

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Αξιολόγηση λεμφαδένα φρουρού και μεταστατικής νόσου στο καρκίνωμα του μαστού

ΣΚΟΠΟΣ Τα τελευταία χρόνια, η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού αποτελεί μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στη Χειρουργική Ογκολογία. Σκοπός της εργασίας ήταν η διερεύνηση της δυνατότητας προσδιορισμού της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, με βάση την παρουσία ή μη μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Το υλικό της μελέτης αφορούσε σε 204 ασθενείς με καρκίνο μαστού, στους οποίους έγινε διεγχειρητική αξιολόγηση του λεμφαδένα φρουρού. Σε 108 περιπτώσεις ακολούθησε λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοιχης μασχάλης. Τα ευρήματα της ταχείας βιοψίας συσχετίστηκαν αφενός με την τελική ιστολογική διάγνωση του λεμφαδένα φρουρού και αφετέρου με τα ιστολογικά ευρήματα των μασχαλιαίων λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η τελική ιστολογική διάγνωση έδειξε ότι στο 46% (93/204) των περιπτώσεων ο λεμφαδένας φρουρός ήταν θετικός και στο 54% (111/204) αρνητικός για κακοήθεια. Η ταχεία βιοψία ήταν ψευδώς αρνητική στο 8% (10/121) των περιπτώσεων. Λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης έγινε σε 89 περιπτώσεις με θετικό και σε 19 περιπτώσεις με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό και η ιστολογική εξέταση απέδειξε την παρουσία μεταστατικής νόσου, σε έναν ή περισσότερους λεμφαδένες, σε 53 (60%) και 4 (21%) περιπτώσεις, αντίστοιχα. Στο 40% (36/89) των περιπτώσεων ο λεμφαδένας φρουρός ήταν ο μόνος προσβεβλημένος λεμφαδένας. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, στον καρκίνο του μαστού, ο θετικός για κακοήθεια λεμφαδένας φρουρός υποδηλώνει την πιθανότητα μεταστατικής προσβολής ενός ή περισσότερων μασχαλιαίων λεμφαδένων. Σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό μπορεί να είναι ο μόνος διηθημένος λεμφαδένας, ενώ η απουσία μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό δεν αποκλείει την ύπαρξη μεταστάσεων στους λεμφαδένες της σύστοιχης μασχάλης.

Η κατάσταση των λεμφαδένων της μασχάλης αποτελεί το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.¹ Τα τελευταία χρόνια, ως δείκτης της προσβολής ή μη των μασχαλιαίων λεμφαδένων χρησιμοποιείται η διεγχειρητική εκτίμηση του λεμφαδένα φρουρού, μέθοδος που θεωρείται ίσως μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στη Χειρουργική Ογκολογία, δεδομένου ότι βοηθάει το χειρουργό στον καθορισμό του χειρουργικού πλάνου και ελαττώνει τη νοσηρότητα μιας εκτεταμένης επέμβασης.^{2,3}

Η θεωρία του λεμφαδένα φρουρού βασίζεται στην παραδοχή ότι ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται τη λεμφαγγειακή παροχέτευση ενός όγκου αποτελεί και τον πρώτο σταθμό λεμφογενούς διασποράς της νόσου, ότι

δεν συμβαίνουν «ασυνεχείς» λεμφαδενικές μεταστάσεις (skip metastases) και ότι η απουσία μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό συνεπάγεται και την απουσία μεταστάσεων σε όλο το λεμφικό δίκτυο της περιοχής.⁴ Έτσι, η έννοια του λεμφαδένα φρουρού στηρίζεται σε δύο βασικές αρχές: (α) την ύπαρξη ενός συγκεκριμένου και προκαθορισμένου τρόπου λεμφικής παροχέτευσης στους επιχώριους λεμφαδένες και (β) τη λειτουργία του πρώτου λεμφαδένα ως αποτελεσματικού φίλτρου για τα νεοπλασματικά κύτταρα.²

