sejteket injektált nyulak popliteális afferens nyirokereibe. Megfigyelésünk alapján a tumorsejt-embolusokat azonnal befogják a subcapsuláris sinusok, és nem tudnak tovább terjedni a következő nyirokcsomókba legalább 3 hétig [5].

Az első fontos elméletet Halsted fejlesztette ki, melynek lényege, hogy a daganat először lokálisan jelentkezik, majd a tumorsejtek a környéki nyirokcsomókba direkt terjedéssel, úgynevezett permeációval jutnak el. A lokoregionális elmélet értelmében tehát a tumor először az emlő állományát szűri be, majd áttéteket képez először a regionális nyirokcsomókban, melyek gátat képezve szűrőfunkcióval bírnak a szervezet számára. Így az elsődleges daganat eltávolításán túl a daganatos elváltozást mutató nyirokcsomókat is ki kell metszeni. Ezt az elméletet tükrözte a Halsted-féle radikális, illetve az ultraradikális mastectomia, melynek során az emlő mellett a mellkasi izmok, a környéki nyirokcsomók és még a parasternalis nyirokcsomók is eltávolításra kerültek [6].

Bernard Fisher nevéhez fűződik az emlődaganatok szisztémás elmélete [7]. Véleménye szerint a tumorsejtek terjedésének nincs előre megírt sorrendje. A daganatos sejtek először úgynevezett embolizáció révén a nyirokutakba kerülnek, és a nyirokelvezetés által jutnak el a regionális nyirokcsomókba. Ezen elmélet alapján a környéki nyirokcsomók daganatos érintettsége nem mindig következik be, és nem feltétlenül a szisztémás betegség forrása, hanem inkább annak indikátora. Az elmélet már a betegség kezdeti stádiumában fontos jelentőséget tulajdonít a haematogén terjedésnek.

E két teória alapján született meg a napjainkban leginkább elfogadott Hellmann-féle elmélet, melynek lényege, hogy a daganat először lokálisan jelentkezik, majd a környéki nyirokcsomók érintésével regionális, végül a távoli szervekbe szóródva szisztémás betegséggé alakul [8].

A fenti információk fényében figyelemre méltó, hogy a nyirokutak feltérképezésének elvét nem írták le a 20. század végéig. Morton és munkatársai arany kolloid segítségével készítették lymphoscintigraphiát 1977 óta a melanómák nyirokelvezetési mintázatának feltérképezésére. Ezen preoperatív eljárás mellett egy intraoperatív technikát is kidolgoztak az elsődleges melanoma közvetlen lefolyási útjába eső nyirokcsomók szelektív eltávolítására. Ezt az őrszemnyirokcsomót tekintették az áttétképződés elsődleges helyének [9].



Az őrszemnyirokcsomó-biopsziás eljárás a klinikai gyakorlatban az 1990-es években került bevezetésre. Az eljárás két alapvetésre épül, miszerint létezik egy rendezett nyirok-elvezetési mintázat a regionális nyirokcsomókba, és az őrszemnyirokcsomó az első olyan állomás, melyet a tumorsejtek elérnek a primer tumorból való terjedésük során. A koncepció Halsted elméletén alapul, melyhez nagymértékben hozzájárult Gilchrist és Zeidman kísérleti munkássága is, amelyek alátámasztották a nyirokrendszeren való terjedés hipotézisét. Az eljárás általános elfogadása és széles körű intraoperatív használata 1989-ben indult el [10].

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia bevezetése az emlőrákban szenvedő betegek körében 1991-ben kezdődött. A kék festék általi nyirokelvezetés feltérképezése emlőrák esetén Guiliano nevéhez fűződik [1, 2]. A radioaktívan jelölt kolloid beadása és annak intraoperatív gamma kamera segítségével történő detektálása az őrszemnyirokcsomó felkutatása céljából csak később került bevezetésre [3]. A preoperatív lymphoscintigraphia az őrszemnyirokcsomók elhelyezkedésének és számának a pontos meghatározását tette lehetővé. John J. Albertini alkalmazta először együtt a két technikát, amelyeket ma világszerte alkalmaznak. A sentinel nyirokcsomó biopsziájának jelentősége abban rejlett, hogy nagymértékben csökkentette az axilláris beavatkozások rettegett mellékhatását, a lymphoedema kialakulását az axilláris blockdissectiohoz képest (1. ábra) [11, 12].

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia mellett az újonnan diagnosztizált emlődaganatok esetén a preoperatív ultrahang és az aspirációs citológiai mintavétel a leggyakrabban használt és kutatott vizsgálatok a hónalj metastasisok kimutatására.

Az axilláris ultrahangvizsgálatát először 1997-ben kombinálták aspirációs citológiai mintavétellel, hogy a metastasisgyanús axilláris nyirokcsomókat diagnosztizálni tudják. Az aspirációs citológiát alkalmazzák leggyakrabban, mert gyorsan elvégezhető, kevésbé fájdalmas a beteg számára és költséghatékony. Hátránya, hogy a malignitás negatív lelet esetén sem zárható ki, azonban a pozitív lelet eredménye elfogadható.

