



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ
ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΤΟΥ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ»**

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Λιοβάρου Ειρήνη ιατρός Ακτινοδιαγνώστης.

Επιβλέπων καθηγητής: Βώρος Διονύσιος Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής.

ΑΘΗΝΑ
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL

POSTGRADUATE DEGREE IN
«SURGICAL ONCOLOGY»

POSTGRADUATE THESIS

**«ULTRASOUND EVALUATION OF AXILLARY LYMPH NODES AND COMPARISON OF THE
RESULTS WITH THE SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN WOMEN WITH BREAST
CANCER»**

Postgraduate student: Liovarou Eirini MD, Radiologist

Supervisor Professor: Voros Dionisios Emeritus Professor of Surgery

ATHENS
SEPTEMBER 2018

*“Στον σύντροφό μου Μιχάλη,
για την τεχνική επιμέλεια αυτής της δουλειάς,
αλλά κυρίως για τη σταθερή ενθάρρυνση και υποστήριξή του
σε κάθε νέο στόχο που βάζω στη ζωή μου.”*

Ευχαριστίες:

Στον επιβλέποντα αυτής της εργασίας, Ομότιμο Καθηγητή Χειρουργικής κ. Βώρο Διονύσιο, για τις προτάσεις του στην επιλογή θεματολογίας, τις συμβουλές και τις παρατηρήσεις του, αλλά κυρίως για την πάντα άμεση και πρόθυμη απόκρισή του, οπότεδήποτε και αν του ζητήθηκε.

Στον διευθυντή της Ά Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γ.Ν.Α., Καθηγητή κ. Ζωγράφο Γεώργιο, για την πρότασή του όσον αφορά την θεματολογία της παρούσας εργασίας, αλλά και την άδεια πρόσβασης στις υλικοτεχνικές υποδομές και τις ασθενείς της Μονάδας Μαστού.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής κ. Μιχαλόπουλο Νίκο, που χωρίς την πρακτική και θεωρητική βοήθειά του δε θα ήταν δυνατό να διεκπεραιωθεί αυτή η εργασία στο χειρουργικό της σκέλος.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω τον συμφοιτητή μου σε αυτό το ΠΜΣ και ειδικευόμενο ιατρό χειρουργικής της Ά Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής κ. Καραθανάση Παναγιώτη ο οποίος ήταν η συνδετική μου γέφυρα με τα περιστατικά που άπτονταν της μελέτης και με το πρόγραμμα των χειρουργείων, καθώς ο χώρος εργασίας μου ήταν διαφορετικός.

Τέλος θερμές ευχαριστίες στον δ/ντή μου στο τμήμα Υπερηχοτομογραφίας του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας κ. Χατζηβασιλείου Άνθιμο και τους συναδέλφους μου, για την κατανόηση που επέδειξαν όσον αφορά τον χρόνο της απουσίας μου, προκειμένου να μπορέσει να πραγματοποιηθεί αυτό το εγχείρημα.

Λιοβάρου Ειρήνη

Περιεχόμενα - Contents

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
Η ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ	8
Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ.....	8
Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ.....	10
Η ΜΕΛΕΤΗ ACOSOG ZOO11.....	13
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΑΘΙΕΡΩΣΗ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ.	13
Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΗΘΗΣΗΣ.	17
ΤΑ ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΛΟΗΘΕΙΑΣ - ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ.	18
ΤΑ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΛΟΗΘΕΙΑΣ / ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ.	20
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	26
ΣΚΟΠΟΣ	26
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	27
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	30
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΚΑΘΕ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟΥ ΞΕΧΩΡΙΣΤΑ.	31
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΣΑΝ ΣΥΝΟΛΟ	39
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	44
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	45
ΕΠΙΛΟΓΟΣ	48
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	53

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αξιολόγηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί ένα κομβικό σημείο στην διαχείριση του καρκίνου του μαστού, καθώς επηρεάζει την σταδιοποίηση της νόσου, τον θεραπευτικό σχεδιασμό αλλά και την συνολική πρόγνωση της γυναίκας. Η τάση στην σύγχρονη χειρουργική του μαστού έχει μετατεθεί από τις μεγάλες και ακρωτηριαστικές επεμβάσεις της ριζικής μαστεκτομής του 19^{ου} αιώνα, στις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές του σήμερα. Κατά τις 3-4 τελευταίες δεκαετίες, οι τροποποιημένες ριζικές μαστεκτομές και οι τεχνικές διατήρησης του παρεγχύματος έχουν γίνει οι διαδικασίες ρουτίνας στην χειρουργική ογκολογία του μαζικού αδένα. Παρόλη αυτή την τάση, ο χειρουργικός καθαρισμός της μασχάλης με τη συνοδό νοσηρότητά του, παρέμεινε βασικό στοιχείο της χειρουργικής του μαστού μέχρι και την δεκαετία του '90.

