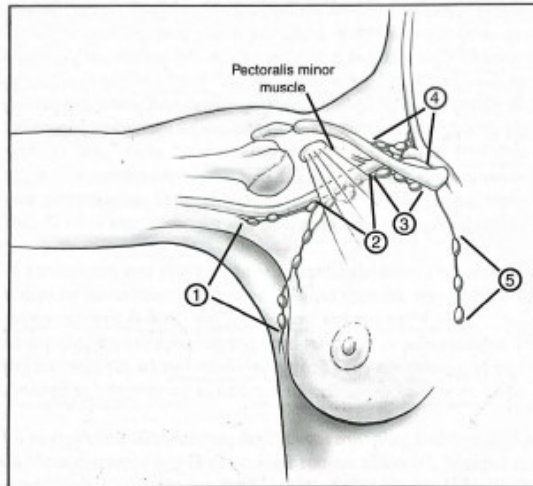


Λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης. Τεχνική. Προσφέρει στην επιβίωση;

Ηλίας Σπ. Λάππας

Χειρουργική Κλινική Μαστού. Ογκολογικό Νοσοκομείο ΙΚΑ Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»



Εικόνα 1. Μασχαλιαίοι λεμφαδένες

1. ΕΠΙΠΕΔΟ I, (Χαμηλό) [Λεμφαδένες από τα εκτός του ελάσσονος θωρακικού μυός]
2. ΕΠΙΠΕΔΟ II, (Μεσαίο) [Λεμφαδένες πίσω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ]
3. ΕΠΙΠΕΔΟ III, (Υψηλό – κορυφαίο) [Λεμφαδένες από τα εντός του ελάσσονος θωρακικού μυός]
4. Υπερκλείδιοι λεμφαδένες
5. Λεμφαδένες έσω μαστικής

Ο αριθμός των λεμφαδένων της μασχάλης είναι κατά μέσον όρο 20: περίπου 13 στο επίπεδο I, 5 στο επίπεδο II και 2 στο επίπεδο III. Η λεμφική αποχέτευση από το επίπεδο I μεταβαίνει στο επίπεδο II και κατόπιν στο III. Υπάρχει επίσης και εναλλακτική οδός δια της οποίας η λέμφος μπορεί να φτάσει στο επίπεδο III δίχως να διέλθει από το επίπεδο I μέσω των *διαθωρακικών λεμφαδένων του Rotter*, που βρίσκονται μεταξύ του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυός [1].

Η πιο συχνή αρχική θέση επέκτασης του καρκίνου του μαστού είναι οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Πολλά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου σχετίζονται με την περίπτωση της διήθησης της μασχάλης, τη στιγμή της διάγνωσης, όπως το μέγεθος του όγκου και το κλινικό στάδιο, ο βαθμός διαφοροποίησης (*grade*) όγκου, η λεμφαγγειακή διήθηση και η ηλικία. Η επίπτωση σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος του όγκου, όμως ακόμα και σε όγκους

≤1cm έως και το 20% μπορεί να εμφανίζει μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες [2]. Το κλινικό στάδιο αποτελεί επίσης δείκτη της πιθανότητας μασχαλιαίας διήθησης, αλλά και σε κλινικό στάδιο I (κλινικώς αρνητικοί λεμφαδένες) το ποσοστό της διήθησης της μασχάλης κυμαίνεται μεταξύ 20% - 40%. Σε κλινικό στάδιο II μέχρι και το 40% έχει αρνητικούς λεμφαδένες [3,4]. Προκύπτει λοιπόν ότι στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων η κλινική εκτίμηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι ανακριβής και οι διαθέσιμες απεικονιστικές μέθοδοι δεν επαρκούν για την σταδιοποίηση της μασχάλης.

Η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι σημαντικός προγνωστικός παράγων σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού και παραμένει ισχυρός προγνωστικός δείκτης της υποτροπής και της επιβίωσης.

Ο ακριβής προσδιορισμός της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι σημαντικός για α) την σταδιοποίηση, β) την πρόγνωση, γ) την καθοδήγηση για την επιλογή της θεραπείας και δ) τον τοπικό έλεγχο της νόσου.

Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες διηθούνται συνήθως διαδοχικά: Αρχικά του επιπέδου I, κατόπιν του επιπέδου II και τελικά του επιπέδου III. Μπορεί όμως να συμβεί και μεμονωμένη διήθηση επιπέδου II και/ή του επιπέδου III (διήθηση «καθ' άλματα» “skip involvement”). Η διήθηση μόνο του επιπέδου III είναι σπάνια και συμβαίνει σε ≤3 των ασθενών. Σε μια έρευνα διαπιστώθηκε διήθηση των λεμφαδένων του επιπέδου II, αλλά όχι του επιπέδου I, σε ποσοστό 25% [5]. Στη μελέτη του Μιλάνου, όπου 539 ασθενείς με καρκίνο του μαστού υποβλήθηκαν σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης (MAK), διήθηση των λεμφαδένων μόνο του επιπέδου I παρατηρήθηκε στο 58%, των επιπέδων I και II στο 22% και των τριών επιπέδων στο 16%, ενώ «καθ' άλματα» διήθηση μόνο στο 4% [6]. Επειδή λοιπόν οι λεμφαδένες των επιπέδων I και II είναι συχνά διηθημένοι, η τρέχουσα πρακτική είναι η εκτομή όλων των λεμφαδένων των επιπέδων αυτών. Η αφαίρεση των λεμφαδένων του επιπέδου III, ενώ έχει αυξημένη νοσηρότητα, προσφέρει ελάχιστη επιπλέον πληροφόρηση [7]. Με την εκτομή των επιπέδων I και II συνήθως προκύπτουν περί τους 10 λεμφαδένες αριθμός ικανοποιητικός για την ακριβή σταδιοποίηση της νόσου στο 97% περίπου των ασθενών [8]. Όταν η εκτομή περιοριστεί στο επίπεδο I η σταδιοποίηση μπορεί να είναι ανακριβής στο 25% των ασθενών.

Η 5ετής και 10ετής συνολική επιβίωση και η επιβίωση ελεύθερης νόσου επιδεινώνονται με την αύξηση του αριθμού των διηθημένων λεμφαδένων. Ο αριθμός επίσης των μεταστατικών μασχαλιαίων λεμφαδένων σχετίζεται με την τοπική – περιοχική υποτροπή. Όταν οι λεμφαδένες είναι αρνητικοί το ποσοστό τοπικής υποτροπής είναι 0% - 11%, ενώ με ≥4 θετικούς λεμφαδένες, φτάνει το 40% - 50% [2,9]. Οι υποτροπές αυτές εμφανίζονται κυρίως στο θωρακικό

τοίχωμα, τις παραστερνικές και στις υπερκλείδιες χώρες [3]. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ του ΜΛΚ των επιπέδων I και II.

Τεχνική ΜΛΚ: Σε ασθενή που υποβάλλεται σε μαστεκτομή, ο ΜΛΚ γίνεται μέσω της τομής της μαστεκτομής, ενώ σε επέμβαση διατήρησης του μαστού εκτελείται με ξεχωριστή τομή, διότι η συνεχής τομή από το μαστό στη μασχάλη έχει ως αποτέλεσμα δυσμορφία που μπορεί να αποφευχθεί. Εάν ο όγκος εντοπίζεται στην ουρά του μαστού μπορεί να αφαιρεθεί από την ίδια τομή του ΜΛΚ. Με μια εγκάρσια τομή χαμηλά στη μασχάλη, που εκτείνεται πίσω από το χείλος του μείζονος θωρακικού έως το πρόσθιο χείλος του πλατύ ραχιαίου, επιτυγχάνεται άμεση αποκάλυψη της μασχάλης και ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα. Μερικοί χειρουργοί προτιμούν κάθετη τομή πίσω και παράλληλα στο χείλος του μείζονος θωρακικού, με επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα. Κατά την εκτομή, το μακρό θωρακικό, το θωρακο-ραχιαίο με το μέσο θωρακικό νεύρο διατηρούνται. Η διατήρηση του βραχιονιο-μεσοπλευρίου νεύρου είναι επιθυμητή, αλλά σε περιπτώσεις μεγάλης διήθησης των λεμφαδένων αυτό δεν είναι εφικτό. Η μασχαλιαία φλέβα παρασκευάζεται και διατηρείται. Συνήθως είναι επιθυμητή η τοποθέτηση παροχέτευσης κενού [10].

Το ποσοστό υποτροπής στη μασχάλη καθορίζεται α) από την παρουσία ή μη θετικών λεμφαδένων, β) το στάδιο της νόσου και γ) την έκταση της χειρουργικής επέμβασης στη μασχάλη. Με πλήρη ΜΛΚ το ποσοστό υποτροπής της μασχάλης είναι $\leq 5\%$, ενώ το ποσοστό υποτροπής στη μασχάλη σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες που δεν υποβλήθηκαν σε ΜΛΚ κυμαίνεται μεταξύ 20% - 25% [3,4]. Επιπρόσθετος λοιπόν λόγος για την εκτέλεση ΜΚΛ είναι, πέραν της πρόγνωσης, η επίτευξη τοπικού ελέγχου της νόσου.

Ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (κλινικό στάδιο II) πρέπει να υποβάλλονται σε ΜΛΚ, ώστε να ελέγχεται αποτελεσματικά η τοπική νόσος και αν μην υπάρχει ανάγκη μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στη μασχάλη, με την επακόλουθη αυξημένη νοσηρότητα.

Σήμερα η πλειονότητα των ασθενών υποβάλλεται σε συμπληρωματική ΧΜΘ και/ή ορμονοθεραπεία με βάση άλλα κριτήρια εκτός από την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων (μέγεθος του όγκου, *grade*, κατάσταση ορμονικών υποδοχέων, παρουσία λεμφοαγγειακής διήθησης), δεν υπάρχει όμως απόδειξη ότι η συστηματική θεραπεία αφευατής είναι αποτελεσματική. Στην έρευνα NSABP B06 [11,12] η υποτροπή στο μαστό σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες που υποβλήθηκαν μόνο σε μερική μαστεκτομή με συμπληρωματική ΧΜΘ ήταν 44,2%.

Ο ΜΛΚ παρέχει άριστο τοπικό έλεγχο της νόσου [13,14] και αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι ο έλεγχος της τοπικής νόσου μπορεί να συνεπάγεται

βελτιωμένη συνολική επιβίωση [15,16]. Μια ενδιαφέρουσα μετα-ανάλυση έδειξε 5,4% όφελος στην επιβίωση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΜΚΛ [7]. Είναι όμως αξιοσημείωτοι δυο σημαντικοί περιορισμοί αυτής της μελέτης. Στις 6 έρευνες που αναλύθηκαν, λίγες ασθενείς είχαν όγκους T1a, οπότε η συναγωγή συμπερασμάτων για αυτή την ομάδα ασθενών μπορεί να είναι απρόσφορη. Επίσης ουσιαστικά καμιά ασθενής στις 6 αυτές έρευνες δεν υποβλήθηκε σε μετεγχειρητική ΧΜΘ, εν αντιθέσει με την τρέχουσα κλινική πρακτική.

Η επίδραση της αποφυγής ΜΚΛ στην υποτροπή στη μασχάλη και σε απομακρυσμένες θέσεις μελετήθηκε σε μια προοπτική έρευνα 401 ασθενών [18] με πρώιμο καρκίνο μαστού ($\leq 2\text{cm}$). Η αποφυγή ΜΚΛ είχε αμελητέα επίδραση στην έκβαση των ασθενών με όγκους T1, ενώ το υψηλό ποσοστό υποτροπών στην ομάδα με όγκους T2 εμποδίζει την αποφυγή ΜΚΛ στην κατηγορία αυτή.

Ο ρόλος της ΜΚΛ επηρεάστηκε από την μελέτη NSABP B-04 [19]: 1079 ασθενείς χωρίς κλινική ένδειξη μασχαλιαίας λεμφαδενόπαθειας διαχωρίστηκαν τυχαία να υποβληθούν σε απλή μαστεκτομή, ριζική μαστεκτομή με ΜΚΛ, ή απλή μαστεκτομή με ακτινοθεραπεία του θωρακικού τοιχώματος και της μασχάλης. 68 (19%) ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία στη μασχάλη ανέπτυξαν τελικά θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, δηλαδή το μισό περίπου ποσοστό από εκείνο που αναμενόταν από την επίπτωση των θετικών λεμφαδένων στην ομάδα ριζικής μαστεκτομής της μελέτης. Ο ΜΚΛ ήταν εφικτός σε 67 από τις 68 ασθενείς, αποδεικνύοντας ότι δεν ισχύει το επιχειρήμα ότι οι υποτροπές στη μασχάλη δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικώς. Το σημαντικότερο συμπέρασμα της έρευνας ήταν ότι μετά από παρακολούθηση 25 ετών, *δεν προέκυψε ουσιαστική διαφορά στην επιβίωση*. Έκτοτε δεν υπήρξαν τυχαίοποιημένες μελέτες παρόμοιου ή μεγαλύτερου μεγέθους που να εξετάζουν το ρόλο της χειρουργικής της μασχάλης δίχως ακτινοθεραπεία στη μασχάλη.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι εάν ο ΜΚΛ προσφέρει κάποιο όφελος στην επιβίωση, αυτό προκύπτει μόνο από μεγάλο αριθμό ασθενών σε μια μεταανάλυση που γίνεται πολλά χρόνια μετά τη συμπλήρωση των μελετών οι οποίες δεν είναι πια τόσο σχετικές, διότι εφαρμόζονται νέες θεραπείες [20].