KUTATÁSI EREDMÉNYEINK AZ AXILLA SEBÉSZI KEZELÉSÉBEN

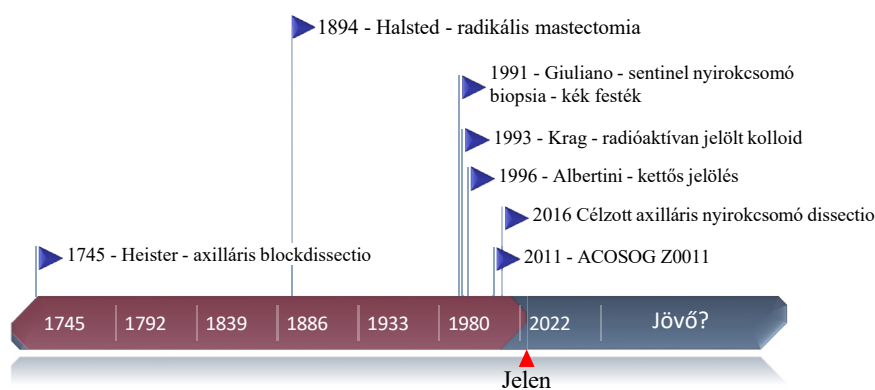
A Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Sebészeti Klinikán elvégzett kutatásainkat az axilla sebészeti kezelésében az a cél vezérelte, hogy az emlőtumoros betegek operatív és postoperatív megterhelését, a felesleges axilláris blockdissectiók számát tovább csökkenthessük. A korábbi nemzetközi kutatási eredmények alapján két fő kérdés fogalmazódott meg bennünk: (1) indokolt-e elvégeznünk a sentinel nyirokcsomó intraoperatív szövettani vizsgálatát a jelenlegi irányelveket figyelembe véve, illetve (2) a preoperatív vizsgálatokkal igazolt metastaticus gyanús axilláris nyirokcsomók jelenléte esetén, amennyiben a páciens neoadjuváns kezelésben is részesül, szükséges-e elvégeznünk minden esetben az axilláris blockdissectiót.

1. Indokolt az imprint citológia intraoperatív alkalmazása korai emlődaganatok sebészeti kezelésében?

Időközben az őrszemnyirokcsomónak a műtét alatti szövettani feldolgozása is egyre népszerűbbé vált, mivel alkalmazásával jelentős arányban elkerülhetővé váltak a két ülésben végzett műtétek, ezáltal csökkentve a betegek megterhelését és a műtéti költségeket is [1, 3].

Intraoperatív szövettani vizsgálatok közé tartozik az imprint citológia, a fagyasztásos szövettani vizsgálat, valamint a nukleinsav amplifikációs vizsgálat, amelyek specifitásukban, szenzitivitásukban jelentős különbséget nem mutatnak. A nukleinsav amplifikációs vizsgálat érzékenysége 76,9–98,2%, a fagyasztásos szövettani vizsgálat, valamint az imprint citológia szenzitivitása 68,49–98,81% között változik. Mindhárom módszer specifitása közel 100%-osnak tekinthető [13–16].

Az utóbbi 10 évben publikált vizsgálatok, ajánlások (ACOSOG Z0011, NCCN guideline, St. Gallen-i konszenzus konferencia, német-osztrák-svájci konszenzus konferencia, IBCSG 23-01) – bizonyos kritériumoknak megfelelő esetekben, mint: izolált tumorsejtek, micrometastasis és



1. ábra. Mérföldkövek az axilla sebészeti kezelésében (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)



maximum két macrometastasis tartalmazó őrszemnyirokcsomó esetén is, a beteg emlőmegtartó műtéten esik át és szisztémás onkológiai kezelésben, valamint teljes emlőbesugárzásban részesül – elhagyhatónak tartják az axillaris blockdissectiót, mivel nem jelent kockázatot az összes túlélés, illetve a lokális recidívák vonatkozásában [17–23]. Hasonlóképpen az axillaris blockdissectiók indokoltságát csökkentik azon klinikai vizsgálatok eredményei, melyek azt támogatják, hogy az axillaris besugárzás alacsonyabb morbiditás mellett terápiás alternatíva a sebészi kezeléssel szemben (pl.: OTOASOR, AMAROS Trial) [24–26]. Az axillaris radioterápia nem jelent túlélésben és lokális recidíva tekintetében kockázatot, és a morbiditásért elsősorban felélős lymphoedema is jelentősen alacsonyabb. Az AMAROS-vizsgálat szerint az axillaris blockdissectiót követően 5 évvel az esetek 23%-ában alakul ki lymphoedema, míg csak hónalji besugárzás esetén ez csak a betegek 11%-ában észlelhető [24, 25]. Fontos körülmény az is, hogy a pozitív imprint citológia miatt együlésben végzett axillaris blockdissectiók esetén a beteg a terápiás döntésben, a terápiás alternatívák közötti választásban nem tud részt venni.

Mindezen körülmények az imprint citológia rutinszerű alkalmazásának újragondolását igénylik. Saját eredményeink alapján az imprint citológia szenzitivitása 57,18%, specificitása 99,63% [35]. A nemzetközi adatok alapján az imprint citológia szenzitivitása 68,49–98,81% között változik, a specificitása közel 100% [14, 27–29]. A metastasisméreteket és azok eloszlását vizsgálva elmondható, hogy az imprint citológia a 2 mm-es vagy annál kisebb metastasisok észlelésére kevésbé alkalmas, a micrometastasisok 84,15%-a nem kerül

kimutatásra, viszont a macrometastasisok 70,3%-a kimutatható alkalmazásával.

2008. május 1. és 2014. december 31. között 1168 korai invazív emlőrák miatt operált betegnél vizsgáltuk meg az őrszemnyirokcsomó imprint citológiájának szenzitivitását, specificitását. Retrospektíve elemeztük a módszert oly módon is, hogy figyelembe vettük az ACOSOG ZOO11-es vizsgálat, valamint az elfogadott nemzetközi ajánlások, konszenzus konferenciák irányelveit, amelyek alapján az imprint citológia szenzitivitása (a terápiás következményekkel járó eseteket alapul véve) mindössze 34,23% (változatlan specificitás mellett). Ez olyan alacsony érzékenységnak tekinthető, mely a módszer alkalmazhatóságát megkérdőjelezi. A vizsgált periódusban mindössze a betegek 9%-ánál (105/1168) lett volna indokolt ABD. Ugyanakkor, az új irányelveket alapul véve, a betegek 15,32%-ánál (179/1168) „feleslegesen” történt a kiegészítő nyirokcsomó-dissectio. Nem elhanyagolható körülmény, hogy így a betegek jelentős részénél (91%) az imprint citológia indokolatlanul növelte a műtéti költségeket és a műtéti időt (1. táblázat) [30].