Στον καρκίνο του μαστού, σύμφωνα με την τρέχουσα θεωρία, η απουσία μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό υποδηλώνει και τη μη προσβολή των υπόλοιπων λεμφαδένων της σύστοιχης μασχάλης, επομένως ο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(4):481-486
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(4):481-486

**Β. Τζελέπη,
Μ. Γκέρμπεση,
Π. Αρुकάτος,
Α. Λιάβα,
Χ.Δ. Σκόπα**

*Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής,
Ιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Πατρών, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο, Πάτρα*

Sentinel lymph node status and
metastatic disease in breast
carcinoma

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Καρκίνωμα μαστού
Λεμφαδένας φρουρός
Μικρομεταστάσεις

Υποβλήθηκε 7.9.2006

Εγκρίθηκε 22.5.2007

λεμφαδενικός καθαρισμός είναι περιττός και ως εκ τούτου αποφεύγεται η νοσηρότητα που προκύπτει από μια τέτοια επέμβαση, όπως άλγος, παραισθησίες, επιμόλυνση του τραύματος, μείωση της κινητικότητας του ώμου και λεμφοίδημα.⁵

Σε διάφορες σειρές, η προβλεπτική αξία της κατάστασης του λεμφαδένα φρουρού σε σύγκριση με αυτή των υπόλοιπων λεμφαδένων της σύστοιχης μασχάλης ανέρχεται σε 95–100%, ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, δηλαδή αρνητικός για κακοήθεια λεμφαδένας φρουρός στις περιπτώσεις όπου υπάρχει μεταστατική νόσος σε λεμφαδένες της μασχάλης, κυμαίνονται από 0–15%.^{6–9}

Σε ασθενείς με πολυεστιακή νόσο η μέθοδος φαίνεται να είναι λιγότερο ακριβής, δεδομένου ότι είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η οδός λεμφικής παροχέτευσης κάθε νεοπλασματικής εστίας ξεχωριστά,¹⁰ αν και πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της ταχείας βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού, σε πολυεστιακή νόσο, είναι παρόμοιο με εκείνο των περιπτώσεων με μονήρη όγκο.¹¹ Άλλες περιπτώσεις όπου η διεγχειρητική δειγματοληψία του λεμφαδένα φρουρού δεν προσφέρει σημαντικές πληροφορίες είναι σε ασθενείς με φλεγμονώδες καρκίνωμα, σε μεγάλο μεγέθους όγκους, σε προηγηθείσα χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία, καθώς και σε ασθενείς με ύποπτους κλινικά μασχαλιαίους λεμφαδένες.^{9,12}

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η διερεύνηση του κατά πόσον η παρουσία ή η απουσία μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, μπορεί να προσδιορίσει με ακρίβεια την κατάσταση των υπόλοιπων λεμφαδένων της μασχάλης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της μελέτης μας αφορούσε σε 204 περιπτώσεις διεγχειρητικής αξιολόγησης του λεμφαδένα φρουρού, που έγινε κατά το χρονικό διάστημα 2000–2005, και ελήφθη από ισάριθμους ασθενείς (201 γυναίκες και 3 άνδρες) με καρκίνο του μαστού και αρνητικούς κλινικά μασχαλιαίους λεμφαδένες. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 29–83 έτη (μέση ηλικία 58 έτη). Από την παρούσα μελέτη αποκλείστηκαν οι περιπτώσεις πολυεστιακής νόσου.

Η αξιολόγηση των λεμφαδένων κατά την ταχεία βιοψία γινόταν σε ιστολογικές τομές πρόσφατου ιστού, καθώς και σε κυτταρολογικό επίχρισμα από εντύπωμα που λαμβανόταν από την επιφάνεια διατομής του μη μονιμοποιημένου λεμφαδένα. Αμφότερα τα δείγματα βάφονταν με ηωσίνη-αιματοξυλίνη.