Σήμερα οι γυναίκες είναι περισσότερο ενημερωμένες για τον καρκίνο του μαστού και η μαστογραφία χρησιμοποιείται ευρέως σε προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, με αποτέλεσμα οι ασθενείς κατά την αρχική διάγνωση να έχουν μικρότερους όγκους, χαμηλότερη πιθανότητα διηθημένων λεμφαδένων και λιγότερους διηθημένους λεμφαδένες.

Τα παρακάτω επιχειρήματα δεν συνηγορούν υπέρ του ΜΚΛ ως γενικής πρακτικής στον καρκίνο του μαστού.

α) Εάν η συμπληρωματική συστηματική θεραπεία εφαρμόζεται σε όλες τις ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες και όγκους ≥ 1 cm είναι δυνατόν ο ΜΚΛ να μην είναι αναγκαίος. Το επιχείρημα αυτό εκλαμβάνει ως δεδομένο ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά μεταξύ των διαφόρων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, αλλά και να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των σχημάτων, δεν είναι πιθανόν η μείωση του σχετικού κινδύνου να επηρεάζεται από την κατάσταση των λεμφαδένων.

β) Μικροί πρωτοπαθείς όγκοι ($\leq 0,5$ cm), τώρα πολύ συχνότεροι στην εποχή του μαστογραφικού πληθυσμιακού ελέγχου, έχουν καλή πρόγνωση και χαμηλή πιθανότητα λεμφαδενικής διήθησης, οπότε το όφελος στην επιβίωση του ΜΚΚ είναι εξαιρετικά μικρό στην ομάδα αυτή.

γ) Σε ηλικιωμένες ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς θα χορηγηθεί ταμοξιφένη, ανεξάρτητα από την κατάσταση των λεμφαδένων.

δ) Η νοσηρότητα του ΜΚΚ είναι υπαρκτή [21].

Βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (SNB)

Όπως προαναφέρθηκε, ο προσδιορισμός της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι ισχυρός προγνωστικός παράγων για ασθενείς με καρκίνο μαστού.

Ασθενείς με διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες έχουν πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν συστηματικές μεταστάσεις και αν καταλήξουν εξαιτίας της νόσου, σε σχέση με ασθενείς που έχουν αρνητικούς λεμφαδένες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων δεν θα καθορίσει την ανάγκη μετεγχειρητικής θεραπείας, αλλά μπορεί να μεταβάλει το είδος της θεραπείας. Η σύσταση για συμπληρωματική ΧΜΘ συχνά εξαρτάται από την ύπαρξη θετικών λεμφαδένων και επίσης υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες.

Οι ανατομικές κακώσεις που προκαλεί ο λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης μπορεί να προκαλέσουν επιπλοκές (Πίνακας 1) [22] που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ (ΜΑΚ)

Α) Μέτριο έως σοβαρό λεμφοίδημα στο 7% των ασθενών, που μπορεί να είναι διαρκές και υποτροπιάζον.

B) Δυσλειτουργία του ώμου (συνήθως προσωρινή)

Γ) Μεγαλύτερος κίνδυνος παρενεργειών αν συνδυαστεί με ακτινοθεραπεία απευθείας στη μασχάλη

Δ) Νευραλγία στην κατανομή του μεσοπλευροβραχιονίου νεύρου ή άλλων αισθητικών νεύρων (συνήθως επουσιώδης αλλά μπορεί να είναι και σοβαρή)

Ε) Πιθανή κάκωση κινητικών νεύρων κατά την εκτομή.

Πίνακας 1

Η ανίχνευση και η δειγματοληψία του λεμφαδένα φρουρού μπορεί να εκτελεστεί με αξιοπιστία σε επιλεγμένες ασθενείς με καρκίνο μαστού πρώιμου σταδίου. Έτσι μειώνεται η νοσηρότητα του άνω άκρου και βελτιώνεται η ποιότητα ζωής σε σχέση με τον τυπικό ΜΚΛ [23].

Η ΒΙΟΨΙΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡ((ΟΥΡΟΥ (SNB)

1. Μειώνει τον κίνδυνο λεμφοιδήματος
2. Σχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές, όπως λοίμωξη του θωρακικού τοιχώματος και του άνω άκρου, ή αισθητικές δεισλειτουργίες.

Πίνακας 2.

Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (ΛΦ), ως εναλλακτική μέθοδος του ΜΚΛ άρχσε να εφαρμόζεται από τα μέσα της δεκαετίας του '90 και έχει υιοθετηθεί ευρύτατα στα τελευταία χρόνια, παρά τις λίγες ελεγχόμενες κλινικές έρευνες και την έλλειψη δεδομένων μακροπρόθεσμης επιβίωσης.

Ο λεμφαδένας φρουρός (ή οι λεμφαδένες φρουροί) είναι ο πρώτος λεμφαδένας ή η ομάδα λεμφαδένων που δέχεται λεμφική αποχέτευση και η μετάσταση καρκινικών κυττάρων από την περιοχή του καρκίνου. Συνήθως πρόκειται για μασχαλιαίο λεμφαδένα και συνηθέστερα του επιπέδου I. μπορεί όμως να εντοπίζεται στα επίπεδα II ή III, ή να είναι ενδομαζικός, διαθωρακικός (Rotter), λεμφαδένας της έσω μαστικής ή ακόμα και υπερκλείδιας λεμφαδένας (πολύ σπάνια), ή σπανιότατα λεμφαδένας της αντίπλευρης μασχάλης [].

Η SNB είναι ομαδική διαδικασία και η εκτέλεσή της απαιτεί την ενεργο συμμετοχή έμπειρων επιστημόνων πολλών ειδικοτήτων: χειρουργού, παθολογοανατόμου, ακτινολόγου, πυρηνικού ιατρού, φαρμακοποιού και νοσηλεύτη.

Τεχνική SNB: Αρχικά γίνεται ένεση της χρωστικής, (συνήθως isosulfan blue ή patent blue), ή ραδιοσημασμένου κολλοειδούς (technetium sulfur colloid ή colloidal albumin) ή συνδυασμού τους, στη θέση του όγκου ή της κοιλότητας της βιοψίας. Η ένεση μπορεί να γίνει πέριξ του όγκου, ενδοογκικά, υποδόρια, ενδοδερμικά ή υπό τη θηλαία άλω. Μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με την ένεση γύρω από τον όγκο, αλλά αρκετά δεδομένα δείχνουν ότι η ενδοδερμική τεχνική μπορεί να αυξάνει την ευκολία ανίχνευσης του ΛΦ, λόγω του πλούσιου λεμφικού δικτύου του δέρματος και της μικρότερης διασποράς σε σχέση με την ένεση γύρω από τον όγκο. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η ένεση υπό τη θηλαία άλω μπορεί να είναι εξίσου ακριβής. Η επιφανειακή όμως ένεση (ενδοδερμική ή υπό την θηλαία άλω) υστερεί στην ανίχνευση τη μασχαλιαίων ΛΦ (π.χ. της έσω μαστικής) [25], διότι η αποχέτευση σ' αυτούς τους λεμφαδένες φαίνεται να προέρχεται μόνο από την εν τω βάθει λεμφική οδό, σε αντίθεση με την επιπολής οδό που αποχετεύει στη μασχάλη [26].

Όταν χρησιμοποιείται η κυανή χρωστική, ακολουθείται η λεμφική οδός με εκτομή μέχρι να αναγνωριστούν ένας ή περισσότεροι χρωματισμένοι λεμφαδένες οι οποίοι και αφαιρούνται, ενώ αν χρησιμοποιείται κολλοειδές, η εντόπιση του «θερμού» ΛΦ γίνεται με ειδικό στυλεό ανίχνευσης που καθοδηγείται με το χέρι.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι με το συνδυασμό της κυανής χρωστικής με το ραδιοσημασμένο κολλοειδές επιτυγχάνονται υψηλότερα ποσοστά εντόπισης του ΛΦ [27].

.....

Η SNB ενδείκνυται για τη σταδιοποίηση της νόσου σε κλινικά αρνητικού (N0) μασχαλιαίους λεμφαδένες. Τα αρνητικά αποτελέσματα της SNB φαίνεται να είναι προβλεπτικά της αρνητικότητας των μασχαλιαίων λεμφαδένων σε όλες τις σχεδόν τις ασθενείς. Η επίπτωση της υποτροπής στη μασχάλη μετά από αρνητική SNB είναι συγκρίσιμη με εκείνη έπειτα από ΜΛΚ [28]. Τα ποσοστά των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της SNB είναι συγκρίσιμα τόσο στη μαστεκτομή όσο και στις επεμβάσεις διατήρησης του μαστού [22].