A vizsgálatunk eredménye arra is rámutat, hogy az axilla kezelésében az axillaris blockdissectio elvégzése a betegek egyre kisebb csoportjánál szükséges (9%), és ez az arány a jövőben tovább fog csökkenni az alternatív hónalji sugárkezelés egyre szélesebb körű alkalmazásával is (2. táblázat).

A sentinel nyirokcsomó imprint citológiai vizsgálata, a jelenlegi irányelvek figyelembevételével, már nem jár igazolható előnyökkel, rutinszerű alkalmazása nem indokolt. A legfrissebb nemzetközi ajánlások alapján mastectomia

1. táblázat. Imprint citológián átesett betegek eredményeinek Z0011-es kritériumok szerinti módosított eredményei [30] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

| | Imprint (összes eset) | Z0011-es kritériumoknak megfelelő esetek | Z0011-es kritériumoknak megfelelő álnegatív esetek | Z0011-es kritériumoknak nem megfelelő, de micrometastasis tartalmazó esetek | Újrakalkulált eredmények |
|----------------|--------------------------|---|---|--|-----------------------------|
| Betegszám | 1168 | 117 | 58 | 7 | 1168 |
| Kieg. ABD | 80 | 2 | 56 | 0 | 22 |
| Együlésben ABD | 204 | 112 | 2 | 7 | 83 |
| Össz. ABD | 284 | 114 | 58 | 7 | 105 |

2. táblázat. Az új irányelveket figyelembe véve az imprint citológián átesett betegek eredményeinek újraelmzése – indokolt ABD-k száma [30] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

| | Imprint (összes eset) | Z0011-es kritériumoknak megfelelő esetek | Z0011-es kritériumoknak nem megfelelő, de micrometastasis tartalmazó esetek | Újrakalkulált eredmények |
|------------------------------|--------------------------|---|---|-----------------------------|
| Betegszám | 1168 | 117 | 7 | 1168 |
| Imprint eredménye | | | | |
| pozitív | 202 | 117 | 7 | 78 |
| negatív | 966 | 0 | 0 | 966 |
| Végleges szövettan eredménye | | | | |
| pozitív | 348 | 116 | 7 | 225 |
| negatív | 3 | 1 | 0 | 2 |
| álnegatív | 149 | 0 | 0 | 149 |



kapcsán (amikor posztoperatív sugárkezelést nem tervezzük), valamint neoadjuváns kezelést követően lehet indikált az őrszemnyirokcsomó intraoperatív vizsgálata, mivel ezekben az esetekben az ABD elvégzése továbbra is ajánlott.

2. Szükséges-e axilláris blockdissectio elvégzése aspirációs nyirokcsomó preoperatív pozitív citológiai eredménye esetén?

Napjainkban teljesen indokolt az a törekvés, hogy a jelentős morbiditással járó ABD indikációs területét tovább szűkítsük. Ennek egyik lehetősége, hogy preoperatív kiszűrjük azokat a betegeket, akiknél csak N1 szintű axilláris érintettség van. Több nemzetközi ajánlás (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], St. Gallen-i konszenzus konferencia, ESO-ESMO nemzetközi konszenzus konferencia, Magyar Emlőrák Konszenzus Konferencia) alapján a preoperatív vizsgálatok által negatívnak véleményezett axilláris nyirokcsomók jelenléte esetén sentinel nyirokcsomó biopsiájának, míg pozitívnak véleményezett axilláris nyirokcsomó jelenléte esetén a nyirokcsomóból finomtű aspirációs citológiának vagy core-biopsiának kell történnie [19–22]. Több munkacsoport is vizsgálta, hogy pozitív axilláris ultrahang és pozitív aspirációs citológia esetén, melyek azok a preoperatív időszakban észlelt vagy vizsgálható faktorok (képalkotó vizsgálatok, szövettani eredmény, immunhisztokémiai státusz, tumorelhelyezkedés stb.), amelyek alapján már a műtét előtt biztonsággal eldönthető, hogy a műtét során sentinel nyirokcsomó biopsiája (SLNB) vagy axilláris blockdissectio (ABD) történjen [31–33]. Az emlődaganatok kezelésének a post Z0011-es korszakában nem csupán az axilláris áttét meglétét vizsgálják, hanem pozitív esetben megkülönböztetik az enyhe (N1-es nyirokcsomóstátuszú, 1–3 pozitív nyirokcsomó) és a súlyos (N2-es nyirokcsomóstátuszú, 4 vagy több pozitív nyirokcsomó) axilláris metastasissal rendelkező eseteket. Lim és munkatársai igazolták, hogy ha a beteg megfelel a Z0011-es vizsgálat kritériumainak, és az axilláris ultrahang 3 vagy annál több pozitív nyirokcsomót észlel, akkor már nagy valószínűséggel az axillában több pozitív nyirokcsomó is van, így az axilláris blockdissectio nem kerülhető el [32]. Az eredményt a Liu és munkatársai által publikált tanulmány is megerősíti, mely szerint, ha egy beteg megfelel a Z0011-es vizsgálat kritériumainak, és az axilláris ultrahangvizsgálat csak egy metastaticus gyanús nyirokcsomót igazol, az ABD elkerülhető. Amennyiben kettő nyirokcsomó is metastaticus gyanús bizonyul az ultrahangvizsgálat alapján, szövettani mintavétel, annak pozitívítása esetén pedig axilláris blockdissectio javasolt [34]. A preoperatív szövettani vizsgálat fontosságára hívja fel a figyelmet Liang és munkatársai vizsgálata, melyben kimutatták, hogy finomtű-aspirációs citológiával pozitívnak véleményezett axilláris nyirokcsomóval rendelkező esetekben nagyobb valószínűséggel lesz 3-nál több metastaticus nyirokcsomó az axillában, mint azokban az esetekben, ahol csak a sentinel nyirokcsomó biopsiája igazol 1-2 metastaticus nyirokcsomót [35].

A 2020-ban publikált munkákban megvizsgáltuk, vajon milyen preoperatív paraméterek fennállása esetén tekinthetünk el az axilláris blockdissectio elvégzésétől

preoperatív igazolt axilláris nyirokcsomó-érintettség esetén. 2007. január 1. és 2017. december 31. között 2671 malignus emlődaganat miatt operált beteg adatait elemeztük. Vizsgálatunkban összevetettük a kliniko-pathológiai eredményeket (szövettani, immunhisztokémiai státusz, tumorelhelyezkedés, pre- és postoperatív tumorméret, észlelt pozitív nyirokcsomók száma, UH-vizsgálat által leírt nyirokcsomóméret, neoadjuváns kezelés) a nyirokcsomó státusszal (N0-1 vagy N2-3) a neoadjuváns kezelésen átesett és abban nem részesülő csoportokra osztva a betegeket, majd elemeztünk, hogy mely preoperatív vizsgálati eredmények alapján jósolható meg, hogy az axillában maximum 2 vagy 3 áttétes nyirokcsomó van-e jelen [36].

A betegek átlagéletkora: 59,73 év (S.D.: 25–93) volt. 260 esetben az axilláris ultrahangvizsgálat során metastasis gyanúnak véleményezett nyirokcsomóból aspirációs citológiai mintavétel történt, és 190 (átlagéletkor: 60,31 év, S.D.: 29–89) esetben a pathológiai vélemény metastasist valószínűsített. Ezekben az esetekben ALND történt. Az eltávolított nyirokcsomók átlagos száma 13,49 volt. 271 eset adatait elemeztük: axilláris ultrahang minden esetben történt, mely 260 alkalommal véleményezett metastaticus gyanús nyirokcsomót, melyből aspirációs citológiai mintavétel is történt. 190 esetben áttétet igazolt a vizsgálat. Ezekben az esetekben a korábbi konszenzus konferenciák irányelvei alapján axilláris blockdissectiót végeztünk primer műtétként, mind a neoadjuváns kezelésben részesülő, mind az abban nem részesülő betegek esetén is. Megvizsgáltuk, hogy milyen kliniko-pathológiai jellemzők alapján válhatna elhagyhatóvá ez a radikális sebészeti beavatkozás. Eredményeink szerint a neoadjuváns kezelésben nem részesült betegek esetén a preoperatív daganat kliniko-pathológiai tulajdonságainak segítségével nem tudjuk egyértelműen megjósolni az axilla daganatos érintettségének súlyosságát (N0-1, vs. N2-3). Ellentétben az Egyesült Államokban egy 2017-ben publikált vizsgálat eredménye azt igazolta, hogy ha a preoperatív emlő-ultrahangvizsgálat 2 cm vagy annál kisebb méretű primer daganatot igazol az emlőben, és maximum egy aspirációs citológia által is pozitívnak véleményezett nyirokcsomó is igazolódik, valamint a beteg nem kap neoadjuváns kezelést, primeren az ABD elvégzése nem szükséges, SLNB javasolt [31]. Lloyd és munkatársai angliai retrospektív tanulmánya szerint is, ha a preoperatív ultrahangvizsgálat 20 mm-es vagy kisebb primer daganatot igazol, a belőle vett szövettani vizsgálat invazív ductalis vagy lobularis carcinomát írt le, és emlőmegtartó műtét történt, akkor nagy valószínűséggel maximum 2 vagy kevesebb macrometastasist tartalmazó axilláris nyirokcsomó van jelen [33].

A 131 neoadjuváns kezelésben nem részesülő, metastasist véleményező aspirációs citológiából 22 (16,8%) esetben álpozitív eredményt találtunk. Az axilláris nyirokcsomók végleges szövettani vizsgálata alapján 76 (58%) betegnél N0-1 státusz, 55 (42%) betegnél N2-3 státusz igazolódott. A neoadjuváns kezelésben nem részesülő betegek preoperatív vizsgálható kliniko-pathológiai paraméterei, valamint az axilláris nyirokcsomóstátusz között nem találtunk szignifikáns összefüggést. 59 esetben történt neoadjuváns kezelés, melyből 23 (39%) alkalommal axilláris komplett



patológiai remisszió igazolódott. Az axillaris nyirokcsomók végleges szövettani vizsgálata alapján 40 (68%) betegnél N0-1 státusz, 19 (32%) betegnél N2-3 státusz igazolódott.

A szövettani vizsgálatok eredményei (immunhisztokémiai státusz, a tumor elhelyezkedése), valamint az ultrahangvizsgálat által észlelt pozitív nyirokcsomók száma nem mutatott összefüggést a végleges szövettani nyirokcsomóstátusszal. Amennyiben a preoperatív ultrahangvizsgálat során a primer emlőtumor ≤ 20 mm ($P = 0,002$) vagy a pozitív nyirokcsomó ≤ 15 mm ($P = 0,04$), akkor a hónalji nyirokcsomók érintettsége nagy valószínűséggel lesz N0-1-es státuszú, tehát maximum 3 pozitív axillaris nyirokcsomó van jelen (3. táblázat).

Ezt követően megvizsgáltuk, hogy két preoperatív tényező jelenléte – az ultrahang által leírt tumorméret ≤ 20 mm, valamint a metastaticusnak véleményezett nyirokcsomóméret ≤ 15 mm – esetén mekkora az esélye az N0-1-es stádiumnak. A neoadjuváns kezelésben nem részesülő csoportban nem tudtuk igazolni ($P = 0,948$), de a neoadjuváns kezelésben részesülőknél nagy eséllyel ($P = 0,01$) lesz maximum 3 metastaticus nyirokcsomó.