Σε 108 περιπτώσεις (89 με θετικό, κατά την τελική ιστολογική διάγνωση, για μεταστατική νόσο λεμφαδένα φρουρού και 19 με αρνητικό), ακολούθησε λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοι-

χης μασχάλης, είτε κατά τη διάρκεια του χειρουργείου είτε σε δεύτερο χρόνο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά των πρωτοπαθών όγκων αναγράφονται στον πίνακα 1. Τα αποτελέσματα της ταχείας βιοψίας έδειξαν ότι στο 41% (83/204) των περιπτώσεων ο λεμφαδένας φρουρός ήταν θετικός και στο 59% (121/204) αρνητικός για κακοήθεια, ενώ η τελική ιστολογική διάγνωση απέδειξε την παρουσία μεταστατικής νόσου σε όλους τους θετικούς και σε 10 από τους 121 (8%) αρνητικούς για κακοήθεια λεμφαδένες. Σε όλες τις περιπτώσεις της τελευταίας ομάδας, εκτός από μία, το μέγεθος της μεταστατικής εστίας ήταν <2 mm (πίν. 2).

Πίνακας 1. Κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά 204 πρωτοπαθών καρκινωμάτων του μαστού.

| Χαρακτηριστικά | Αριθμός περιπτώσεων (%) |
|------------------------------------|-------------------------|
| <i>Ηλικία</i> | |
| Μέση ηλικία 58 (29–83 έτη) | |
| <i>Φύλο</i> | |
| Γυναίκες | 202 |
| Άνδρες | 3 |
| <i>Ιστολογικός τύπος</i> | |
| <i>In situ</i> πορογενές καρκίνωμα | 2 (1%) |
| <i>Διθητικό καρκίνωμα</i> | |
| Πορογενές | 175 (86%) |
| Λοβιακό | 10 (5%) |
| Βλεννώδες | 5 (2,4%) |
| Θηλώδες | 3 (1,5%) |
| Πορογενές/λοβιακό | 3 (1,5%) |
| Σωληνώδες | 1 (0,5%) |
| Μυελοειδές | 1 (0,5%) |
| Φυλλοειδής όγκος | 4 (2%) |
| <i>Μέγεθος όγκου</i> | |
| T1 | 78 (38%) |
| T2 | 89 (44%) |
| T3 | 31 (15%) |
| T4 | 4 (2%) |
| <i>Βαθμός κακοήθειας όγκου</i> | |
| Grade I | 10 (5%) |
| Grade II | 118 (58%) |
| Grade III | 50 (24,5%) |

Η ιστολογική εξέταση των λεμφαδένων της σύστοιχης μασχάλης, στις περιπτώσεις όπου έγινε λεμφαδενικός καθαρισμός, ανέδειξε την παρουσία μετάστασης, σε έναν ή περισσότερους λεμφαδένας, σε 53 από τις 89 (60%) περιπτώσεις με θετικό και σε 4 από τις 19 (21%) με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένας. Στο 40% των περιπτώσεων (36/89), η μόνη θέση μετάστασης ήταν ο λεμφαδένας φρουρός (πίν. 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υπόθεση του λεμφαδένα φρουρού περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1977¹³ στο καρκίνωμα του πέους και αργότερα μελετήθηκε σε ασθενείς με μελάνωμα. (Στον καρκίνο του μαστού, η διεγχειρητική βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (ταχεία βιοψία) έχει αρχίσει να εφαρμόζεται ευρέως ανά τον κόσμο και, τελευταία, μεγάλα κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών έχουν καταργήσει το λεμφαδενικό καθαρισμό όταν ο λεμφαδένας φρουρός είναι αρνητικός για μεταστατική νόσο.^{15,16}