Σε 69 μελέτες στις οποίες συγκρίνεται η SNB με τον ΜΛΚ (8.059 ασθενείς) η ευαισθησία της SNB κυμαίνεται μεταξύ 71% και 100% και το ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων είναι κατά μέσον όρο 8,4% (από 0% έως 29%). Το ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων ποικίλλει μεταξύ άλλων ανάλογα μ εοτν αριθμό των ασθενών, τα ποσοστά θετικών χαρτογραφήσεων, την συμπερίληψη των χαρακτηριστικών της ασθενούς, το είδος του μέσου χαρτογράφησης κ.λ.π. [22].

Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη όπου συγκρίνεται η SNB με τον ΜΛΚ [29] το ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SNB και ΜΛΚ ήταν 8,8%. Αρκετές ακόμη μελέτες είναι σε εξέλιξη. Τα προκαταρκτικά ευρήματα της NSABP B-32 δείχνουν ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων 9,7% [30].

Η διαγνωστική ακρίβεια της SNB είναι αποδεδειγμένη, αλλά απαιτούνται περεταίρω προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για την εκτίμηση της θεραπευτικής επίδρασης και των μακροπρόθεσμων εκβάσεων αυτής της μεθόδου [23].

Ένα από τα οφέλη της SNB είναι ότι αφαιρείται μικρότερος αριθμός λεμφαδένων σε σύγκριση με τον ΜΛΚ. Είναι όμως διαπιστωμένο ότι μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι του ενός λεμφαδένες φρουροί. Οπότε προκύπτει το ερώτημα πόσοι λεμφαδένες πρέπει να αφαιρεθούν για να επιτευχθεί το 100% των ΛΦ. Όπως συμπεραίνεται από πρόσφατες μελέτες [31,32] το 97% των θετικών ΛΦ ανευρίσκονται στους 1 έως 3 πρώτους λεμφαδένες του εκτέμνονται, το 99% στους 4 και το 100% στους πρώτους 6 λεμφαδένες. Για να μειωθεί λοιπόν το ποσοστό των ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων πρέπει να αφαιρούνται τουλάχιστον οι 4 πρώτοι χρωματισμένοι ή «θερμοί» λεμφαδένες.

(Είναι γνωστό ότι στον ΜΛΚ για να τεκμηριωθεί η ύπαρξη ή όχι διήθησης, πρέπει να εκταμούν τουλάχιστον 6 – 8 λεμφαδένες. Οπότε είναι εύλογο να αναρωτηθούμε αν στην SNB είναι ανάγκη να αφαιρέσουμε 4 – 5 λεμφαδένες, μήπως ουσιαστικά μιλάμε για ΜΛΚ).

Όταν η SNB αποτύχει ή είναι τεχνικά μη ικανοποιητική καθώς και όταν υπάρχουν κλινικά ύποπτοι λεμφαδένες στη μασχάλη μετά την αφαίρεση όλων των λεμφαδένων φρουρών, επιβάλλεται ΜΛΚ.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε τοι το 48,3% των ασθενών με θετική SNB είχε επιπρόσθετη λεμφαδενική νόσο στο ΜΛΚ [33]. Όταν λοιπόν η SNB είναι θετική συνιστάται ΜΛΚ.

Στο 10% περίπου των ασθενών με μεμονωμένα καρκινική κύτταρα (ITCs) και στο 20-35% με μικρομεταστάσεις ($>0,2 \leq 2\text{mm}$) στην SNB ανευρίσκονται μεταστάσεις σε μη λεμφαδένες φρουρούς [37].

Η ανοσοϊστοχημική (IHC) ανάλυση μπορεί να υπερσταδιοποιεί τη νόσο στο 10% των ασθενών που με την ιστολογική εξέταση ρουτίνας, έχουν αρνητική SNB. Η σημασία της μετατροπής αυτής σε υψηλότερο στάδιο είναι άγνωστη προς το παρόν. Παραμένει επίσης αδιευκρίνιστο αν τα μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (ITCs) ή οι μικρομεταστάσεις που ανιχνεύονται με τη χρώση H&E ή με ειδικές χρώσεις αποτελούν δυσμενή προγνωστικό δείκτη και αν πρέπει να εκτελείται

ΜΛΚ σε όλες αυτές τις περιπτώσεις. Έως ότου ολοκληρωθούν οι έρευνες που βρίσκονται σε εξέλιξη, όταν ανιχνευθούν *μικρομετασάσεις* στην SNB συνιστάται ΜΛΚ, ανεξάρτητα από τη μέθοδο εντόπισής τους [22].

Η χρήση της ακτινοθεραπείας στο μαστό, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία της μασχάλης, μπορεί να εξεταστεί σε περιπτώσεις ασθενών με κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες και θετική SNB, οι οποίες είναι υψηλού κινδύνου για χειρουργική επέμβαση ή αρνούνται επιπλέον επέμβαση. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης [22].