Με στόχο να επιτύχουμε πιο εξατομικευμένη θεραπεία και να ελαττώσουμε τη νοσηρότητα, ξεκίνησε η εισαγωγή του φρουρού λεμφαδένα στην χειρουργική πρακτική. Όπως δημοσίευσαν το 2003 σε μία μεγάλης κλίμακας μελέτη οι Veronesi και συνεργάτες [1], οι ασθενείς με αρνητική βιοψία φρουρού λεμφαδένα που δεν υπέστησαν λεμφαδενικό καθαρισμό είχαν βελτιωμένη ποιότητα ζωής χωρίς επίπτωση στην έκβαση της νόσου, συγκριτικά με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό.

Έτσι το 2005 μία ομάδα ειδικών από την American Society of Clinical Oncology ανακοίνωσε ότι σε ασθενείς με πρώιμου σταδίου καρκίνο μαστού, η διαδικασία της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα θα έπρεπε να είναι το gold standard και να προκρίνεται έναντι της λεμφαδενικής αποψίλωσης της μασχάλης. Ως εκ τούτου, μόνο γυναίκες με θετικά ευρήματα στη βιοψία του φρουρού θα έπρεπε να προχωρούν σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Εξάλλου, η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από την American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), 2011 έδειξε ότι η αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων δεν προσφέρει επιπλέον όφελος σε επιλεγμένες γυναίκες με όγκους σταδίου T1, T2 οι οποίες έχουν μόνο έναν ή δύο θετικούς λεμφαδένες κατά την διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. Όσο λοιπόν η τάση της σύγχρονης θεραπευτικής πρακτικής κατευθύνεται σε λιγότερο επεμβατικές διαδικασίες, τόσο μεγαλώνει η ανάγκη για ακριβή προεγχειρητική σταδιοποίηση ώστε να μην υποεκτιμηθεί η νόσος.

Η υπερηχογραφική αξιολόγηση της μασχάλης προεγχειρητικά, απέκτησε όλο και μεγαλύτερη σημασία, καθώς ελάττωσε το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (περίπου 8%) του φρουρού λεμφαδένα. Επιπλέον το υπερηχογράφημα της μασχαλιαίας κοιλότητας, μείωσε το ποσοστό των ασθενών που έπρεπε να υποστούν τη διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα, επιτρέποντας στις γυναίκες που είχαν θετικά ευρήματα επιβεβαιωμένα με διαδερμική βιοψία, να προχωρήσουν απευθείας σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Έτσι ελαττώθηκε σημαντικά ο χειρουργικός χρόνος ή και σε ορισμένες

περιπτώσεις απειράτη μία δεύτερη χειρουργική επέμβαση. Καθώς τα σύγχρονα μηχανήματα υπερήχων προσφέρουν ολοένα και μεγαλύτερες δυνατότητες στην απεικόνιση, δημιουργήθηκε το ερώτημα αν η σύγχρονη τεχνολογία μπορεί πλέον να μας προσφέρει απεικονιστικά αποτελέσματα ανάλογης βαρύτητας της ιστολογικής εξέτασης. Η μελέτη αυτή θα προσπαθήσει να διερευνήσει κατά πόσον η υπερηχογραφική εξέταση μπορεί να διαχωρίσει αποτελεσματικά τους φυσιολογικούς από τους διητημένους λεμφαδένες και πιθανώς να αντικαταστήσει με ασφάλεια, τη χειρουργική διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. Προσεγγίσαμε το ερώτημα αυτό αρχικά παραθέτοντας τα δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία στο γενικό μέρος και κατόπιν αναλύοντας τα συμπεράσματα της δικής μας μελέτης στο ειδικό μέρος, ενώ έγινε και σύγκριση των δικών μας αποτελεσμάτων με τα αποτελέσματα δημοσιευμένων μελετών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων αντανακλά την αλληλεπίδραση αφενός μεταξύ της επιθετικότητας του όγκου που τείνει να εξαπλώνεται και να μεθίσταται και αφετέρου της αντίστασης του ξενιστή και της προσπάθειάς του να περιορίσει τη νόσο. Η διήθηση των λεμφαδένων είναι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας - ανεξάρτητα από άλλους προγνωστικούς παράγοντες όπως το μέγεθος- για την πρόγνωση της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Στην 5ετία, για όλους του τύπους καρκίνου του μαστού, τα ποσοστά επιβίωσης είναι μεγαλύτερα του 82% για ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες. Το ποσοστό αυτό πέφτει στο 73% όταν έχουν διηθηθεί 1-3 λεμφαδένες, 46% όταν έχουν διηθηθεί 4 – 12 λεμφαδένες και στο 28% όταν πάνω από 13 λεμφαδένες βρεθούν θετικοί. [1]