Στην παρούσα μελέτη, 60% των ασθενών με θετικό λεμφαδένα φρουρό είχε, επίσης, μεταστατική νόσο σε έναν ή περισσότερους λεμφαδένας της σύστοιχης μασχάλης, ενώ στο 40% των περιπτώσεων ο λεμφαδένας φρουρός ήταν ο μόνος προσβεβλημένος λεμφαδένας. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι 48,3% (35–62%) των ασθενών με θετικό λεμφαδένα φρουρό έχουν μεταστατική νόσο και στους υπόλοιπους λεμφαδένας της μασχάλης,¹⁵ ενώ στις

μισές περίπου περιπτώσεις μπορεί να είναι ο μοναδικός διηθημένος λεμφαδένας.¹⁷

Ο σημαντικότερος ίσως ρόλος της ταχείας βιοψίας είναι ότι μπορεί να προσδιορίσει την παρουσία μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα στο χειρουργό να προβεί σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ωστόσο, ενώ ορισμένα κέντρα αποφεύγουν να χρησιμοποιούν την ταχεία βιοψία λόγω του υψηλού ποσοστού ψευδώς αρνητικών απαντήσεων ή της απώλειας του ιστού, σε περίπτωση μικρών δειγμάτων,^{12,18} άλλοι υποστηρίζουν ότι η διαγνωστική «συγκομιδή» αυξάνει με τη λήψη πολλαπλών ιστολογικών τομών ή και τη χρήση ανοσοϊστοχημείας.¹⁹ Στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στην ταχεία βιοψία ήταν 10%. Παρόμοια ποσοστά (8–9%) αναφέρονται και στη βιβλιογραφία.^{14,15} Ωστόσο, είναι ενδιαφέρον ότι 25% των ασθενών με θετικούς λεμφαδένας δεν εμφανίζουν μεταστατική νόσο στο δείγμα της ταχείας βιοψίας, γεγονός που αποδίδεται στους περιορισμούς της μεθόδου και στη δυσχέρεια ανίχνευσης των μικρομεταστάσεων στο συγκεκριμένο υλικό. Σε όλες, εκτός από μία, τις ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις της παρούσας μελέτης, το μέγεθος της μετάστασης ήταν <2 mm.

Η εφαρμογή ανοσοϊστοχημικής μεθόδου στην εκτίμηση της μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό, με τη χρήση αντισωμάτων εναντίον διαφόρων κερατινών, έχει αυξήσει το ποσοστό των θετικών λεμφαδένων κατά 9–14%.²⁰ Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι μεταξύ των ασθενών με μεταστατική νόσο στο λεμφαδένα φρουρό, η οποία ανιχνεύτηκε ανοσοϊστοχημικά, 20% είχαν τουλάχιστον ένα διηθημένο λεμφαδένα από τους υπόλοιπους της σύστοιχης μασχάλης.²¹

Θα πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση των μεταστάσεων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης δεν ενδείκνυται, δεδομένου ότι είναι χρονοβόρα (η όλη διαδικασία διαρκεί 50 min περίπου) και απαιτεί την εμπλοκή αρκετών ατόμων (ιατρών και παρασκευαστών), παράμετροι που είναι απαγορευτικές για τα περισσότερα παθολογοανατομικά εργαστήρια.²² Επιπλέον, υπό το άγχος της διάγνωσης μιας ταχείας βιοψίας, παράμετροι όπως η χρώση διερχόμενων επιθηλιακών, μη νεοπλασματικών ωστόσο, κυττάρων ή κατακερματισμένων επιθηλιακών κυττάρων ή η μη ειδική ανοσοχρώση αυτόχθονων κυττάρων (ιστιοκύτταρα, ινοβλάστες), είναι πολύ εύκολο να παρερμηνευτούν ως μετάσταση.^{5,9,23} Όσον αφορά στη λήψη πολλαπλών τομών, πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η εξέταση πολλαπλών επιπέδων δεν φαίνεται να προσθέτει ιδιαίτερα σημαντικές πληροφορίες, πέρα από αυτές που δίνει η εκτίμηση του αρχικού επιπέδου.²³

Πίνακας 2. Αποτελέσματα ταχείας βιοψίας λεμφαδένα φρουρού και τελική ιστολογική διάγνωση.

| Ταχεία βιοψία | Τελική ιστολογική διάγνωση | |
|------------------|----------------------------|----------|
| | Θετική | Αρνητική |
| Θετική (n=83) | 83 | – |
| Αρνητική (n=121) | 10 | 111 |
| Σύνολο 204 | 93 | 111 |

Πίνακας 3. Κατάσταση λεμφαδένα φρουρού και αντίστοιχων λεμφαδένων μασχάλης.

| Λεμφαδένας φρουρός | Λεμφαδένας μασχάλης | |
|--------------------|---------------------|----------|
| | (+) | (–) |
| Θετικός (n=89) | 53 (60%) | 36 (40%) |
| Αρνητικός (n=19) | 4 (21%) | 15 (79%) |
| Σύνολο 108 | 57 | 51 |

Η πιθανότητα εμφάνισης μετάστασης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το μέγεθος και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, το μέγεθος της μετάστασης στο λεμφαδένα φρουρό, τον αριθμό των λεμφαδένων φρουρών που είναι προσβεβλημένοι, την παρουσία εξωκαψικής επέκτασης του νεοπλάσματος στο λεμφαδένα φρουρό και τη λεμφαγγειακή διήθηση στον πρωτοπαθή όγκο.^{1,15,21,26,27} Από τις 19 ασθενείς με αρνητικό για κακοήθεια το λεμφαδένα φρουρό στην τελική ιστολογική διάγνωση, οι 4 παρουσίασαν μετάσταση σε κάποιον από τους υπόλοιπους λεμφαδένες της μασχάλης. Αν και οι μικρομεταστάσεις στους λεμφαδένες της μασχάλης είναι συχνότερες σε περιπτώσεις ψευδώς αρνητικών λεμφαδένων φρουρών,²⁴ στην παρούσα μελέτη μόνο σε μία περίπτωση η μεταστατική εστία ήταν <2 mm, ενώ οι άλλες 3 αφορούσαν σε μακρομεταστάσεις. Η παρουσία μεταστάσεων στους λεμφαδένες της μασχάλης στις περιπτώσεις με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό μπορεί να οφείλεται είτε στην παρουσία μικρομετάστασης στο λεμφαδένα φρουρό είτε στο ότι ο αληθής λεμφαδένας φρουρός είναι πλήρως κατειλημμένος από νεόπλασμα, με αποτέλεσμα η λέμφος, και άρα και η χρωστική, να οδηγούνται σε άλλο λεμφαδένα (ψευδής λεμφαδένας φρουρός).^{21,25}

Η κλινική σημασία των μικρομεταστάσεων (ομάδες νεοπλασματικών κυττάρων <2 mm ή και μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων) δεν είναι απόλυτα σαφής. Διάφορες μελέτες εισηγούνται ότι ασθενείς με μικρομεταστάσεις έχουν κακή πρόγνωση (η παρουσία τους έχει ενοχοποιηθεί για τις υποτροπές που παρατηρούνται σε ασθενείς με αρνητικούς για κακοήθεια μασχαλιαίους λεμφαδένες), ενώ η παρουσία μικρομεταστάσεων στο λεμφαδένα φρουρό αυξάνει την πιθανότητα μεταστατικής νόσου και στους υπόλοιπους λεμφαδένες της μασχάλης σε ποσοστό έως και 20%, που συνήθως αφορούν, επίσης, σε μικρομεταστάσεις.^{21,28-31}

Ωστόσο, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η παρουσία μικρομεταστάσεων στο λεμφαδένα φρουρό δεν επηρεάζει την έκβαση της νόσου.^{6,32-35} Λόγω των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων και μέχρι να ολοκληρωθούν οι διάφορες πολυκεντρικές μελέτες πάνω στην αξιολόγηση της κλινικής σημασίας των μικρομεταστάσεων ή της παρουσίας

μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων στο λεμφαδένα φρουρό, η American Society of Clinical Oncology προτείνει στους ασθενείς με μικρομεταστάσεις (>0,2 ≤2 mm) στο λεμφαδένα φρουρό, ανεξάρτητα από τη μέθοδο ανεύρεσής τους, ο λεμφαδενικός καθαρισμός να εξακολουθεί να αποτελεί επέμβαση ρουτίνας.¹⁵

Η βιολογία των μικρομεταστάσεων είναι ένα ενδιαφέρον και πολύπλοκο θέμα. Η ανεύρεση μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων δεν σημαίνει ότι αυτά τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να επιβιώνουν και να δημιουργούν μια νέα νεοπλασματική εστία σε άλλες θέσεις. Αποσπώμενα μηχανικά, κατά τη διάρκεια μιας προηγηθείσας βιοψίας είτε με βελόνα Tru-cut είτε με λεπτή βελόνα (FNA), μπορεί να αφορούν σε «διερχόμενα» και χωρίς κλινική σημασία κύτταρα, προορισμένα να πεθάνουν.³⁶⁻³⁹ Εξάλλου, η παρουσία μικρών ομάδων ή μεμονωμένων κυττάρων στο λεμφαδένα φρουρό μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της χαρτογράφησης της λεμφικής παροχέτευσης. Υποβοηθούμενα από τις μαλάξεις του χειρουργού για την καλύτερη διάχυση της χρωστικής ή του ραδιοφαρμάκου (ή ακόμη και κατά την ψηλάφηση του όγκου), μικροέμβολα καρκινικών κυττάρων μπορεί να μεταφερθούν πολύ γρήγορα από το μαστό στους λεμφαδένες και αυτό μπορεί να είναι ένα σύνηθες φαινόμενο, τόσο στα διηθητικά όσο και σε *in situ* καρκινώματα.³⁷ Από την άλλη πλευρά, βέβαια, η ανεύρεση μιας μικρής αποικίας (≈1 mm) κυττάρων προσδιορίζει την ικανότητά τους να αναπτύσσονται στο ανοσολογικά εχθρικό περιβάλλον του λεμφαδένα, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα ανεύρεσης μεταστατικών εστιών σε απομακρυσμένες θέσεις, όπως το ήπαρ και τα οστά.³⁶

Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι στον καρκίνο του μαστού ο θετικός για κακοήθεια λεμφαδένας φρουρός υποδηλώνει την πιθανότητα μεταστατικής προσβολής ενός ή περισσότερων μασχαλιαίων λεμφαδένων, ενώ σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό μπορεί να είναι ο μόνος διηθημένος λεμφαδένας. Η απουσία μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό δεν αποκλείει την ύπαρξη μεταστάσεων στους υπόλοιπους λεμφαδένες της σύστοιχης μασχάλης. Τέλος, τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της ταχείας βιοψίας στο λεμφαδένα φρουρό συνήθως σχετίζονται με την παρουσία μικρομεταστάσεων.

ABSTRACT

Sentinel lymph node status and metastatic disease in breast carcinoma

V. TZELEPI, M. GERMBESI, P. AROUKATOS, A. LIAVA, C.D. SCOPA

*Department of Pathology, University of Patras, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University Hospital, Patras, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(4):481–486*

OBJECTIVE In recent years the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes has greatly changed the surgical management of patients with tumors. The purpose of the study was to evaluate whether the status of the sentinel lymph node accurately predicts the involvement of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. **METHOD** Intraoperative biopsy of sentinel lymph node was performed on 204 patients with primary breast cancer. Axillary lymph node dissection was performed in 108 patients. The frozen section findings were compared with those of the final histologic diagnoses of the sentinel lymph nodes and the axillary lymph nodes. **RESULTS** The sentinel lymph node was positive for metastatic disease in 46% (93/204) and negative in 54% (111/204) of the cases. Frozen section diagnosis was false negative in 8% (10/121) of the cases. In 89 cases with positive and 19 cases with negative sentinel lymph node, an axillary lymph node dissection followed and metastatic disease was found in 53 (60%) and 4 (21%) cases, respectively. Metastases were located in one or more of the axillary nodes. In 40% (36/89) of the cases the sentinel lymph node was the only node involved. **CONCLUSIONS** The results of this study show that in breast cancer a positive sentinel lymph node predicts the possibility of the involvement of one or more axillary nodes, while quite frequently it is the sole site of metastasis. However, an uninvolved sentinel lymph node does not guarantee complete absence of metastatic disease in the rest of the axillary lymph nodes.

Key words: Breast carcinoma, Micrometastases, Sentinel lymph node

Βιβλιογραφία

1. FITZGIBBONS PL, PAGE DL, WEAVER D, THOR AD, ALLRED DC, CLARK GM ET AL. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124:966–978
2. TANIS PJ, NIEWEG OE, VALDES OLMOS RA, RUTGERS EJ, KROON BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001, 3:109–112
3. SCHRENK P, RIEGER R, SHAMIYEH A, WAYAND W. Morbidity following sentinel node biopsy versus axillary lymph node dissection for breast cancer. *Cancer* 2000, 88:608–614
4. KOLLIAS J, GILL PG, CHATTERTON BE, HALL VE, BOCHNER MA, COVENTRY BJ ET AL. Reliability of sentinel status in predicting axillary node involvement in breast cancer. *Med J Aust* 1999, 171:461–465
5. SCHWARTZ GF, GIULIANO AE, VERONESI U, AND THE CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE. Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002, 94:2542–2551
6. HSUEH EC, TURNER RP, GLASS EC, BRENNER RJ, BRENNAN MB, GIULIANO AE. Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999, 189:207–213
7. O'HEA BJ, HILL ADK, EL-SHIRBINY AM, YEH SD, ROSEN PP, COIT DG ET AL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998, 186:423–427
8. KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T, MOFFAT F, KLIMBERG VS, SHRIVER C ET AL. The sentinel node in breast cancer: A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998, 339:941–946
9. BLEIWEISS IJ. Sentinel lymph nodes in breast cancer after 1100 years: Rethinking basic principles. *Lancet Oncol* 2006, 7:686–692
11. CHETTY U. Axillary node sample to evaluate the axilla. *World J Surg* 2001, 25:773–779
12. GOYAL A, NEWCOMBE RG, MANSEL RE. Sentinel node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004, 30:475–479
13. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V, VIALE G, ZURRIDA S, BEDONI M ET AL. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph node. *Lancet* 1997, 349:1864–1867
14. CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977, 39:456–466
15. MORTON DL, WEN DR, WONG JH, ECONOMOU JS, CAGLE LA, STORM FK ET AL. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992, 127:392–399
16. LYMAN GH, GIULIANO AE, SOMERFIELD MR, BENSON AB, BODURKA DC, BURSTEIN HJ 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