Οι περισσότερες μελέτες περιορίζουν τη χρήση της SNB σε όγκους T1 ($\leq 2\text{cm}$) ή T2 (>2 αλλά $<5\text{cm}$). Έτσι η εκτέλεση της SNB δεν ενδείκνυται σε *μεγάλου μεγέθους* και *τοπικά προχωρημένους* καρκίνους μαστού (T3 – T4), αλλά συνιστάται σε ασθενείς με όγκους $<5\text{cm}$.

Στον *φλεγμονώδη καρκίνο* του μαστού τα λεμφαγγεία εμφανίζουν μερική απόφραξη, λειτουργική ανωμαλία και περιέχουν καρκινικά έμβολα, οπότε τα ποσοστά ψευδώς αρνητικών ευρημάτων της SNB είναι πολύ υψηλά [35]. Έτσι στον φλεγμονώδη καρκίνο μαστού δεν συνιστάται SNB.

Οι περισσότεροι ερευνητές αποκλείουν ασθενείς με πολυκεντρικούς όγκους από τη SNB. Πρόσφατα όμως, με την ένεση του ανιχνευτικού υλικού ενδοδερμικά ή υπό την θηλαία άλω, ο ΛΦ ή οι ΛΦ φαίνεται ότι μπορεί να εντοπιστούν σε περιπτώσεις πολυκεντρικού καρκίνου, οπότε θεωρείται εφικτή τη SNB σε ανάλογα περιστατικά [36,37].

Η σταδιοποίηση της μασχάλης δεν θεωρείται γενικά απαραίτητη σε ασθενείς με *πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS)*. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ποσοστό 5 – 15% θετικών ΛΦ με την ανοσοϊστοχημική (IHC) ανάλυση, αλλά η κλινική σημασία τους παραμένει αδιευκρίνιστη. Η τρέχουσα αντίληψη είναι ότι στο DCIS δεν συνιστάται SNB όταν υπάρχει ένδειξη επέμβασης διατήρησης του μαστού, αλλά ενδείκνυται όταν υπάρχει ένδειξη επέμβασης διατήρησης του μαστού, αλλά ενδείκνυται όταν υπάρχει ένδειξη μαστεκτομής ή όταν σχεδιάζεται άμεση αποκατάσταση του μαστού, διότι η SNB καθίσταται αδύνατη εάν ευρεθεί διηθητικός καρκίνος. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν SNB σε μεγάλου μεγέθους ή υψηλού grade DCIS, ανεξάρτητα από την επέμβαση (μαστεκτομή ή διατήρηση του μαστού), για την αποφυγή δεύτερης επέμβασης στη μασχάλη εάν ευρεθεί διηθητικός καρκίνος [22].

Υπάρχουν ευρήματα που δείχνουν ότι η επιτυχής εντόπιση του ΛΦ μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας και του σωματικού βάρους [38], αλλά αυτά τα ευρήματα δεν υποστηρίζουν ότι υπάρχει αντένδειξη της SNB σε παχύσαρκες ή ηλικιωμένες ασθενείς.

Ο καρκίνος μαστού στον άνδρα είναι σπάνιος και τα δεδομένα της εκτέλεσης SNB είναι περιορισμένα. Δεν είναι όμως πιθανό ότι η SNB είναι λιγότερο ακριβής στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, αλλά τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να γίνουν κατηγορηματικές συστάσεις.

Η ασφάλεια της SNB στην *κύηση* δεν έχει εκτιμηθεί πλήρως. Η χρήση των χρωστικών αντεδεικνύεται, ενώ το κολλοειδές φαίνεται ασφαλέστερο [40]. Προς το παρόν δεν συνιστάται η εκτέλεση SNB κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η σημασία των *λεμφαδένων της έσω μαστικής* είναι προγνωστική. Η αφαίρεσή τους δεν προσφέρει θεραπευτικό όφελος και πολύ σπάνια αποτελούν αιτία τοπικής υποτροπής σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού. Η εντόπιση ενός θετικού λεμφαδένα της έσω μαστικής οφελεί μόνο τις ασθενείς που διαφορετικά δεν θα υποβάλλονταν σε συμπληρωματική συστηματική θεραπεία. Η SNB μπορεί να είναι χρήσιμη σε κάποιες περιπτώσεις, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα για την χρήση της στην εκτίμηση των λεμφαδένων της έσω μαστικής [22].

Προηγηθείσα *βιοψία* του μαστού δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιτυχία της SNB [41].

