

مروری بر روش‌های بیوپسی غده لنفاوی نگهبان و ارزیابی آن در سرطان پستان

*نسرین السادات علوی: استادیار جراحی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
صفا نجفی: استادیار خون و سرطان شناسی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین بانوان سراسر دنیا است و به همین دلیل حجم وسیعی از مطالعات را به خود اختصاص داده است. بیوپسی غده لنفاوی نگهبان که از سال ۱۹۹۳ در مورد بیماران مبتلا به سرطان پستان به کار رفت، تحول بزرگی در کاهش عوارض درمان این بیماری ایجاد کرد و در حال حاضر همزمان با استفاده گسترده از این روش توسط جراحان در سراسر دنیا مطالعات فراوانی برای بهبود روش‌ها و تأثیر بیشتر این روش در حال انجام است.

روش بررسی: در این مقاله ما با بررسی مطالعات از سال ۲۰۰۰ تا ابتدای سال ۲۰۱۱ و با تأکید بیشتر بر روی مقالات جدید چاپ شده در مورد نحوه انجام و ارزیابی غده لنفاوی نگهبان، ابعاد مختلف انجام بیوپسی غده لنفاوی در سرطان پستان را توضیح می‌دهیم.

یافته‌ها: ماده قابل تزریق و محل تزریق این ماده ممکن است در مراکز مختلف تا حدی متفاوت باشد اما، با گذشت زمان اغلب جراحان روش‌های استاندارد را که در دستور العمل‌های معتبر به آن اشاره شده است، ترجیح می‌دهند. برای بررسی بافت شناسی در مراکز مختلف بر اساس تجربه پاتولوژیست از روش نمونه یخ زده یا تماسی استفاده می‌شود یا نمونه برای پاتولوژی دائمی فرستاده می‌شود. در طی این سال‌ها موارد ممنوعیت انجام بیوپسی غده لنفاوی نگهبان کاهش یافته است و انجام آن در اغلب بیماران در مراحل اولیه بیماری توصیه می‌شود. مطالعات متعددی در سال‌های اخیر بر روی جنبه‌های مختلف این روش در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شده است.

نتیجه‌گیری: بیوپسی غده لنفاوی نگهبان روشی استاندارد و پذیرفته شده از طرف جراحان در سراسر دنیا است و مطالعات مختلف هر روز زوایای مختلف این روش را مشخص می‌کنند و کاربری بالینی آن را افزایش می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: غده لنفاوی نگهبان، سرطان پستان، پیشرفت‌های جدید، دیسکسیون غدد لنفاوی

مقدمه

بی‌شک در سال‌های اخیر یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها در زمینه درمان سرطان پستان ابداع و معرفی بیوپسی غده لنفاوی نگهبان در این بیماران است. در مطالعات انجام‌شده اثر مثبت این روش در کاهش عوارض ناشی از برداشتن (دیسکسیون) غدد لنفاوی زیر بغل اثبات شده و این روش در حال حاضر به‌عنوان روش استاندارد در درمان سرطان پستان مراحل اولیه پذیرفته شده است. این روش پس از معرفی به‌سرعت جای خود را در درمان سرطان پستان تثبیت کرد و جراحان در سراسر دنیا با این روش آشنا هستند. با توجه به مقبولیت این روش در بین پزشکان، مطالعات در این زمینه نیز حجم بسیار وسیعی دارد و محققان فراوانی از سراسر دنیا نتایج تجربیات خود را در این‌باره انتشار می‌دهند. در این مقاله بر آن شدیم تا مطالعات مختلف انجام شده پیرامون این موضوع را بررسی و نتایج حاصله را به‌صورت اجمالی بیان کنیم.

روش بررسی

مقالات موجود در منابع pubmed, embase, Cochrane با کلمات و عبارات axillary evaluation, sentinel lymph node biopsy, radiocolloid and sentinel node, gamma probe, micrometastasis, isolated tumor cells, nomogram axillary dissection, dye injection and sentinel node, SLN تا ۲۰۱۱ جستجو شدند و نتایج در مورد ماده مورد استفاده در تزریق، محل تزریق ماده، زمان تزریق، موارد منع انجام، بررسی بافت‌شناسی و برخورد با غده لنفاوی نگهبان مثبت جمع‌آوری شد. سپس در مورد هرکدام از موضوعات ذکرشده در بالا مطالب به‌طور جداگانه بررسی و طبقه‌بندی شد و نتایج استخراج گردید و مواردی که نتیجه مطالعات با یکدیگر متفاوت بودند، در قسمت نتایج توضیح داده شده است.

یافته‌ها

ماده مورد استفاده برای تزریق: ماده مورد استفاده باید از منطقه تزریق به‌زودی حرکت کند و سریعاً وارد غده لنفی شود و در غده لنفی اول بماند و تمایل کمی برای ورود به غدد لنفاوی بعدی داشته باشد. ماده‌ای که برای یافته شدن با گاما پروب تزریق می‌شود باید به‌راحتی و سریع با

ماده رادیواکتیو باند شود و ایمنی زیستی زیاد و خلوص شیمیایی بالا نیز داشته باشد.

Patent blue و کولوئید باند شده با تکنسیوم رادیواکتیو موادی هستند که سالهاست برای این کار استفاده می‌شوند و استفاده همزمان از آن‌ها برای افزایش دقت کار توصیه می‌شود. استفاده از این دو دارو در مطالعات مختلف بررسی و تأیید شده است. اما، گران بودن و سختی دسترسی به سولفور کولوئید نشاندار و بروز حساسیت‌های شدید نسبت به patent blue محققان را به جایگزینی این دو با داروهای دیگر تشویق کرده است. برای مثال برخی محققان بر روی استفاده از متیلن بلو به‌تنهایی برای نشاندار کردن غده لنفاوی نگهبان مطالعه کرده‌اند و نتایج قابل قبولی را ارائه نموده‌اند. این محققان درصد بالایی از یافتن غده لنفاوی نگهبان را با این روش گزارش کرده‌اند و در عین حال بر ایمن بودن تزریق و کم‌هزینه بودن آن به‌عنوان حسن این روش تأکید دارند [۵-۲]. توصیه می‌شود این دارو در بیمارانی که داروهای روانپزشکی سروتونرژیک مانند سیتالوپرام و فلوکستین مصرف می‌کنند، استفاده نشود و حداقل دو هفته قبل داروی سروتونرژیک قطع شود زیرا مواردی از اختلالات شدید عصبی در آن گزارش شده است. ماده دیگری که در یک مطالعه به‌کار رفته است، ماده رنگی دارای ماده رادیواکتیو است که بلافاصله پس از بیهوشی به دور محل تومور تزریق می‌شود و غده لنفاوی نگهبان با استفاده از پروب گاما و تغییر رنگ غده مشخص می‌شود [۶-۷].

لنفوسیک داروی دیگری است که مولکول آن دارای واحدهای متعدد DTPA و مانوز است که هر کدام به‌صورت مصنوعی به یک ساختار ۱۰ کیلودالتونی دکستران چسبیده است. مانوز به‌عنوان یک ماده برای اتصال به رسپتور و DPTA به‌عنوان یک عامل برای نشاندار شدن با تکنسیوم عمل می‌کند. این دارو در مطالعات انجام شده از سولفورکولوئید نشاندار شده با تکنسیوم سریع‌تر از محل تزریق جذب شده و در غدد لنفاوی دیستال هم کمتر وارد شده است و تعداد غدد لنفاوی که نشاندار کرده نیز کمتر بوده است [۸ و ۹]. در برخی مطالعات میزان جذب غده لنفاوی نگهبان از داروی فیتات نشاندار شده با تکنسیوم، با دکستران ۵۰۰ نشاندار شده با تکنسیوم مقایسه شده و میزان جذب در غده

آرئول و منطقه‌ای است که توده قرار گرفته است مثلاً اگر توده در یک‌چهارم فوقانی خارجی پستان قرار داشته باشد، دارو در لبه آرئول همین قسمت از پستان تزریق می‌شود زیرا این منطقه غنی از لنفاتیک است و لنف تمامی پستان ابتدا به شبکه‌ای از عروق لنفاتیک در این ناحیه و سپس به زیر بغل می‌رود.

در بیمارانی که توده غیر قابل لمس دارند، اگر توده سطحی باشد می‌توان با سونوگرافی پوست روی توده را علامت‌گذاری کرد و سپس در این منطقه تزریق زیر جلدی انجام داد. در مواقعی که توده عمقی است، می‌توان هنگام وایرگذاری، تزریق ماده مورد نظر را در اطراف توده و با هدایت سونوگرافی یا ماموگرافی انجام داد.

عمق تزریق باید در تزریق ماده رادیواکتیو کم باشد و به‌صورت داخل جلدی انجام شود اما، در تزریق ماده رنگی عمق تزریق بیشتر و به‌صورت زیر جلدی انجام می‌شود تا از نکرور شدن پوست جلوگیری شود [۱۲].

زمان تزریق

اغلب مطالعات بهترین زمان برای یافتن غده لنفاوی نگهبان را از ۳ تا ۱۸ ساعت پس از تزریق ماده رادیواکتیو و ۱۵ تا ۲۰ دقیقه پس از تزریق ماده رنگی (patent blue) می‌دانند. اما، برخی مطالعات ماده رادیواکتیو را درست قبل از شروع عمل تزریق می‌کنند و نتایج خوبی را گزارش نموده‌اند. در مطالعه‌ای در ایالات متحده، سولفور کولوئید با تکنسیوم ۹۹ را ۲۰ دقیقه قبل از شروع عمل تزریق کرده‌اند و در ۹۷ درصد موارد قادر به یافتن غده لنفاوی نگهبان شده‌اند که کاملاً قابل قبول می‌باشد [۱۳]. البته باید توجه داشت که نوع ماده مصرفی در زمان لازم برای یافتن غده لنفاوی نگهبان مؤثر است و مثلاً در مورد فیتات نشاندار شده به‌دلیل بزرگ‌تر بودن اندازه مولکول‌ها تخلیه به غده لنفاوی به زمان بیشتری نیاز دارد و فاصله زمانی حداقل ۴ ساعت بین تزریق و تلاش برای یافتن غده لنفاوی نگهبان توصیه می‌شود.

موارد منع کاربرد

تعداد مواردی که انجام بیوپسی غده لنفاوی نگهبان در آن منع می‌شود، زیاد نیست ولی باید مورد توجه قرار گیرند. یکی از مهم‌ترین آن‌ها وجود غده لنفاوی درگیر در معاینه بالینی است. در این بیماران به‌دلیل بسته شدن مسیر

لنفاوی دوم و سوم کمتر بوده است [۱۰]. لذا در برخی کشورها مانند ایران از فیتات نشاندار که دسترسی به آن آسان‌تر است، استفاده می‌شود.

در یک مطالعه صادقی و همکاران در ایران در دانشگاه علوم پزشکی مشهد از تکنسیوم ۹۹ سستامیسی به جای تکنسیوم ۹۹آنتی مونی سولفاید کولوئید استفاده کردند و نتایج خوب و مشابهی را به‌دست آوردند.

ایندوسیاین سبز یکی از موادی است که محققان ژاپنی در مواردی آن را به کار برده و گزارش کرده‌اند. در این روش ابتدا ماده مورد نظر را تزریق و سپس با استفاده از نور فرابنفش آن را تا زیر بغل دنبال می‌کنند و محل تجمع دارو را باز می‌کنند و غده لنفاوی نگهبان را که با نور مخصوص قابل تشخیص است مشخص می‌کنند و برمی‌دارند. استفاده از این روش در حال حاضر در دست تحقیق است و مورد تأیید دستورالعمل‌های معتبر نمی‌باشد.

محل تزریق

مطالعات زیادی برای بررسی بهترین محل برای تزریق داروی مورد استفاده صورت گرفته است. در روش تزریق در اطراف تومور میزان یافتن غده لنفاوی نگهبان خوب بود اما، در مقایسه با روش دور آرئول امکان ورود به غده لنفاوی پستانی داخلی بالاتر و در نتیجه امکان عدم یافتن غده لنفاوی نگهبان بیشتر است و در صورتی که جراح این روش را انتخاب کند، باید حجم ماده تزریقی بیشتر باشد به‌صورتی که در هر ۴ طرف تومور بین ۱ تا ۲ میلی‌لیتر از مایع تزریق شود (جمعاً ۴ تا ۸ میلی‌لیتر) و انجام اسکن نیز با تأخیر بیشتری نسبت به روش زیر جلدی انجام شود زیرا تراکم لنفاتیک داخل پستان نسبت به لنفاتیک زیر جلد کمتر است و تخلیه به غده لنفاوی کندتر صورت می‌گیرد به همین دلیل انجام اسکن دینامیک نیز در این بیماران توصیه نمی‌شود [۱۱].

تزریق داخل تومور به‌دلیل احتمال پراکنده کردن تومور و کاشته شدن تومور در مسیر تزریق، مورد قبول محققان نیست به‌ویژه اینکه روش‌های جایگزین با موفقیت بالا وجود دارد که جراح را از استفاده از این روش بی‌نیاز می‌کند.

روشی که در حال حاضر از طرف بیشتر جراحان پذیرفته شده و به راحتی قابل انجام است، تزریق در لبه

لنفای و جایگزین شدن غده لنفای توسط سلول‌های تومور، ماده تزریق شده وارد غده لنفای درگیر نمی‌شود و احتمال منفی کاذب بالا می‌رود [۱۴].

در بیمارانی که تشخیص آن‌ها براساس معاینه بالینی کارسینوم التهابی است، انجام بیوپسی غده لنفای نگهبان توصیه نمی‌شود و پس از انجام شیمی‌درمانی نئوادجوانت، بیمار باید تحت ماستکتومی و دیسکسیون زیربغل قرار گیرد.

در مورد اندازه تومور گرچه در تومورهای بزرگ‌تر از ۳ سانتی‌متر انجام بیوپسی غده لنفای نگهبان با مخالفت‌هایی روبرو بود اما، در حال حاضر اندازه تومور به‌تنهایی منعی برای بیوپسی غده لنفای نگهبان نمی‌باشد [۱۵] می‌توان گفت که از زمان به‌کارگیری بیوپسی غده لنفای نگهبان در بین جراحان، هر روز از موارد منع انجام آن کاسته می‌شود و استفاده از این روش در موارد بیشتری از سرطان‌های پستان توصیه می‌شود از جمله مواردی که در مورد انجام بیوپسی غده لنفای نگهبان و زمان انجام آن بحث‌ها و نظرات متفاوتی داده شده است، انجام این روش در بیمارانی است که قبل از عمل تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته‌اند. در این بیماران اگر انجام شیمی‌درمانی به‌دلیل پیشرفته بودن بیماری از نظر موضعی باشد و منظور از انجام آن پسرقت تومور و قابل عمل کردن آن باشد، انجام بیوپسی غده لنفای نگهبان کمتر استفاده می‌شود چون در اغلب این بیماران غده لنفای درگیر وجود دارد. به عبارت دیگر ملاک، ارزیابی وضعیت بیمار قبل از شروع شیمی‌درمانی می‌باشد. در بیمارانی که انجام شیمی‌درمانی برای کوچک کردن تومور به‌کار می‌رود و درگیری کلینیکی زیربغل در معاینه وجود ندارد، انجام بیوپسی غده لنفای نگهبان قبل از انجام شیمی‌درمانی توصیه می‌شود. اگرچه در بعضی مطالعات این کار پس از انجام شیمی‌درمانی نیز انجام شده است، برخی محققان معتقد هستند که به‌دلیل اینکه پاک شدن غدد لنفای از بدخمی ممکن است مانند درگیری آن به‌ترتیب صورت نگیرد، لذا انجام این کار بهتر است قبل از شروع شیمی‌درمانی انجام شود و در این صورت منفی کاذب کمتری دارد [۱۶-۱۸].

چند مطالعه نیز استفاده از خصوصیات کلینیکی و نوموگرام‌ها را برای پیشگویی درگیری غدد لنفای دیگر پیشنهاد کرده‌اند که نیاز به بررسی بیشتری دارد [۱۹].

در بیمارانی که به‌دلیل سرطان پستان درجا و غیر مهاجم درمان می‌شوند، انجام مرحله‌بندی زیربغل به‌طور روتین توصیه نمی‌شود، اما در صورت لزوم برش بر روی پوست به‌دلیل بسته شدن مسیر لنفای بسته شده و عدم امکان انجام SLN در مراحل بعدی مثلاً برش‌های بزرگ در ناحیه فوقانی خارجی پستان یا انجام ماستکتومی می‌توان این کار را در همان مرحله اول انجام داد زیرا اگر در جواب پاتولوژی بیمار، مورد مهاجم گزارش شود باید بیمار تحت بررسی غده لنفای قرار گیرد و عدم سلامت مسیر لنفای موجب لزوم انجام دیسکسیون کامل می‌شود. موارد دیگری که برخی محققان انجام بیوپسی غده لنفای را در کارسینوم غیر مهاجم توصیه می‌کنند عبارت‌اند از: بروز کارسینوم غیر مهاجم با توده قابل لمس، وسعت زیاد ضایعه، وجود تهاجم عروقی و درجه بالای تومور و شک بالینی قوی برای درگیری احتمالی زیر بغل [۲۰ و ۲۱].

یکی از موارد منع انجام بیوپسی غده لنفای نگهبان در گذشته وجود تومور چندکانونی یا چندمرکزی در پستان بود که در این حالت به‌دلیل تخلیه مایع لنف از چند تنه لنفای، احتمال منفی کاذب بالاتر از تومورهای واحد در نظر گرفته می‌شد اما، تعدادی از مطالعات با بررسی این موارد و مقایسه با تومورهای تک‌کانونی تفاوت معنی‌داری در یافتن غده لنفای نگهبان و منفی کاذب آن پیدا نکردند [۲۲-۲۴] لذا، برخی جراحان برای تومورهای چندکانونی نیز این کار را انجام می‌دهند. در یک مطالعه از میلان، میزان یافتن غده لنفای نگهبان در بیماران با تومور چندکانونی ۱۰۰ درصد گزارش شده و میزان منفی کاذب آن کاملاً قابل قبول و مشابه تومورهای یک‌کانونی بوده است [۲۵].

در خانم‌های باردار تزریق ماده آبی ممنوع است اما، استفاده از سولفور کولوئید نشاندار، ایمن به‌نظر می‌رسد [۲۶].

در سرطان پستان آقایان نیز انجام بیوپسی غده لنفای نگهبان توصیه می‌شود و روش آن مشابه بانوان است [۲۷].

بررسی بافت شناسی:

برای بررسی غده لنفاوی نگهبان از نظر پاتولوژی که مهم‌ترین بخش برای تصمیم‌گیری است، روش سریع (فروزن) که حین عمل انجام می‌شود و روش غیرسریع یا دائمی وجود دارد که جراحان با توجه به شرایط موجود و ترجیح خود و بیمار انتخاب می‌کنند. در روش دائمی، جراح پس از برداشتن غده لنفاوی نگهبان آن را برای پاتولوژی دائمی می‌فرستد و کار بیشتری در ناحیه زیربغل انجام نمی‌دهد لذا، تصمیم‌گیری در مورد انجام یا عدم انجام پاکسازی زیر بغل به جواب پاتولوژی دائمی بیمار بستگی دارد. این روش در کشورهای اروپایی طرفداران بیشتری دارد و حسن آن قابل اعتمادتر بودن خصوصاً در موارد متاستازهای کوچک‌تر از ۲ میلی‌متر (میکرومتاستاز) می‌باشد. عیب این روش نیاز به عمل جراحی مجدد در صورت مثبت بودن غده لنفاوی نگهبان از نظر متاستاز است.

در روش سریع از دو روش برای بررسی پاتولوژی غده لنفاوی می‌توان استفاده کرد. روش اول بافت یخ زده است که نیمی از غده لنفاوی، فریز و از آن اسلاید سریع تهیه می‌شود و زیر میکروسکوپ مشاهده می‌گردد و نیمی از آن برای بررسی دائمی نگه داشته می‌شود.

روش دوم یا تهیه نمونه تماسی (touch prep) روش آسان‌تر و سریع‌تری است که در برخی مراکز از آن به‌تنهایی یا همراه با نمونه یخ‌زده استفاده می‌شود [۲۹-۳۲]. در این روش مقطع نصف شده غده لنفاوی با لام تماس داده می‌شود و سلول‌ها روی لام، رنگ‌آمیزی و مشاهده می‌شوند. در مطالعاتی در لندن میزان حساسیت این روش ۸۱ درصد و میزان اختصاصی بودن آن ۱۰۰ درصد گزارش شده است [۳۳] اما، باید توجه داشت که استفاده از این روش به حضور پاتولوژیست علاقه‌مند و ماهر در این زمینه بستگی دارد.

برخی از پاتولوژیست‌ها و جراحان انجام رنگ‌آمیزی اختصاصی IHC یا سیتوکراتین را در بررسی سلولی ترجیح می‌دهند اما، به دلیل هزینه بالا و نیاز به وقت بیشتر، بسیاری از منابع این کار را مقرون به صرفه نمی‌دانند و توصیه نمی‌کنند. در عین حال نتیجه‌گیری از مطالعات جدید نشان می‌دهد که وجود سلول‌های تک درگیر در غده لنفاوی که توسط سیتوکراتین مشخص می‌شود، نیازی به انجام دیسکسیون کامل ایجاد نمی‌کند و

لذا بررسی IHC تأثیر زیادی در تصمیم‌گیری ما برای برداشتن بقیه غدد لنفاوی نخواهد داشت [۳۴ و ۳۵]. یکی از روش‌هایی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است و دقت بسیار بالایی دارد، روش RT-PCR است که قادر به تشخیص یک سلول سرطانی در بین یک میلیون سلول سالم است و بر روی بلوک پارافینی نیز قابل انجام است. لذا، در بیماران با کارسینوم مهاجم لوبولار مناسب است زیرا این کارسینوم به‌صورت سلول‌های تک‌تک یا دسته‌های سلولی کوچک متاستاز لنفاوی می‌دهد. در این روش احتمال بروز منفی کاذب به دلیل بروز اختلال در جدا کردن RNA از سلول و یا نمونه ناکافی وجود دارد لذا حساسیت و اختصاصی بودن این تست در حال بررسی و مطالعه است [۳۶].

برخورد با غده لنفاوی نگهبان درگیر

در حال حاضر رفتار قابل قبول برای مثبت بودن غده لنفاوی نگهبان، انجام دیسکسیون غدد لنفاوی زیر بغل است زیرا در مطالعات متعددی ریسک وجود درگیری در بقیه غدد لنفاوی حدود ۵۰ درصد گزارش شده است اما از طرف دیگر با توجه به اینکه در ۵۰ درصد مواردی که غده لنفاوی نگهبان مثبت است و بقیه غدد لنفاوی درگیری ندارند، تمایل زیادی برای حذف کردن دیسکسیون کامل در مراحل اولیه سرطان پستان علیرغم وجود یک غده مثبت وجود دارد [۳۷]. به همین منظور مطالعات مختلفی به بررسی این موضوع پرداخته‌اند.

در صورت وجود سلول‌های ایزوله درگیر در غده لنفاوی^۱، ریسک متاستاز در بقیه غدد لنفاوی در حدود ۱۰ درصد است.

در مطالعه آلمانی MIRROR [۳۸] ریسک عود زیربغل در بیماران با میکرومتاستاز که تحت دیسکسیون قرار نگرفته بودند، ۵ درصد بود که در مقایسه با ۱ درصد در بیماران دیسکسیون شده بالاتر بود. اما، در موارد وجود سلول‌های تومورال تک‌تک در غده لنفاوی نگهبان تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه بیمار (آن‌هایی که دیسکسیون کامل شدند و آن‌هایی که فقط غده لنفاوی نگهبان برداشته شد) دیده نشده است لذا، حذف دیسکسیون در این بیماران منطقی به نظر می‌رسد.

^۱. isolated tumor cells

بیمار و چشم‌پوشی از انجام دیسکسیون کامل در موارد مشابه تمایل داشتند.

نتیجه‌گیری

بیوپسی غده لنفاوی نگهبان در حال حاضر در بیماران با سرطان مراحل اولیه، استاندارد درمانی است و توصیه می‌شود جراحان پستان در تمامی مراکز این روش را برطبق منابع معتبر انجام دهند. در مراکز مختلف ممکن است بسته به تجربیات موجود نوع ماده مصرفی، روش تزریق، روش یافتن غده در هنگام عمل، بررسی بافت‌شناسی و برخورد با غده لنفاوی با سطوح مختلف درگیری (میکروسکوپی یا ماکروسکوپی) متفاوت باشد اما، باید توجه داشت که انجام این روش طبق استانداردهای توضیح داده شده در دستورالعمل‌های معتبر می‌تواند نتایج قابل اعتمادتری داشته باشد و روش‌های جدید باید در مطالعات گسترده مورد بررسی قرار گیرند.

برخی مطالعات در حال بررسی انجام رادیوترایبی زیرغل به‌جای دیسکسیون زیرغل در بیماران در مراحل اولیه سرطان پستان و یا با غده لنفاوی نگهبان مثبت می‌باشند [۳۹ و ۴۰].

در آخرین مطالعه‌ای که نتایج آن جدیداً منتشر شده است، بیمارانی که تومور کوچک‌تر از ۵ سانتی‌متر داشتند و کاندید عمل جراحی حفظ پستان و رادیوترایبی متعاقب آن بودند و تحت عمل بیوپسی غده لنفاوی نگهبان قرار گرفتند، به دوگروه تقسیم شدند: بیماران گروه اول در صورت مثبت بودن یک یا دو غده لنفاوی نگهبان، تحت انجام دیسکسیون کامل قرار نگرفتند و بیماران گروه دوم با همین شرایط تحت دیسکسیون کامل قرار گرفتند. این دوگروه از نظر میزان بقای بدون بیماری و بقای کلی پس از ۵ سال با یکدیگر مقایسه شدند و تفاوت معنی‌داری پیدا نشد [۴۱]. گرچه این مطالعه به‌دلیل کمتر بودن میزان مرگ‌ومیر نسبت به میزان مورد انتظار زودتر از موعد بسته شد، تعداد زیادی از جراحان براساس آن به صحبت با

References

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2(6): 335-9; discussion 340.
2. Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Gattuso J, Canizales A, Wells CA, Carpenter R. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localization in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(2):147-52.
3. Golshan M, Nakhli F. Can Methylene Blue Only Be Used in Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer? *Breast J* 2006; 12(5): 428-30.
4. Varghese P, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Mostafa A, Gattuso JM, Carpenter R. Methylene Blue Dye—A Safe and Effective Alternative for Sentinel Lymph Node Localization
5. Ishikawa T, Momiyama N, Hamaguchi Y, Tanabe M, Tomita S, Ichikawa Y, Nakatani Y, Sasaki T, Nozawa A, Inayama Y, Inui K, Shimada H. Blue-dye technique complements four-node sampling for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(10): 1119-24.
6. Cundiff JD, Wang YZ, Espenan G, Maloney T, Camp A, Lazarus L, Stoller A, Brooks R,

- Torrance B, Stafford S, O'Leary JP, Woltering EA. A phase I/II trial of 125I methylene blue for one-stage sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2007; 245(2): 290-6.
7. Stafford SJ, Wright JL, Schwimer J, Anthony CT, Cundiff JD, Thomson JL, Wang YZ, Espenan G, Maloney T, Camp A, Woltering EA. Development of 125I-methylene blue for sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2006; 94(4): 293-7.
8. Wallace AM, Hoh CK, Darrah DD, Schulteis G, Vera DR. Sentinel lymph node mapping of breast cancer via intradermal administration of Lymphoseek. *Nucl Med Biol* 2007; 34(7): 849-53.
9. de Paulis T. Drug evaluation: Lymphoseek - Neoprobe's sentinel lymph node imaging agent for use in cancer patients. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(12): 1100-7.
10. Paiva GR, Filho RS, Ferreira LM, Wagner J, Nogueira SA, Novo NF, Juliano Y, Rocha JL. Phytate technetium-99m versus dextran 500 technetium-99m in the sentinel lymph node biopsy. *Acta Radiol* 2006; 47(1):65-70.
11. Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, Turkmen C, Ozel S, Eroglu A, Igci A, Yavuz E, Tuzlali S, Muslumanoglu M, Cantez S. Comparison of different injection sites of radionuclide for

- sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Clin Nucl Med* 2008; 33(4): 262-7.
12. Kavallaris A, Camara O, Runnebaum IB. J Subareolar blue dye only injection sentinel lymph node biopsy could reduce the numbers of standard axillary lymph node dissection in environments without access to nuclear medicine. *Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134(6): 667-72.
 13. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, Gibson R, Mancino A, Korourian S, Klimberg VS. Ann Surg. Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann 2004 surg* 239(6): 841-5.
 14. Quan ML, McCready D. The Evolution of Lymph Node Assessment in Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2009; 99: 194-8.
 15. Ruano R, Ramos M, García-Talavera JR, García Macías MC, Martín de Arriba A, González-Orús JM, Iglesias M. Sentinel node biopsy in T2 breast cancers larger than 3 cm and clinically negative axilla compared with the T1-T2 <3 cm standard indication. *Rev Esp Med Nucl* 2008; 27(3): 176-82.
 16. Hino M, Sano M, Sato N, Homma K. Sentinel Lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in a patient with operable breast cancer. *Surge Today* 2008.
 17. Menard JP, Extra JM, Jacquemier J, Buttarelli M, Lambaudie E, Bannier M, Brenot Rossi I, Houvenaeghel G. N 3 Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009; 19.
 18. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, Le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, Mouret-Reynier MA, Kwiatkowski F, Maublant J, Tchirkov A, Dauplat J. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1316-21.
 19. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, Le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, Mouret-Reynier MA, Kwiatkowski F, Maublant J, Tchirkov A, Dauplat J. Clinicopathological Factors and Nomograms Predicting Nonsentinel Lymph Node Metastases after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 2.
 20. Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, Reitsamer R, Roka S, Pöstlberger S, Haid A. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: findings from the Austrian Sentinel Node Study Group. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(12): 3378-83.
 21. Omranipour R. Sentinel node biopsy review of recent studies. *Magazine of faculty of medicine*.
 22. Wiatrek R, Kruper L. Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer. *Maturitas* 2011; 69(1): 7-10.
 23. Gentilini O, Veronesi P, Botteri E, Soggiu F. Sentinel Lymph Node Biopsy in Multicentric Breast Cancer: Five-Year Results in a Large Series from a Single Institution. *Ann Surg Oncol*.
 24. Gentilini O, Trifiro G, Soteldo J, Luini A, Intra M, Galimberti V, Veronesi P. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 507-10.
 25. Lo YF, Cheung YC, Hsueh S, Ho KC. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multifocal/multicentric breast cancer. *Chang Gung Med J* 2009; 32(1): 51-8.
 26. Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegel B, Bernik S, Mills C, Wallack M, Abdel-Dayem HM. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable or non palpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 7-10.
 27. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Weaver DI. Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patients. *Breast* 1998; 4: 67-74.
 28. NCCN guidelines for breast cancer treatment 2011; 12.
 29. Usman T, Rowlands DC, England DW. Rapid preoperative assessment of axillary lymph node status using imprint cytology. *Breast* 1999; 8(3): 101-3.
 30. Fujishima M, Watatani M, Inui H, Hashimoto Y, Yamamoto N, Hojo T, Hirai K, Yamato M, Shiozaki H. Touch imprint cytology with cytokeratin immunostaining versus Papanicolaou staining for intraoperative evaluation of sentinel lymph node metastasis in clinically node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(4): 398-402.
 31. Khanna R, Bhadani S, Khanna S, Pandey M, Kumar M. Touch imprint cytology

- evaluation of sentinel lymph node in breast cancer. *World J Surg* 2011; 35(6): 1254-9.
32. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Mansel RE. Intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry. Part II. Results. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(5): 484-7.
33. Chicken DW, Kocjan G, Lee AC. Intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastasis in breast cancer. *British Journal of surgery* 2006; 93: 572-6.
34. Murphy CD, Jones JL, Javid SH, Michaelson JS, Nolan ME, Lipsitz SR, Specht MC, Lesnikoski BA, Hughes KS, Gadd MA, Smith BL. Do sentinel node micrometastases predict recurrence risk in ductal carcinoma insitu and ductal carcinoma insitu with microinvasion? *Am J Surg* 2008; 196(4): 566.
35. R. Cote AE, Giuliano D, Hawes KV. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. *J clinical oncol* 28:18s,2020(suppl;abstr Cra504)
36. Veys I, Durbecq V, Majjaj S, Schobbens JC, Noterman D, Sirtaine N, Martinez MD, Hertens D. Eighteen months clinical experience with the GeneSearch breast lymph node assay. *Am J Surg* 2009; 26.
37. Noguchi M. Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(2): 129-34.
38. Tjan-Heijnen VC, de Boer M. Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study. *Discov Med* 2009; 8(42): 137-9.
39. Recht A. Can Radiotherapy Replace Axillary Dissection for Patients with Positive Sentinel Nodes? *Breast Dis* 2010; 23.
40. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM. 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 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 927-33.
41. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 9; 305(6):569-75.