Η ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ

Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ.

Το υπερηχογράφημα είναι η πιο εύχρηστη και άμεση μέθοδος απεικονιστικής εκτίμησης των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Παρόλα αυτά παραμένει δύσκολη η διάκριση ανάμεσα σε καλοήθεις αντιδραστικούς λεμφαδένες και σε αυτούς που εμφανίζουν μεταστατική διήθηση. Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας [2] έδειξε ότι η ευαισθησία των υπερήχων κυμαίνεται μεταξύ 50-87% για την αναγνώριση μη ψηλαφητών μεταστατικών λεμφαδένων με κριτήριο το μέγεθος και 30-76% με μορφολογικά κριτήρια (όπως σχήμα, πάχος φλοιού, εξάλειψη λιπώδους πύλης κτλ). Η ειδικότητα ήταν 55-97% βασιζόμενη στο μέγεθος και 88-98% βασιζόμενη στη μορφολογία. Το μέγεθος και η μορφολογία ελέγχονται με το συμβατικό B-mode υπερηχογράφημα (εικόνα στην κλίμακα του γκρι). Η αγγείωση του οργάνου εκτιμάται με το έγχρωμο Doppler ενώ η ελαστογραφία υπολογίζει την σκληρότητα του ιστού. Με τον όρο «υπερηχογράφημα» εννοούμε την εξέταση με τη χρήση του B-mode και του έγχρωμου Doppler που υπάρχει σε όλα τα σύγχρονα μηχανήματα υπερήχων. Η ελαστογραφία δεν αποτελεί μέρος της συμβατικής υπερηχογραφικής εξέτασης και αφορά λογισμικό που παρέχεται σε ορισμένους τύπους μηχανημάτων, ανάλογα με τις προδιαγραφές του κατασκευαστή.

Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά που έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μεταστατικής διήθησης ενός λεμφαδένα, με ποικίλο βαθμό επιτυχίας, είναι τα εξής: α) στρογγυλό σχήμα β) πάχος φλοιού μεγαλύτερο από 2,5 – 3,0 mm ή εστιακή πάχυνση του φλοιού γ) απώλεια της λιπώδους πύλης δ) ανώμαλη περιφερική ροή στο έγχρωμο Doppler.

Η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων επηρεάζει τον θεραπευτικό σχεδιασμό. Για παράδειγμα σε περίπτωση νόσου N2 (> 4 καθηλωμένοι λεμφαδένες επιπέδου I και II ή μεμονωμένοι έσω μαστικοί λεμφαδένες) ενδείκνυται νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. (βλ. πίνακα 1). Η απουσία κλινικά θετικής μασχάλης μας επιτρέπει να σκεφτούμε την επιλογή του φρουρού λεμφαδένα και να αποφύγουμε άσκοπο λεμφαδενικό καθαρισμό, ενώ από την άλλη, η διήθηση ενός μασχαλιαίου λεμφαδένα αποτελεί ένδειξη για επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοβολία της υπερκλείδιας χώρας. [1]

Πίνακας 1: TNM σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού – Κλινική λεμφαδενική σταδιοποίηση.

Σταδιοποίηση TNM: Κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια		
Στάδιο	Επίπεδο Berg	Στάδιο
N1	I και II ομόπλευροι ΚΙΝΗΤΟΙ	II
N2	I και II ομόπλευροι ΚΑΘΗΛΩΜΕΝΟΙ Μεμονωμένοι έσω μαστικής αλύσου.	IIIA
N3	III ομόπλευροι Έσω μαστικοί I ή II Υπερκλείδιοι	IIIC

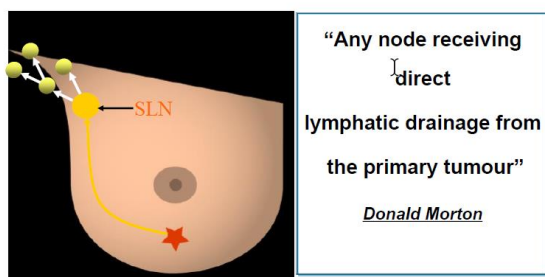
Πίνακας 2: TNM σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού – λεμφαδενική σταδιοποίηση με παθολογοανατομικά κριτήρια.

TNM σταδιοποίηση – Παθολογοανατομικά κριτήρια.	
Επιχώριοι λεμφαδένες pN	
Nx	Η διήθηση επιχώριων λεμφαδένων δεν μπορεί να εκτιμηθεί (π.χ. αφαιρέθηκαν χειρουργικά ή μη διαθέσιμοι για ιστολογική εξέταση.)
N0	Χωρίς ιστολογικά επιβεβαιωμένη διήθηση επιχώριων λεμφαδένων και χωρίς επιπρόσθετη εξέταση για μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (ITC).
N0(i)	(-) ιστολογική εξέταση και (-) ανοσοϊστοχημία (IHC).
N0 (i+)	(-) ιστολογική, (+) ανοσοϊστοχημία με αθροίσεις κυττάρων < 0,2 mm. (θεωρείται χωρίς μετάσταση).
N0(mol-)	(-) ιστολογική, (-) μοριακή βιολογία (RT-PCR =PCR ανάστροφης μεταγραφάσης)
N0 (mol+)	(-) ιστολογική, (+) μοριακή βιολογία (RT-PCR).
N1mi	Μικρομεταστάσεις > 0,2 mm και ≤2 mm.
N1	Ανάμιξη 1 έως 3 μασχαλιαίων λεμφαδένων και/ ή ανάμιξη της έσω θωρακικής αλύσου που ανιχνεύεται ιστολογικά, χωρίς κλινικά σημεία.
N1a	Ανάμιξη 1–3 μασχαλιαίων λεμφαδένων.
N1b	Ανάμιξη της έσω θωρακικής αλύσου που ανιχνεύεται ιστολογικά, χωρίς κλινικά σημεία.
N1c	Κατηγορίες N1a και N1b μαζί. (+pN1apN1b).
N2	Διήθηση 4-9 μασχαλιαίων λεμφαδένων ή διήθηση σύστοιχων έσω μαστικών λεμφαδένων χωρίς όμως συμμετοχή μασχαλιαίων.
N2a	Διήθηση 4-9 μασχαλιαίων λεμφαδένων με τουλάχιστον ένα κυτταρικό άθροισμα > 2mm.
N2b	Διήθηση σύστοιχων έσω μαστικών λεμφαδένων χωρίς όμως συμμετοχή μασχαλιαίων λεμφαδένων.
N3	Διήθηση τουλάχιστον 10 μασχαλιαίων λεμφαδένων ή υποκλείδιων λεμφαδένων (επίπεδο III) ή διήθηση των σύστοιχων έσω μαστικών λεμφαδένων με μασχαλιαία συμμετοχή ή διήθηση > 3 μασχαλιαίων λεμφαδένων και διήθηση έσω μαστικών λεμφαδένων που ανιχνεύονται ιστολογικά χωρίς κλινικές ενδείξεις, ή διήθηση των σύστοιχων υπερκλείδιων λεμφαδένων.
N3a	Διήθηση ≥10 μασχαλιαίων λεμφαδένων ή διήθηση υποκλείδιων λεμφαδένων.
N3b	Διήθηση των σύστοιχων έσω μαστικών λεμφαδένων με μασχαλιαία συμμετοχή ή διήθηση > 3 μασχαλιαίων λεμφαδένων και διήθηση έσω μαστικών λεμφαδένων που ανιχνεύονται ιστολογικά χωρίς κλινικές ενδείξεις.
N3c	Διήθηση σύστοιχων υπερκλείδιων λεμφαδένων.

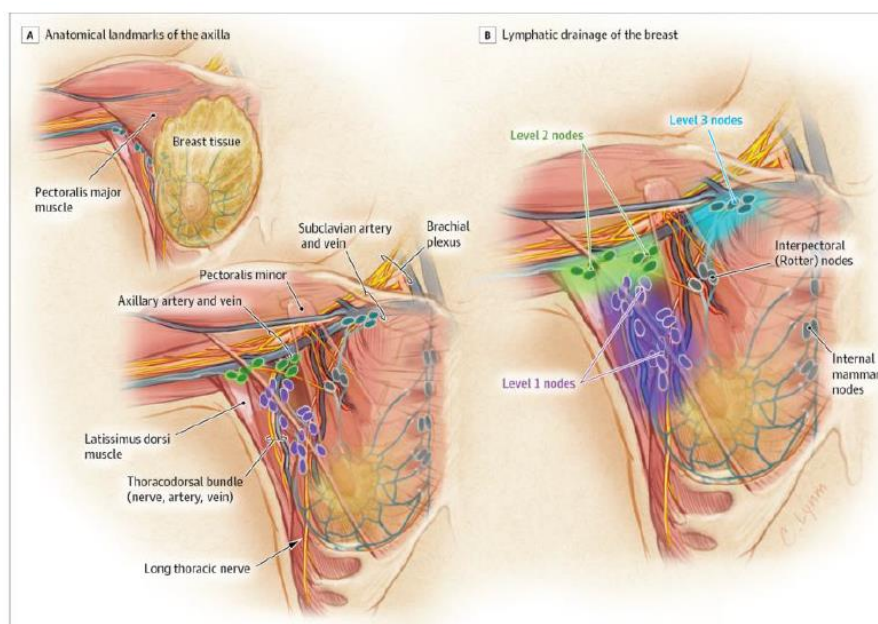
Ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός είναι η πιο ασφαλής τεχνική για την εκτίμηση της λεμφαδενικής διήθησης της μασχάλης. Ωστόσο η τεχνική αυτή περιορίζεται από τα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας με παρενέργειες όπως το λεμφοίδημα (2-18%), ο πόνος (16-56%) ο περιορισμός της κινητικότητας του σύστοιχου ώμου (4-45%) και η αδυναμία του άνω άκρου (19-35%). Ο λεμφαδενικός καθαρισμός φαίνεται λιγότερο απαραίτητος για γυναίκες με όγκους < 20 mm (T1), για τις οποίες λεμφαδενική διήθηση προκύπτει σε λιγότερο από το 15-20% των περιπτώσεων. [1]

Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ.

Για να μειώσουμε τη νοσηρότητα από τον λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης, αναπτύχθηκε η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα η οποία ελέγχει και σταδιοποιεί τον πρώτο σταθμό της λεμφικής παροχέτευσης. Βασίζεται δε στην παρατήρηση ότι η λεμφαδενική εξάπλωση του όγκου ακολουθεί συγκεκριμένο πρότυπο σταδιακής ανάπτυξης από τη λεμφαδενική ομάδα I στην ομάδα II και κατόπιν στην ομάδα III. (βλ. εικόνες 2,3)

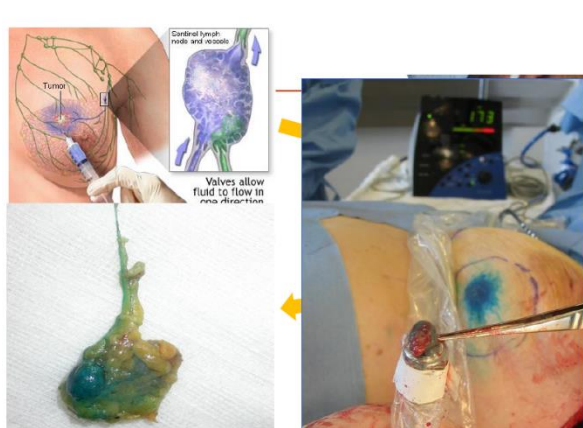


Εικόνα 1: ο λεμφαδένας φρουρός λαμβάνει απευθείας λεμφική αποχέτευση από την βλάβη.



Εικόνα 2: Οι λεμφαδενικοί σταθμοί της μασχάλης.

Η διαδικασία περιλαμβάνει την διεγχειρητική έγχυση κυανής χρωστικής περιθηλαία ή στην περιοχή του όγκου, καλή μάλαξη της περιοχής για να διευκολυνθεί η ροή δια των λεμφαγγείων και στη συνέχεια εντοπισμό του πρώτου λεμφαδενικού σταθμού της μασχάλης που υποδέχεται την χρωστική, ο οποίος και αφαιρείται για ταχεία βιοψία. Με την διπλή τεχνική, ραδιοϊσοτοπικά συμπλέγματα ενίονται στην ασθενή προεγχειρητικά και γίνεται εντοπισμός του ραδιοφαρμάκου στην μασχάλη με φορητό ανιχνευτή γ-ακτινοβολίας, ενώ παράλληλα εφαρμόζεται και η διαδικασία της έγχυσης μπλε χρωστικής για διπλή ταυτοποίηση του/των φρουρών λεμφαδένων.



Εικόνα 3: Η σήμανση του φρουρού λεμφαδένα.

Η διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα ενδείκνυται σε ασθενείς υποψήφιες για μαστεκτομή (π.χ. πολυεστιακό καρκίνωμα), αλλά και σε προηγηθείσα επέμβαση στον μαστό ή στην μασχάλη, τόσο πριν όσο και μετά επικουρική ΧΜΘ. Η διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα ωστόσο αντενδείκνυται σε τοπικά προχωρημένους όγκους (T3 και T4), σε φλεγμονώδη καρκίνο, σε εγκυμοσύνη και σε κλινικά θετική μασχάλη. Στους παρακάτω πίνακες (Πίνακες 3 και 4) παρατίθενται οι αντενδείξεις για τη διενέργεια της διαδικασίας του φρουρού λεμφαδένα, αλλά και ποιές περιπτώσεις ΔΕΝ αποτελούν αντένδειξη.

Πίνακας 3: Αντενδείξεις για τη διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. [3]

Ποιες είναι οι αντενδείξεις για λεμφαδένα φρουρό

- Όγκοι T3-T4
- Φλεγμονώδεις όγκοι
- Κλινικά ύποπτοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες
- Κύηση;

Πίνακας 4 : Περιπτώσεις που δεν αποτελούν αντένδειξη για να προχωρήσουμε στη διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. [3]

Ποιες ΔΕΝ είναι αντενδείξεις για λεμφαδένα φρουρό

- Προηγθείσα βιοψία ή ογκεκτομή στο μαστό (ASCO guidelines JCO 2005;23:7703-20)
- Προηγθείσα neoadjuvant χημειοθεραπεία με πλήρη ύφεση στη μασχάλη (32% ασθενών) (Kang e et al, J Breast Cancer 2011; 14:147-152)
- Πολυεστιακό καρκίνωμα (Schrenk P et al The Lancet 2001, 357;122)
- Διενέργεια ολικής μαστεκτομής

Αν ο φρουρός λεμφαδένας είναι αρνητικός με χρώση αιματοξυλίνης - ιωσίνης και με ανοσοϊστοχημεία, τότε η πιθανότητα ύπαρξης μετάστασης σε άλλο λεμφαδένα είναι $< 0,1\%$. [4] Έτσι, αν ο φρουρός λεμφαδένας είναι αρνητικός για κακοήθεια, ο ασθενής δεν υποβάλλεται σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Αν βρεθούν έως 2 θετικοί φρουροί λεμφαδένες, και υπό προϋποθέσεις, εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης και πάλι δεν απαιτείται (ACOSOG Z0011). [5] Ωστόσο αν ο φρουρός λεμφαδένας είναι θετικός σε ασθενή που υποβάλλεται σε μαστεκτομή, τότε ο λεμφαδενικός καθαρισμός είναι επιβεβλημένος.

- Εάν η μασχάλη είναι κλινικά και υπερηχογραφικά αρνητική το Golden standard της σταδιοποίησης είναι ο λεμφαδένας φρουρός με διπλή μέθοδο ανίχνευσης
- Εάν ο φρουρός είναι αρνητικός απαγορεύεται άλλη χειρ. παρέμβαση στη μασχάλη
- Εάν ο φρουρός είναι θετικός ακολουθεί λεμφαδενικός καθαρισμός εκτός εάν η ασθενής έχει τα κριτήρια της Z0011
- Εάν η μασχάλη είναι κλινικά θετική ή ο φρουρός αποτύχει γίνεται λεμφαδενικός καθαρισμός
- Εάν η μασχάλη είναι θετική και αρνητικοποιείται με προεγχειρητική ΧΜΘ, ακολουθεί λεμφαδένας φρουρός

Πίνακας 5: Η διαχείριση της μασχάλης ανάλογα με τα αποτελέσματα του φρουρού λεμφαδένα. [3]