Όταν έχει προηγηθεί *μη ογκολογική επέμβαση στο μαστό*, όπως πλαστική σμίκρυνσης, μεγέθυνσης ή αποκατάστασης του μαστού, είναι πιθανή η τεχνική αποτυχία της SNB και το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων είναι υψηλό. Το ίδιο ισχύει αν έχει προηγηθεί *επέμβαση στη μασχάλη*. Οπότε στις περιπτώσεις αυτές δεν συνιστάται SNB [22].

Μετά από *προεγχειρητική συστηματική θεραπεία* η SNB είναι τεχνικώς εφικτή. Επειδή όμως μπορεί να εκριζωθούν εστίες της νόσου στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, η μακροπρόθεσμη κλινική σημασία των αρνητικών ευρημάτων της SNB είναι ασαφής. Έτσι τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να συσταθεί SNB μετά από προεγχειρητική ΧΜΘ [22].

Καθώς η SNB αντικαθιστά με ταχείς ρυθμούς τον ΜΛΚ για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού, η εκπαίδευση και ο έλεγχος της ποιότητας της μεθόδου, αποκτούν μεγάλη σημασία. Μειώνοντας το ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων μειώνονται οι πιθανότητες τόσο της τοπικής όσο και της συστηματικής υποθεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bundred NJ, Morgan DAL, Dixon JM. Management of regional nodes in breast cancer. *BMJ* 1994;309:1222-5.
2. Wexler MJ. Role of axillary lymph-node dissection in the management of breast cancer. *Can J Surg* 2003;46-:247-50.
3. Danforth DN Jr. The role of axillary lymph node dissection in the management of breast cancer. *PPO Updates* 1992;6:1-16.
4. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with and without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-81.
5. Foster RS Jr. Biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin* 1996;5:79-104.
6. Veronesi U, Rilke F, Luini A, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 1987;59:682-7.
7. Ruffin WK, Stacey-Clear A, Younger J, Hoover HC Jr. Rationale for routine axillary dissection in carcinoma of the breast [review]. *J Am Coll Surg* 1995;180:245-51.
8. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique [review]. *Curr Probl Surg* 1995;32:257-323.
9. Fisher B, Wolmark N, Bauer M et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:765-72.
10. Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al. Standard for Breast Conservation Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. *CA cancer J Clin* 2002;52:277-300.
11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trail comparing total mastectomy, lumpectomy, and

- lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [comments]. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
12. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [comments]. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41. Comments in: *N Engl J Med* 2002;347:1270-1; *N Engl J Med* 2003;348:657-60.
 13. Veronesi U, Luini A, Galimberti V et al. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:127.
 14. Cabanes PA, Salmos RJ, Vilcoq JR et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992;339:1245-1248.
 15. Diab SG, Hilsenbeck SG, de Moor C et al. Radiation therapy and survival in breast cancer patients with 10 or more positive axillary lymph nodes treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1998;16:1655-1660.
 16. Haffy G, Ward BA. Is breast-conserving surgery with radiation superior to mastectomy in selected patients? *Cancer J Sci Am* 1997;3:2-3.
 17. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:17-18.
 18. Greco M, Agresti R, Cascinelli N et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 2000;232:1-7.
 19. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
 20. Henderson I, Craig. Axillary surgery: Clinical judgment required. *J Clin Oncol* 2006;24:325-6
 21. Parmigiani G., Berry DA, Winer EP et al. Is Axillary Lymph Node Dissection Indicated for Early-Stage Breast Cancer? A Decision Analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17:1465-73.
 22. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. ASCO Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
 23. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
 24. Scharz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Consensus conference on sentinel node biopsy. *Cancer* 2002;94:2542-51.

25. Kern KA. Concordance and utility of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and lymphogranuloma 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2001;192: 369-76.
26. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al: Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003;237:390-8.
27. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al: Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001;76:95-9.
28. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al: The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240:462-71
29. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
30. Julian TB, Krag D, Brown A, et al. A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2004 (suppl 19); abs 2017.
31. Woznick A, Franco M, Bendick P et al. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: how many nodes are enough? *Am J Surg* 2006;191: 330-3.
32. McCarter M, Xing Y, Fey J, et al. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg* 2001;192: 692-7.
33. Weaver DL, Ashikaga T, Krag D, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Cancer* 2006;106:4-11.
34. Mchedzdyryk YB, Wang BS, Wong AK, et al. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node biopsy and false-negative rates. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 873-5.
35. Sharma R, Vaidya JS, Baum M, et al: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: An analysis of 65 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (suppl 1): abs 412.
36. Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer.