

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2008  
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2008*

# Chirurgie après chimiothérapie première du cancer du sein non métastatique

C. MAZOUNI, J.-P. MENARD \*  
(Marseille)

## INTRODUCTION

Le principe de chimiothérapie première ou « néoadjuvante » est proposé dans les cas de tumeur du sein non métastatique. La prise en compte du cancer du sein comme une maladie systémique plus qu'une maladie locale justifie, pour certains, l'instauration d'un traitement par chimiothérapie première afin de contrôler les aspects précoces de la maladie systémique [1].

Ce protocole avait montré son intérêt afin de rendre une tumeur inopérable d'emblée accessible à la chirurgie, afin notamment de diminuer le taux de mastectomie par la réduction de la taille tumorale [2]. En revanche, l'avantage sur le taux de survie globale ou le taux de survie sans récurrence n'est pas démontré par rapport à la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante [1].

\* Service de Gynécologie Obstétrique - APHM - Hôpital de la Conception - 147 boulevard Baille - 13385 Marseille cedex 5

L'indication d'une chimiothérapie première a finalement évolué au fur et à mesure des années avec l'évolution des protocoles de chimiothérapie, l'identification de facteurs prédictifs de réponse, et l'intégration des nouvelles données de la recherche translationnelle.

L'objectif de notre présentation est de refaire le point sur les indications et résultats de chimiothérapie première, et l'aspect chirurgical qui en découle.

## INDICATIONS ET AVANTAGES D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PREMIÈRE

L'un des éléments majeurs est bien sûr l'absence de contre-indications à une chimiothérapie. Ces circonstances étant rares, on pourra ainsi citer le grand âge de la patiente ou de nombreuses comorbidités associées.

Les indications principales de chimiothérapie première concernent des tumeurs du sein non métastatiques, non inflammatoires, de taille supérieure à 3 cm, ou plus petite mais de position centrale, de stade IIA, IIB et IIIA pour lesquelles une chirurgie conservatrice d'emblée n'est pas envisageable [3].

L'avantage théorique d'une chimiothérapie première était de favoriser le « down-staging » tumoral et de permettre ainsi d'augmenter les chances d'un traitement chirurgical conservateur. Cependant, les taux de réponse complète histologique à la chimiothérapie première (pCR) étaient relativement faibles (5-30 %) avec les chimiothérapies classiques (FAC, FEC) et furent améliorés par l'apparition de nouvelles drogues dans l'arsenal thérapeutique.

La première étape qui a permis l'amélioration de la réponse histologique de la chimiothérapie fut l'utilisation des taxanes [4]. La prise en compte du statut HER2, et donc la mise en place d'un traitement complémentaire par trastuzumab, ont aussi considérablement amélioré les taux de réponse jusqu'à 60 % [5].

La vision actuellement de prise en charge en oncologie est l'optimisation de la chimiothérapie première par une thérapie individualisée. Par exemple, le développement d'un nomogramme regroupant les caractéristiques tumorales (histologie, grade, présence de récepteur aux œstrogènes) permet d'établir une probabilité de réponse tumorale selon le type de chimiothérapie délivrée [6].

Enfin, l'avènement de nouveaux outils d'étude génomique, protéomique ou de glycomique à haut débit permet d'envisager et de tester la sensibilité de la tumeur aux différents types de chimiothérapie.

- Les deux avantages principaux de la chimiothérapie première sont :
- l'intérêt de tester *in vivo* la chimiosensibilité de la tumeur (diminution de taille pendant la chimiothérapie),
  - le meilleur pronostic des patientes ayant une réponse à la chimiothérapie par rapport à celle présentant une maladie résiduelle.

## MODALITÉS DE LA CHIRURGIE

Deux techniques chirurgicales possibles après chimiothérapie première : le traitement radical par mastectomie ou le traitement conservateur du sein associé systématiquement au curage axillaire homolatéral. Il faut noter que dans un nombre non négligeable de cas, le traitement conservateur peut être rendu difficile du fait d'une fonte complète de la tumeur qui n'est plus palpable. On peut être amené de façon paradoxale à réaliser un repérage préopératoire de la cicatrice tumorale.

Le choix entre les deux techniques sera guidé par 1) la réponse tumorale à la chimiothérapie première (évaluation clinique, imagerie : échographie, mammographie et plus récemment l'IRM), 2) le nombre de foyers, 3) le rapport entre le volume tumoral restant et le sein, 4) le désir de la patiente qui doit être informée notamment d'une chirurgie en deux temps (traitement conservateur puis mastectomie).

Le choix entre traitement radical ou conservateur est souvent plus difficile dans ce contexte. Le développement d'outils (nomogramme) peut aider à la bonne sélection des patientes [7].

On insistera de plus sur l'importance de l'examen anatomopathologique et des limites pouvant faire pratiquer une reprise chirurgicale. Une récente méta-analyse du NCI a été conduite par Buchholz et al. à partir des principales études randomisées ayant évalué le type de traitement loco-régional après chimiothérapie première d'un cancer du sein [8]. Finalement, il en ressort que l'évaluation du reliquat tumoral par la double évaluation clinique et de l'examen anatomopathologique est primordiale dans la décision du type de traitement.

Il faut rappeler l'importance d'effectuer une sélection optimale des candidates car l'obtention de marges chirurgicales saines demeure la règle, afin d'assurer le succès de ces techniques de traitement

conservateur. La quête absolue d'un traitement conservateur ne doit néanmoins pas se faire aux dépens de la qualité du résultat cosmétique acceptable du point de vue du chirurgien ou de la patiente [9]. De même, la volonté d'un traitement conservateur ne doit pas se faire aux dépens de la sécurité carcinologique.

Le développement de la chimiothérapie première a permis de proposer plus fréquemment un traitement conservateur laissant en place une partie du sein, d'où le développement dans cette indication de l'oncoplastie conciliant les règles carcinologiques et les considérations plastiques.

Le développement et l'apprentissage des techniques d'oncoplastie par un plus grand nombre de chirurgiens a permis d'augmenter le nombre d'indications de traitement conservateur. Cependant, la définition du terme d'oncoplastie est loin d'être claire car définissant pour certains les principes de chirurgie plastique appliquée à la chirurgie carcinologique, mais constituant pour d'autres la base de la chirurgie mammaire [9]. Il peut s'agir en effet de l'adaptation de méthodes conventionnelles de reconstruction ou réduction mammaire [10].

Dans la littérature, plusieurs termes sont retrouvés pour faire référence à cette chirurgie : « oncoplastic breast surgery », « breast reconstruction », « breast conserving surgery » ou encore « reduction mammoplasty ». Finalement, on peut définir l'oncoplastie comme une technique combinant l'expérience de l'exérèse carcinologique avec celle de reconstruction en un temps résultant en l'émergence d'une tierce approche de reconstruction mammaire oncoplastique.

Diverses considérations concernant la taille limite pour indiquer ces techniques et les risques de récidives ont été étudiées par différentes équipes ; en fait, la possibilité d'une exérèse large apportée par ces techniques favorise des marges saines et donc, on retrouve des taux de récidive locale similaires aux techniques de traitement conservateur standard [11]. En conséquence, par les techniques d'oncoplastie, il est aussi décrit une diminution du nombre de reprise chirurgicale [12, 13].

Les procédures de reconstruction dans le cadre de traitement radical (mastectomie) sont souvent effectuées dans un second temps, à distance de la chimiothérapie ou radiothérapie adjuvante en raison des craintes des risques infectieux ou des mauvais résultats esthétiques.

L'impact potentiel d'une reconstruction immédiate sur le traitement adjuvant fut une question évaluée par Gouy et al. de l'équipe de sénologie de l'IGR en 2005 [14]. Leur étude portait sur une population de 261 patientes, T2-T4a-c, ayant subi une mastectomie après chimiothérapie première. Les patientes étaient individualisées en 3 groupes : groupe mastectomie sans reconstruction (n = 181), groupe mastectomie et reconstruction immédiate (n = 48), groupe mastectomie avec reconstruction mammaire différée (n = 32). Finalement, les auteurs ne retrouvaient aucune différence en termes de délai au début du traitement adjuvant dans le groupe des patientes avec reconstruction immédiate comparé au groupe mastectomie seule (p = 0,11), de même aucune différence notée entre la chirurgie et le début de la radiothérapie (p = 0,22). Un autre élément important étant l'absence de différence entre les 3 groupes, en termes de survie sans récurrence locale ou survie globale.

## QUELS SONT LES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE POSSIBILITÉ D'UN TRAITEMENT CONSERVATEUR ?

L'information initiale des patientes quant aux chances ou probabilités d'un traitement conservateur et la sélection des patientes candidates à ce type de traitement est possible de par la connaissance des facteurs de risque de bénéficier de cette chirurgie.

Ainsi sont retrouvés, associés à un taux élevé de traitements conservateurs : une taille tumorale  $\leq 40$  mm, un type histologique non lobulaire, une chimiothérapie de type doxorubicine plus cyclophosphamide suivie de docetaxel, une réponse clinique, une taille tumorale post-traitement  $\leq 20$  mm [15].

La prédiction de la taille résiduelle tumorale (moins de 3 cm) et la possibilité d'un traitement chirurgical conservateur ont été identifiés et combinés dans un système de score (nomogramme) obtenu en combinant différents facteurs de risques [7] (taille initiale, multicentricité, réceptivité aux œstrogènes, grade et type histologique, et nombre de cures de chimiothérapie).

Bien sûr, le volume initial du sein et le souhait de la patiente sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

## PLACE DU GANGLION SENTINELLE DANS LE CONTEXTE DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ?

Si la technique du ganglion sentinelle (GS) a pratiquement remplacé le curage axillaire pour la stadification ganglionnaire des cancers du sein au stade précoce, le curage axillaire reste actuellement la référence pour les tumeurs de gros volume pouvant faire l'objet d'une chimiothérapie première [16, 17].

La question importante dans le cadre de tumeur prise en charge par chimiothérapie première est de savoir si, de manière générale dans le contexte de tumeurs avancées, la technique du GS est fiable.

L'analyse de la littérature montre que dans cette indication, la technique du GS est faisable puisque la taille tumorale ne majore pas le nombre de faux négatifs [18-21]. Ainsi, pour les tumeurs de taille supérieure à 30 mm, le taux d'identification du ganglion sentinelle est élevé (97 %) et le taux de faux négatifs varie de 3 % à 13 % [18-21]. Il faut aussi souligner l'intérêt d'une palpation soigneuse du creux axillaire « ouvert » en per-opératoire afin d'identifier d'éventuels ganglions non sentinelles suspects [18]. Pour d'autres auteurs [22], une tumeur de taille supérieure à 25 mm serait associée à un taux de faux négatifs (4,9 %) plus faible que celui rapporté pour les tumeurs plus petites (9,3 %). Il est toutefois important de noter qu'outre la taille tumorale, d'autres caractéristiques de la tumeur sont à prendre en compte. Par exemple, le caractère multifocal de la tumeur peut contribuer à l'augmentation du taux de faux négatifs [19].

Aussi, actuellement, la controverse n'est pas sur la faisabilité du GS pour les tumeurs de gros volume mais sur la chronologie du GS par rapport à la chimiothérapie première. Les avantages et inconvénients de chacune des deux approches ont été présentés dans l'étude de Newman et al. [23] (Tableau I).

La réalisation du GS avant chimiothérapie première semble être une technique faisable et fiable, mais les études sont effectuées sur de petites séries [24-29]. Le principal avantage est de disposer du statut ganglionnaire initial avant la chimiothérapie. Ainsi, sa connaissance permettrait de programmer la prise en charge thérapeutique en fonction de l'existence d'une atteinte ganglionnaire, et notamment d'épargner un curage axillaire aux patientes indemnes d'envahissement ganglionnaire. Le principal inconvénient de cette procédure est de méconnaître la stérilisation ganglionnaire produite par la chimiothérapie néoadjuvante. En effet, le taux de stérilisation des ganglions dont le

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la stadification ganglionnaire par GS réalisée avant ou après chimiothérapie (d'après Newman et al. [33]).

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
GS avant chimiothérapie	Information pronostique préthérapeutique	Méconnaît la stérilisation ganglionnaire par la chimiothérapie
	Éviter le CA en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire initial	Impose 2 interventions chirurgicales
	Technique faisable et fiable	Retarde le début de la chimiothérapie
	Planifier la prise en charge thérapeutique	
GS après chimiothérapie	Prise en compte de la stérilisation ganglionnaire par la chimiothérapie	Interrogation de l'induction de changement du drainage lymphatique
	Ne retarde pas le début de la chimiothérapie	Faisabilité technique diminuée
	Évite le curage axillaire aux patientes sans envahissement ganglionnaire initial ou après chimiothérapie	Doute sur la fiabilité
	Une seule intervention chirurgicale regroupant le traitement du sein et la stadification axillaire	Statut ganglionnaire initial méconnu

caractère métastatique est documenté par un examen cytologique est de l'ordre de 20 % [30-32]. Enfin, pour certains, cette procédure retarderait l'initiation de la chimiothérapie en dédoublant le temps chirurgical bien qu'ait été montrée la possibilité de réaliser la procédure du GS sous anesthésie locale.

Au contraire, les partisans du GS après chimiothérapie mettent en exergue, outre la réalisation de la stadification ganglionnaire dans le même temps opératoire que la chirurgie locale du sein, la prise en compte de la stérilisation ganglionnaire engendrée par la chimiothérapie. Ainsi les patientes dont le creux axillaire est stérilisé pourraient bénéficier, au même titre que celles N0 initialement, de l'abstention d'un curage axillaire.

Mais le doute existe concernant la fiabilité de la procédure du GS après chimiothérapie. En effet, une méta-analyse récente cumulant les résultats de 21 études [33] (1273 patients) rapporte un taux d'identification du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante de 90 % (IC 88 % - 91 %) et un taux de faux négatifs de 12 % (IC 10 % - 15 %). Dans ces conditions, le taux de faux négatifs semble relativement élevé. Ainsi le ganglion sentinelle ne reflèterait plus le statut ganglionnaire de



l'aisselle dans une proportion non négligeable de cas. Rappelons en effet que la chimiothérapie a une action différentielle sur les adénopathies métastatiques produisant des séquelles lymphatiques à type de fibrose, d'amas mucineux, d'agrégats d'histiocytes objectivables à l'examen histologique expliquant vraisemblablement la discordance observée entre le ganglion sentinelle et le reste des ganglions de l'aisselle [34]. Ce phénomène expliquerait aussi la diminution du nombre de ganglions prélevés lors du curage axillaire réalisé après la chimiothérapie [35] ou la diminution du taux de détection du ganglion sentinelle observée par certains auteurs [36].

Au total, le curage axillaire reste la référence pour les tumeurs de gros volume après chimiothérapie première. Par la précision dans l'identification métastatique que permet la procédure du GS par rapport à l'histologie standard, ce procédé semble incontournable pour l'évaluation du statut ganglionnaire axillaire des tumeurs bénéficiant d'une chimiothérapie première. Mais à l'heure actuelle, la chronologie optimale du GS par rapport à la chimiothérapie n'est pas très discutée.

## CONCLUSION

La chimiothérapie première a permis de rendre opérable des tumeurs initialement inopérables, et a permis d'augmenter le taux de traitements conservateurs.

L'approche oncoplastique sera un élément intégral du traitement chirurgical et de la prise en charge du cancer du sein dans un futur proche. L'apprentissage de l'oncoplastie mammaire est multidisciplinaire, puisqu'il combine à la fois une approche oncologique et esthétique/réparatrice du sein.

La place du ganglion sentinelle, bien qu'encore discutée dans le cadre d'une chimiothérapie première, semble prometteuse.

*Résumé*

*La chimiothérapie première représente une alternative intéressante dans le cadre de tumeurs localement avancées afin d'augmenter les chances d'un traitement mammaire conservateur. Cette approche est encore plus intéressante avec le développement actuel des techniques de génomique et de protéomique, qui permettent d'envisager dans un futur proche une thérapie ciblée. Le choix de la modalité chirurgicale entre mastectomie ou traitement conservateur sera guidé par des paramètres cliniques (fonte tumorale, nombre de lésions...) et radiologiques. Une sélection optimale des patientes et du type de chimiothérapie adaptée aux paramètres tumoraux (HER2...) intervient dans l'augmentation des possibilités de traitement conservateur. Par ailleurs, les possibilités de la chirurgie oncoplastique vont permettre d'élargir les indications de traitement conservateur dans le cadre de tumeurs de grand diamètre. L'application de la technique du ganglion sentinelle semble se développer dans le cadre de tumeurs localement avancées traitées par une chimiothérapie première. La réalisation de cette procédure avant ou après chimiothérapie demeure, quant à elle, controversée, mais les résultats dans ces 2 situations sont bons.*

*Au total, la prise en charge chirurgicale dans le cadre d'une chimiothérapie première semble bénéficier des évolutions récentes de la recherche translationnelle, de la chimiothérapie et de l'oncoplastie.*

*Mots clés : chimiothérapie première, cancer du sein, ganglion sentinelle, oncoplastie*

## Bibliographie

- [1] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005 Feb 2;97(3):188-94.
- [2] Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 Aug;16(8):2672-85.
- [3] Mouret-Reynier MA, Abrial C, Leheurteur M et al. [Indications, contra-indications, expected results and choice of neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer]. *Bull Cancer* 2006 Nov 1;93(11):1121-9.
- [4] Mazouni C, Kau SW, Frye D et al. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18(5):874-80.
- [5] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jun 1;23(16):3676-85.
- [6] Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8331-9.
- [7] 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* 2008;26(5):791-7.
- [8] Garrido I, Gangloff D, Trocard P, Wagner A, Rafii A, Chopin N, Ferron G. Les bonnes indications de l'oncoplastie. *Oncologie* 2006;8(8):714-23.
- [9] Rainsbury RM. Surgery insight: Oncoplastic breast-conserving reconstruction—indications, benefits, choices and outcomes. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(11):657-64.
- [10] Clough KB, Lewis JS, Couturaud B et al. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003;237(1):26-34.
- [11] Kaur N, Petit JY, Rietjens M et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(7):539-45.
- [12] Giacalone PL, Roger P, Dubon O et al. Lumpectomy versus oncoplastic surgery for breast-conserving therapy of cancer. A prospective study about 99 patients. *Ann Chir* 2006;131(4):256-61.
- [13] Gouy S, Rouzier R, Missana MC et al. Immediate reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: effect on adjuvant treatment starting and survival. *Ann Surg Oncol* 12(2):161-6.
- [14] Loibl S, von Minckwitz G, Raab G et al. Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPAR DUO trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(11):1434-42.
- [15] Rouzier R, Pusztai L, Garbay JR et al. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 2006;107(7):1459-66.
- [16] Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Eng J Med* 2003;349:546-553.
- [17] 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* 2006;7: 983-990.
- [18] 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* 2005;23:7703-7720.
- [19] Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M et al. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:621-626.
- [20] Schule J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L. Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. *Br J Surg* 2007;94:948-951.
- [21] Bedrosian I, Reynolds C, Mick R et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer*

2000;88:2540-2545.

[22] Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management large ( $>$  or = 5cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:688-692.

[23] Newman EA, Sabel MS, Nees AV et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2946-52.

[24] 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* 2006;13:483-490.

[25] Van Rijk MC, Nieweg OE, Rutgers EJT et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy spares breast cancer patients axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2006;13:475-479.

[26] 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* 2005;190(4):517-20.

[27] Ollila DW, Neuman HB, Sartor C, Carey LA, Klauber-Demore N. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy prior to neoadjuvant chemotherapy in patients with large breast cancers. *Am J Surg* 2005;190:371-375.

[28] Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J* 2003;9:282-287.

[29] Sabel S, Schott AF, Kleer CG et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003;186:102-105.

[30] Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999;230:72-78.

[31] Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:9304-9311.

[32] 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* 2002;20:1304-1310.

[33] Newman LA, Pernick NL, Adsay V et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol* 2003;10:734-739.

[34] 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* 2006;93:539-546.

[35] Newman H, Carey LA, Ollila DW et al. Axillary lymph node count is lower after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2006;191:827-829.

[36] 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* 2007;102:283-288.