Πίνακας 6: Ασθενείς που δε χρήζουν εκτεταμένου μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού μετά την διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. Το ποσοστό των ασθενών αυτών που θα εμφανίσουν λεμφαδενική υποτροπή στη μασχάλη είναι 0,9 %. [NCCN guidelines 2013]. [3]

Μπορεί να παραλειφθεί ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός εάν:

- όγκος T1-T2
- Θετικοί 1-2 φρουροί (*χωρίς εξωκαψική διήθηση)
- Προγραμματίζεται διατήρηση μαστού και ακτινοβολία ολοκλήρου του μαστού
- Δεν έχει προηγηθεί προεγχειρητική ΧΜΘ
- Η ασθενής αποδέχεται συμπληρωματική θεραπεία (ΧΜΘ, ενδοκρινική)*

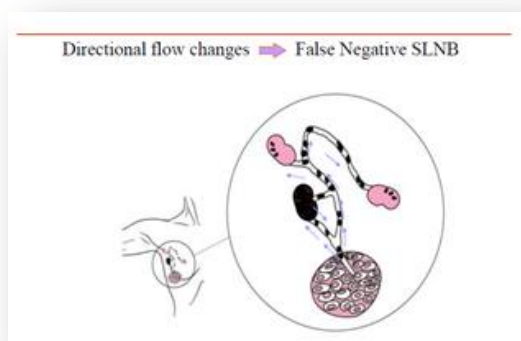
Η ΜΕΛΕΤΗ ACOSOG Z0011

Η κλινική δοκιμή της American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 που δημοσιεύτηκε το 2011 [5], απέδειξε ότι ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός δεν προσφέρει επιπρόσθετο όφελος, αντίθετα αυξάνει τη νοσηρότητα και ελαττώνει την ποιότητα ζωής, σε επιλεγμένες ασθενείς με T1 και T2 όγκους, με μόνο 1 ή 2 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (στη διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα). Οι γυναίκες αυτές δε συστήνεται να αντιμετωπίζονται με πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης, παρά το θετικό αποτέλεσμα του φρουρού, εφόσον πληρούν και τα υπόλοιπα κριτήρια της μελέτης που περιλαμβάνουν ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού και λήψη επικουρικής χημειοθεραπείας (ορμονικής, κυτταροστατικής ή και των δύο). Κατά συνέπεια γυναίκες που υποβάλλονται σε μαστεκτομή ή αρνούνται την επικουρική θεραπεία δε μπορούν να συμπεριληφθούν στα κριτήρια της Z0011 και εφόσον βρεθεί θετικός λεμφαδένας φρουρός θα πρέπει να υποβάλλονται σε μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό. (πίνακας 6)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΑΘΙΕΡΩΣΗ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ.

Καθώς η διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα καθιερώθηκε για την εκτίμηση της μεταστατικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και κλινικά αρνητική μασχάλη, η υπερηχογραφική απεικόνιση έγινε όλο και πιο επιτακτική. Αυτό συνέβη γιατί η πιθανή ανίχνευση μεταστατικής νόσου με το υπερηχογράφημα σε κλινικά αψηλάφητους λεμφαδένες, αφού επιβεβαιωθεί με καθοδηγούμενη βιοψία, περιορίζει την άσκοπη διενέργεια φρουρού λεμφαδένα και εξοικονομεί κόστος και χρόνο, οδηγώντας κατευθείαν τις ασθενείς αυτές σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Επιπρόσθετα το υπερηχογράφημα βοήθησε να μειωθεί το