17. EDGE SB, NILAND JC, BOOKMAN AM, THERIAU RL, OTTESEN R, LEPISTO E ET AL. Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1514–1521
 18. CHANGSRI C, PRAKASH S, SANDWEISS L, BOSE S. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J* 2004, 10:392–397
 19. McINTOSH SA, PURUSHOTHAM AD. Review. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998, 85:1347–1356
 20. VERONESI U, ZURRIDA S, MAZZAROL G, VIALE G. Extensive frozen section examination of axillary sentinel lymph nodes to determine selective axillary dissection. *World J Surg* 2002, 25:806–808
 21. TURNER RR, GIULIANO AE, HOON DSB, GLASS EC, KRASNE DL. Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001, 25:798–805
 22. TURNER RR, CHU KU, QI K, BOTNICK LE, HANSEN NM, GLASS EC ET AL. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000, 89:574–581
 23. VIALE G, SONZOGNI A, PRUNERI G, MAFFINI F, MASULLO M, DELL'ORTO P ET AL. Histopathologic examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *J Surg Oncol* 2004, 85:123–128
 24. FALCONIERI G, PIZZOLITTO S, GENTILE G. Comprehensive examination of sentinel lymph node in breast cancer: A solution without a problem? *Int J Surg Pathol* 2006, 14:1–8
 25. WADA N, IMOTO S, HASEBE T, OCHIAI A, EBIHARA S, MORIYAMA N. Evaluation of intraoperative frozen section diagnoses of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jap J Clin Oncol* 2004, 34:113–117
 26. RIVERA M, MERLIN S, HODA RS, COPOLAN A, HODA SA. Minimal involvement of sentinel lymph node in breast carcinoma: Prevailing concepts and challenging problems. *Int J Surg Pathol* 2004, 12:301–306
 27. ZOLOTA V, GEROKOSTA A, SCOPA CD. The relationship of tumor size, grade and lymph node status in patients with breast cancer. *Arch Hellen Med* 1998, 15:170–174
 28. RUTLEDGE H, DAVIS J, CHIU R, CIBULL M, BRILL Y, McGRATH P ET AL. Sentinel node micrometastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol* 2005, 18:762–768
 29. LEIDENIOUS MHK, VIRONEN JH, RIIHELA J, KROGEROUS LA, TOIVONEN TS, VON SMITTEN KAJ ET AL. The prevalence of non-sentinel metastases in the breast cancer patients with sentinel node micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 2005, 31:13–18
 30. SAKORAFAS GH, GERAGHTY J, PAVLAKIS G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004, 30:807–816
 31. VIALE G, MAIORANO E, MAZZAROL G, ZURRIDA S, GALIMBERTI V, LUINI A ET AL. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001, 92:1378–1384
 32. MILLIS RR, SPRINGALL R, LEE AH, RYDER K, RYTINA ER, FENTIMAN IS. Occult axillary lymph nodes are of no prognostic significance in breast cancer. *Br J Cancer* 2002, 86:396–401
 33. DE WIDT-LEVERT LM, TJAN-HEIJNEN VCG, BULT P, RUERS TJM, WOBEST. Stage migration in breast cancer: Surgical decisions concerning isolated tumor cells and micro-metastases in the sentinel lymph node. *Eur J Surg Oncol* 2003, 29:216–220
 34. FOURNIER K, SCHILLER A, PERRY R, LARONGA C. Micrometastases in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004, 239:859–865
 35. CHAGPAR A, MIDDLETON LV, SAHIN AA, MERIC-BERNSTAM F, KUERER HM, FEIF BW ET AL. Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 2005, 103:1581–1586
 36. KAHN HJ, HANNA WM, CHAPMAN JAW, TRUDEAU ME, LICKLEY HLA, MOBBS BG ET AL. Biological significance of occult micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients using the recent American Joint Committee on breast cancer staging system. *Breast J* 2006, 12:294–301
 37. DOWLATSHANI K, FAN M, BLOOM KJ, SPITZ DJ, PATEL S, SNIDER HC Jr. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. A preliminary study. *Cancer* 1999, 86:990–996
 38. ANDERSON BO. Axillary metastases with DCIS: Is the glass half empty or half full? *Ann Surg Oncol* 2000, 7:631–633
 39. DIAZ NM, COX CE, EBERT M, CLARK GD, VRCEL V, STOWELL N ET AL. Benign mechanical transfer of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:1641–1645
 40. DIAZ NM, VRCEL V, CENTECO BA, MURO-CACHO C. Modes of benign mechanical transport of breast epithelial cells to axillary lymph nodes. *Adv Anat Pathol* 2005, 12:7–9
- Corresponding author:*
- C.D. Scopa, P.O. Box 1174, GR-261 10 Patras, Greece
e-mail: cdscoapa@med.upatras.gr