Tehát ezekben az esetekben is az ABD túlkezelést jelent. Saját kutatási eredményeink és a nemzetközi szakirodalom közötti eltérések feltételezhetően a daganatok kliniko-patológiai sajátosságaiban észlelt eltéréseknek köszönhetőek.

A vizsgálatunk alapján elmondható, hogy neoadjuváns kezelésben nem részesülő betegek esetén az N0-1-es nyirokcsomóstátuszt preoperatív vizsgálatok segítségével nem lehet biztonsággal megítélni, míg neoadjuváns kezelésben átesett páciensek nyirokcsomóstátusza a preoperatív ultrahangvizsgálat eredményei alapján nagy valószínűséggel megjósolható. Amennyiben a betegek neoadjuváns kezelésben is részesülnek, akkor a preoperatív daganatméret (≤ 20 mm, $P = 0,002$) mellett a preoperatív nyirokcsomóméret (≤ 15 mm, $P = 0,04$) alapján is nagyobb eséllyel megjósolható, hogy a betegség N0-1-es státuszú-e, tehát az axillaris blockdissectio elhagyható.

MEGBESZÉLÉS

Emlőtumoros betegek esetén az axilla nyirokcsomó státusza meghatározó a lokális, valamint szisztémás kezelés

megtervezésében. Amennyiben az axillában metastaticus nyirokcsomó van jelen a diagnózis felállításakor, a betegek jelentős hányada neoadjuváns szisztémás kezelésben részesül, mely körülbelül az esetek 40%-ában eltünteti az axillaris áttétes folyamatot [37].

Jelentős érdeklődés irányul olyan új sebészeti beavatkozások kifejlesztésére, amelyek megbízhatóan fel tudják mérni a metastaticusnak véleményezett nyirokcsomók neoadjuváns terápiára adott válaszát az axillaris blockdissectiók elkerülése érdekében azoknál a betegeknél, akik teljes patológiai remissziót érnek el (pCR).

A IV. Magyar Emlőrák Konszenzus Konferencia jelenlegi irányelvei alapján, neoadjuváns kezelés kapcsán, amennyiben az onkológiai kezelés előtt klinikailag vagy az axillaris UH-vizsgálat által pozitív nyirokcsomó igazolódik, három esetben van lehetőség az axillaris blockdissectio elhagyására.

1. Amennyiben a gyanús nyirokcsomó core/aspirációs citológiai vizsgálata negatív, és nem történt SLNB az onkológiai kezelés előtt, eredményes onkológiai kezelés után (axilla a műtétkor is klinikailag negatív) is elvégezhető (csak kettős jelöléssel); patológiailag pozitív SLNB esetén együlésben ABD végzendő.
2. Amennyiben a beteg axillarisán klinikailag pozitív (cN1) (a gyanús nyirokcsomó core/cytológiai vizsgálata negatív), és a neoadjuváns kezelés hatására klinikailag negatívvá válik, 3 vagy több őrszemnyirokcsomó eltávolítása megengedett azonnali ABD helyett. Amennyiben mindegyik eltávolított őrszemnyirokcsomó negatív, további kiegészítő hónalji műtétre nincs szükség. Ha kevesebb mint 3 SLN került eltávolításra (1-2 db), és ezek patológiailag negatívnak bizonyultak, az axillaris sugárkezelés mérlegelendő.
3. Amennyiben a gyanús nyirokcsomó core/aspirációs citológiai vizsgálata pozitív, és lehetséges annak a neoadjuváns kezelés előtti UH-vezérelt jelölése, majd a kezelés után a megjelölt nyirokcsomó célzott hónalji sebészettel történő eltávolítása, további 1 vagy 2 SLN-nel együtt ezek szövettani negativitása esetén lehetőség van a kiegészítő ABD elhagyására bizonyos esetekben (Targeted axillary approaches) [22].

A közelmúltban végzett vizsgálatok a pozitív axillaris nyirokcsomóval diagnosztizált betegeknél vizsgálták az

3. táblázat. A preoperatív klinikopatológiai faktorok és a nyirokcsomóstátusz közötti összefüggések neoadjuváns kezelésben átesett betegeknél [36] (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

| Neoadj. kez. részesült betegek | N0-1 (n = 40) | N2-3 (n = 19) | P érték | Z1 (n = 34) | Z2 (n = 25) | P érték |
|--|---------------|---------------|-----------|-------------|-------------|---------|
| Preoperatív tumorméret (UH) | n = 40 | n = 19 | 0,002 | n = 34 | n = 25 | 0,008 |
| ≤ 20 mm | 28 (70%) | 5 (26,32%) | | 24 (70,58%) | 9 (36%) | |
| > 20 mm | 12 (30%) | 14 (73,68%) | | 10 (29,42%) | 16 (64%) | |
| Preoperatív tumorméret (UH) TNBC | n = 16 | n = 7 | $< 0,001$ | n = 14 | n = 9 | 0,002 |
| ≤ 20 mm | 14 (87,5%) | 0 (0%) | | 12 (85,71%) | 2 (22,22%) | |
| > 20 mm | 2 (12,5%) | 7 (100%) | | 2 (14,29%) | 7 (77,78%) | |
| Preoperatív nyirokcsomóméret (UH) | n = 31 | n = 13 | 0,04 | n = 28 | n = 16 | 0,086 |
| ≤ 15 mm | 20 (64,51%) | 4 (30,77%) | | 18 (64,29%) | 6 (37,5%) | |
| > 15 mm | 11 (35,49%) | 9 (69,23%) | | 10 (35,71%) | 10 (62,5%) | |
| A tumor ≤ 20 mm és a nyirokcsomó ≤ 15 mm (preop. UH) | n = 20 | n = 4 | 0,01 | n = 18 | n = 6 | 0,017 |



örszemnyirokcsomó-biopsia hasznosságát. A neoadjuváns kezelésben részesült betegek esetén a fals negatív arány magas volt (11,9–14,2%) [1, 15–17].

Számos vizsgálat foglalkozott a neoadjuváns kezelést követő sentinel nyirokcsomó biopsiájának, rebiopsiájának kérdésével (pl.: SENTINA) [38]. Az ACOSOG Z1071-es vizsgálat adatai már megközelítették a 10%-os álnegatív értéket (12,6%) a sentinel nyirokcsomó biopsiája során, mely az axilláris core biopsiával egyidőben behelyezett jelölés (fémklipp) alapján azonosított nyirokcsomó eltávolításával tovább csökkent (álnegatív arány: kb. 6,8%). A fals negatív arányt tovább csökkentve (kb. 2%) jelent meg a Targeted Axillary Dissection (TAD), mely az áttétes nyirokcsomók pontos lokalizációját és eltávolítását tette lehetővé. A TAD során használt radioaktív magok a műtét előtti napon kerülnek beadásra, így is növelve az SLNB pontosságát [39–42].

Beney és munkatársai 2021-ben megjelent publikációjukban neoadjuváns kezelésen átesett betegeknél a TAD hasznosságát, költséghatékonyságát vizsgálták. A páciensek 97%-ánál sikerült a módszert alkalmazni. A vizsgálat költsége kb. 5%-kal kevesebb, mint az SLNB-n és ALND-n átesett betegek esetén, de a TAD használatával a páciensek 50%-a tudta elkerülni az axilláris blockdissectiót [43].

Szintén 2021-ben Swarnkar és munkatársai vizsgálták, vajon az MLNB (Marked Lymph Node Biopsy) vagy a TAD (MLNB + SLNB) a legjobb módszer az axilláris státusz minél pontosabb meghatározására neoadjuváns kezelést követően. Összesen 22, az utóbbi 11 évben megjelent, elismert publikáció eredményeit összegezték, ami közel 900 beteg adatainak feldolgozását jelentette. A csak MLNB-n átesett csoportban az álnegatív arány 6,28% lett, míg a TAD-on (MLNB + SLNB) átesett betegeknél 5,18%. Az eredmények alapján a TAD használatát részesítik előnyben a csak MLNB használatával szemben [44].

Lim és munkatársai 2020-ban megjelent publikációjukban az egy vagy több metastaticusnak véleményezett axilláris nyirokcsomóval rendelkező, neoadjuváns kezelésen átesett betegeknél vizsgálták a SMART (Skin Mark clipped Axillary nodes Removal Technique) hasznosságát. Az eredmények alapján, ha csak egy nyirokcsomót jelöltek és távolítottak el, az álnegatív arány 7,1% volt, amennyiben 2 preoperatív vizsgálatokkal metastaticusnak véleményezett nyirokcsomót jelöltek meg és távolítottak el, az álnegatív arány 0% lett. A kapott eredmény a szerzők szerint is további, hosszú távú vizsgálatokat igényel [45].

Pilewski és munkatársai 425 beteg adatait elemezve vizsgálták, hogy a preoperatív képalkotó vizsgálatok mennyire tudják megjósolni az axilla nyirokcsomóstátuszát. Amennyiben a vizsgálatok preoperatíván metastasis gyanús nyirokcsomót igazoltak, és a beteg megfelel a Z0011-es vizsgálat kritériumainak, az esetek 71%-ában elkerülhető lett volna az axilláris blockdissectio elvégzése. Ha az aspirációs citológia is pozitivitást mutatott, 45%-ban felesleges volt az ABD [46, 47].

Elemzésünk során hasonló eredményre jutottunk. Neoadjuváns kezelést követően az esetek kétharmadában (40/59, 68%) maximum 3, és az esetek több mint 50%-ában (34/59, 57%) maximum 2 pozitív nyirokcsomó igazolódott a

végleges szövettani feldolgozás során, így az axilláris blockdissectio elhagyható lett volna. Egy 2018-ban megjelent spanyol tanulmány is vizsgálta, vajon kell-e aspirációs citológia által pozitívnak véleményezett axilláris nyirokcsomó jelenléte esetén, neoadjuváns kezelést követően axilláris blockdissectiót végezni. A Her2-receptor erőteljes jelenléte, valamint az ösztrogénreceptor alacsony kifejeződése esetén a teljes pathológiai regresszió esélye igen magas volt, ezekben az esetekben az ABD-t nem ajánlják [37].

Egy 2016-ban publikált metaanalízis 3398 beteg adatait áttekintve kereste a választ arra a kérdésre, hogy nyirokcsomó-pozitív emlődaganatok esetén, neoadjuváns kezelést követően szükséges-e az axilláris blockdissectio elvégzése. Az analízis szerint a választandó kezelési stratégia jelenleg az axilláris blockdissectio elvégzése. Azonban a preoperatív kivizsgálás optimalizálása, a beteganyag szűrése segítheti az axilláris nyirokcsomóstátusz műtét előtti pontosabb felmérését. A későbbiekben a SLN kettős jelöléssel történő elvégzése, a pozitív axilláris nyirokcsomó előzetes fémklippel vagy jódid ionos maggal történő jelölése, majd eltávolítása csökkentheti axilláris blockdissectiók számát. Az elemzés szerint a Her2 pozitív és a tripla negatív immunhisztokémiai státuszú esetek további kutatásokat tesznek szükségessé [48]. Egy 2017-ben közölt tanulmány alapján a neoadjuváns kezelés hatásossága nem különbözött ezekben az esetekben, de itt is további vizsgálatokat javasolnak [49]. Kutatásunkban az axilla nyirokcsomóstátusza és az immunhisztokémiai státusz között mi sem tudunk összefüggést igazolni ($P > 0,005$). Ugyanezt az eredményt egy 2016-os tanulmány megerősíti, a páciensek 48%-ánál volt elhagyható neoadjuváns kezelést követően az ABD, különösen a Her2-receptor pozitív és a tripla receptor negatív esetekben. A vizsgálat támogatja a sentinel nyirokcsomó biopsiájának elvégését neoadjuváns kezelésen átesett, többszörös axilláris nyirokcsomó-metastasisissal rendelkező emlődaganatos betegeknél is. Az eredmények alátámasztására hosszabb távú vizsgálatokat tartanak szükségesnek [50]. Ezt az eredményt erősíti meg a Pilewski által publikált, 1944 beteg adatait feldolgozó retrospektív tanulmány, mely alapján, ha a beteg neoadjuváns kezelésen, majd mastectomián esett át és HER2 pozitív és tripla receptor negatív receptorstátuszú, az ABD nagy valószínűséggel elhagyható lett volna [51]. Alacsony ösztrogén, valamint fokozott Her2-receptor és Ki67-kifejeződés esetén a pathológiai regresszió nagyobb számban fordult elő. Ilyen esetekben az axilláris blockdissectiót nem ajánlják [37].

Vizsgálatunkban igazolódott, hogy amennyiben a beteg neoadjuváns kezelésben részesülnek, és tripla negatív, ≤ 20 mm nagyságú emlőtumorral rendelkeznek, 87,5%-a a pácienseknek N0-1 axilláris nyirokcsomóstátuszú.

Egy 2021-ben megjelent spanyol tanulmány vizsgálta, vajon mely faktorok jelzik előre az ALND szükségességét. Eredményeik alapján a preoperatív vizsgálatokat a mért tumorméret – mely esetükben, ha 2,5 cm vagy annál nagyobb –, a metastaticusnak véleményezett nyirokcsomószám – mely 2 vagy annál több –, a Her2 negatív receptorstátusz, illetve a TAD-ra (Targeted Axillary Dissection) alkalmas nyirokcsomók jelenléte jelzi előre legjobban a



pozitív axilláris nyirokcsomóstátuszt, tehát az axillában 4 vagy annál több metastaticus nyirokcsomó van jelen [52].

Ideális esetben a preoperatív axilláris vizsgálat nem csupán azonosítja a pozitív nyirokcsomókat, hanem segíti a megfelelő kezelési terv kiválasztását is, mely segítségével a páciensek személyre szabott orvosi kezelésben részesülhetnek. Eredményeink szerint az axilláris ultrahangvizsgálat során a gyanús nyirokcsomók észlelése előre jelezheti a betegség stádiumát, ezért fontosnak tartjuk az axilla teljes vizsgálatát az esetleges nyirokcsomóáttétek kizárásához. Az invazív emlődaganat miatt kivizsgált betegek esetén a preoperatív daganatméret, nyirokcsomóméret pozitív aspirációs citológiai mintavétel esetén is felhasználható az N0-1-es nyirokcsomóstátusú betegek azonosítására. A kutatási eredményeink alapján a neoadjuváns kezelésben részesült betegek esetén sikerült igazolnunk, hogy a preoperatív daganatméret (≤ 20 mm, $P = 0,002$) mellett a preoperatív nyirokcsomóméret (≤ 15 mm, $P = 0,04$) alapján jósolható meg, hogy a betegség N0-1-es státuszú. Neoadjuváns kezelés esetén a pozitívnak véleményezett nyirokcsomó jelölése pl. fémklipeppel, majd a műtét során az érintett nyirokcsomó eltávolítása, majd az adjuváns, célzott radioterápia és szoros utánkövetés megfelelő kezelést jelenthet a páciens számára [40, 50, 53].

ÖSSZEFOGLALÁS

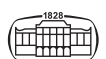
Az axilla sebészi kezelése emlőrákos betegek esetén jelentős változáson esett át az elmúlt évtizedekben. Az őrszemnyirokcsomó biopsiája rutinszerű alkalmazása, valamint az axilláris sugárkezelés megjelenése mint terápiás alternatíva az axilláris blockdissectio nagyarányú elkerülését tette lehetővé. Saját vizsgálatunk további információkat szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy az őrszemnyirokcsomó(k) intraoperatív patológiai vizsgálata csak szelektív esetekben indokolt, valamint eredményeink rávilágítanak az axilla preoperative radiológiai és patológiai vizsgálatainak jelentőségére, melyek segítségével tovább csökkenthető az axilla radikális sebészi terápiája.

IRODALOMJEGYZÉK

- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391–401.
- Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394–401.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymphnode in breastcancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335–40.
- Gilchrist RK. Fundamental factors governing lymphatic spread of carcinoma. *Ann Surg* 1940; 111: 630–9.
- Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 109–12.
- Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894; 4: 297–323.
- Fisher B, Fisher ER. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes. *Cancer* 1967; 20: 1907–13.
- Hellman S. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2229–34.
- Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Pathophysiology of regional lymph node metastases in early melanoma studied by intraoperative mapping of the cutaneous lymphatics [abstract]. Second International Conference on Melanoma. October 1989; Venice: 131.
- Cserni G. Az őrszemnyirokcsomók elmélete emlőrákban. *Magyar Tudomány* 2004; 7: 718.
- Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, et al. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 223: 217–24.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–33.
- Le Frère-Belda MA, Bats AS, Gillaizeau F, et al. Diagnostic performance of one-step nucleic acid amplification for intraoperative sentinel node metastasis detection in breast cancer patients. *Int J Cancer* 2012; 130: 2377–86.
- Safai A, Razeghi A, Monabati A, Azarpira N, Talei A. Comparing touch imprint cytology, frozensection analysis, and cytokeratin immunostaining for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymphnodes in breastcancer. *Indian J PatholMicrobiol* 2012; 55: 183–6.
- Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2012; 65: 193–9.
- Pathmanathan N, Renthawa J, French JR, et al. Intraoperative sentinel lymph node assessment in breast cancer: a comparison of rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression and imprint cytology. *ANZ J Surg* 2014; 84: 730–4.
- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymphnode dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymphnode metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 426–32.
- Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
- Untch M, Fasching PA, Brucker SY, Budach W, Denkert C, Haidinger R, et al. Treatment of patients with early breast cancer: evidence, controversies, consensus: German expert opinions on the 17th international St. Gallen consensus conference. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 637–53.
- Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 4.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 484–93.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines



- for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31: 1623–49.
22. Lázár G, Kelemen P, Kósa C, Maráz R, Paszt A, Pavlovics G, et al. Modern surgical treatment of breast cancer. 4th breast cancer consensus conference. *Magy Onkol* 2020; 64: 329–46.
 23. Ago, DGS, Sgs, ÖGS. Panelists. Executive Board Members. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2277–83.
 24. Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl.): abstr LBA 1001.
 25. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10.
 26. Sávolt A, Polgár Cs, Musonda P, Mátrai Z, Rényi-Vámos F, Tóth L, et al. Does the result of completion axillary lymph node dissection influence the recommendation for adjuvant treatment in sentinel lymph node-positive patients? *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 364–70.
 27. Lumachi F, Marino F, Zanella S, Chiara GB, Basso SM. Touch imprint cytology and frozen-section analysis for intraoperative evaluation of sentinel nodes in early breast cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 3523–6.
 28. Francz M, Egervari K, Szollosi Z. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: comparison of frozen sections, imprint cytology and immunocytochemistry. *Cytopathology* 2011; 22: 36–42.
 29. Clarke D, Leung E, Chachlani N, Rowlands D, Simon J, Hero I, et al. Intraoperative assessment of sentinel node using imprint cytology. *World J Surg* 2010; 34: 55–61.
 30. Horváth Z, Paszt A, Simonka Z, Látos M, Oláh V, Nagyszegi D, et al. Is intraoperative touch imprint cytology indicated in the surgical treatment of early breast cancers? *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1252–7.
 31. Harris CK, Tran HT, Lee K, Mylander C, Pack D, Rosman M, et al. Positive ultrasound-guided lymph node needle biopsy in breast cancer may not mandate axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3004–10.
 32. Lim GH, Upadhyaya VS, Acosta HA, Lim JMA, Allen JC, Jr, Leong LCH. Preoperative predictors of high and low axillary nodal burden in Z0011 eligible breast cancer patients with a positive lymph node needle biopsy result. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 945–50.
 33. Lloyd P, Theophilidou E, Newcombe RG, Pugh L, Goyal A. Axillary tumour burden in women with a fine-needle aspiration/core biopsy-proven positive node on ultrasonography compared to women with a positive sentinel node. *Br J Surg* 2017; 104: 1811–5.
 34. Miao Liu, Yang Yang, Fei Xie, Jiagia Guo, Siyuan Wang, Houpu Yang, et al. Could axillary clearance be avoided in clinically node-negative breast cancer patients with positive nodes diagnosed by ultrasound guided biopsy in the post-ACOSOG Z0011 era? *PLoS One* 2019; 14: e0210437.
 35. Liang Y, Chen X, Tong Y, Zhan W, Zhu Y, Wu J, et al. Higher axillary lymph node metastasis burden in breast cancer patients with positive preoperative node biopsy: may not be appropriate to receive sentinel lymph node biopsy in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 37.
 36. Horváth Z, Paszt A, Simonka Z, Látos M, Kaizer L, Hamar S, et al. Is axillary lymph node dissection necessary for positive preoperative aspiration cytology lymph node results? *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 504–10.
 37. Osorio-Silla I, Gómez Valdazo A, Sánchez Méndez JI, York E, Díaz-Almirón M, Gómez Ramírez J, et al. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2018; 13: 1–7.
 38. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–18.
 39. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072–8.
 40. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, Black DM, Hwang R, Hobbs B, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg* 2015; 150: 137–43.
 41. Boughy JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–61.
 42. Boughy JC, Ballman KV, Le-Petross HT, Linda MM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016; 263: 802–7.
 43. Beniey M, Boulva K, Rodriguez-Qizilbash S, Kaviani A, Younan R, Patocskai E. Targeted axillary dissection in node-positive breast cancer: a retrospective study and cost analysis. *Cureus* 2021; 13: e14610.
 44. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The evolving role of marked lymph node biopsy (MLNB) and targeted axillary dissection (TAD) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) for node-positive breast cancer: systematic review and pooled analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1539.
 45. Lim GH, Gudi M, Teo SY, Ng RP, Yan Z, Lee YS, et al. Would removal of all ultrasound abnormal metastatic lymph nodes without sentinel lymph node biopsy be accurate in patients with breast cancer with neoadjuvant chemotherapy? *Oncologist* 2020; 25: e1621–7.
 46. Pilewskie M, Mautner SK, Stempel M, Eaton A, Morrow M. Does a positive axillary lymph node needle biopsy result predict the need for an axillary lymph node dissection in clinically node-negative breast cancer patients in the ACOSOG Z0011 era? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1123–8.
 47. Pilewskie M, Jochelson M, Gooch JC, Patil S, Stempel M, Morrow M. Is preoperative axillary imaging beneficial in identifying clinically node-negative patients requiring axillary lymph node dissection? *J Am Coll Surg* 2016; 222: 138–45.



48. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg* 2016; 212: 969–81.
49. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery. *JAMA Surg* 2017; 152: 665–70.
50. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3467–74.
51. Pilewskie M, Zabor EC, Mamtani A, Barrio A, Stempel M, Morrow M. The optimal treatment plan to avoid axillary lymph node dissection in early-stage breast cancer patients differs by surgical strategy and tumor subtype. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3527–33.
52. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, et al. Development of a predictive score of axillary lymph node dissection based on targeted axillary dissection in patients with breast cancer diagnosis, affected lymph nodes, and neoadjuvant treatment. *Surg Oncol* 2021; 38: 101629.
53. Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, Boughey JC. Localizing the clipped node in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: early learning experience and challenges. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3011–6.