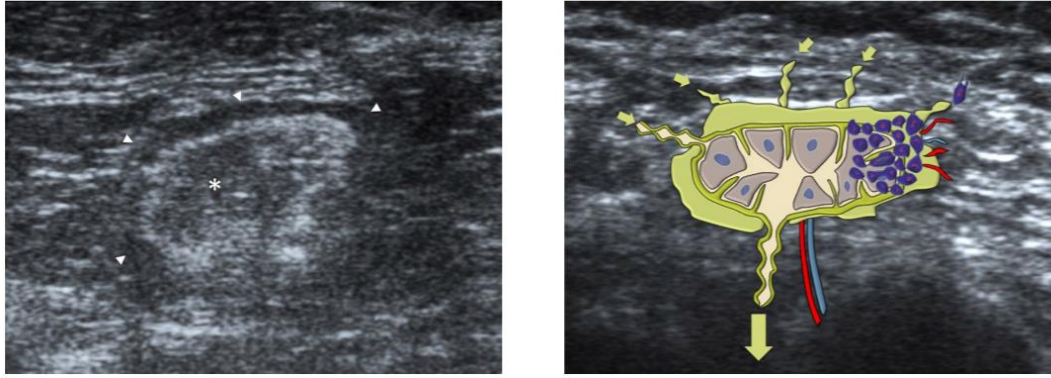
ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων του φρουρού λεμφαδένα, που κατά μέσο όρο εκτιμάται στη βιβλιογραφία στο 8,4%. Τα ψευδώς αρνητικά αυτά αποτελέσματα αποδίδονται κυρίως στο ότι λεμφαδένες πλήρως κατειλημμένοι από κύτταρα του όγκου αδυνατούν να προσλάβουν την χρωστική ή το ραδιοϊσότοπο. Σαν αποτέλεσμα, η λεμφική ροή παρεκτρέπεται σε άλλους ελεύθερους διήθησης λεμφαδένες, με συνέπεια να διαφεύγει ο διηθημένος φρουρός. Επίσης προηγηθείσα ακτινοθεραπεία ή χειρουργικοί χειρισμοί μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή της τοπικής λεμφικής μικροκυκλοφορίας και αλλοίωση των αποτελεσμάτων του φρουρού λεμφαδένα. Η προεγχειρητική εκτίμηση της μασχάλης με το υπερηχογράφημα μπορεί να αποκαλύψει έναν παθολογικό αλλά μη ψηλαφητό λεμφαδένα, από αυτούς που θα διέφευγαν της διαδικασίας του φρουρού, προστατεύοντας από ένα εν δυνάμει ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα. (εικόνα 4).



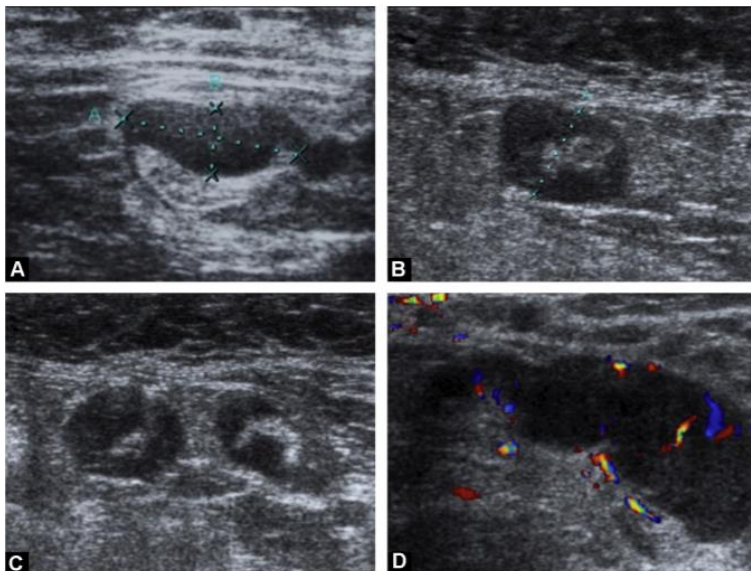
Εικόνα 4 : Παράκαμψη του διηθημένου φρουρού λεμφαδένα κατά τη διαδικασία του φρουρού. Τα καρκινικά έμβολα εμποδίζουν τη χρωστική να φθάσει στον λεμφαδένα λόγω διαταραχής της τοπικής μικροκυκλοφορίας.

Ο υπέρηχος είναι η πιο καλά μελετημένη και αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος για την εκτίμηση της μασχάλης σε γυναίκες με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο μαστού. Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για να προβλέψουν τη μεταστατική διήθηση με ποικίλα ποσοστά επιτυχίας περιλαμβάνουν : α) στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα αλλιώς περιγραφόμενο σαν αναλογία εγκάρσιας προς επιμήκη διάμετρο > 0,5. β) πάχος φλοιού > 2,5 – 3,0 mm ή εστιακή πάχυνση του φλοιού, γ) απώλεια της λιπώδους πύλης του λεμφαδένα, δ) ανώμαλη περιφερική αιματική ροή. Στα κριτήρια αυτά στην παρούσα μελέτη θα προσθέσουμε και ε) τον δείκτη ελαστικότητας (strain ratio) της strain ελαστογραφίας για την οποία θα γίνει εκτεταμένη αναφορά παρακάτω. [6]

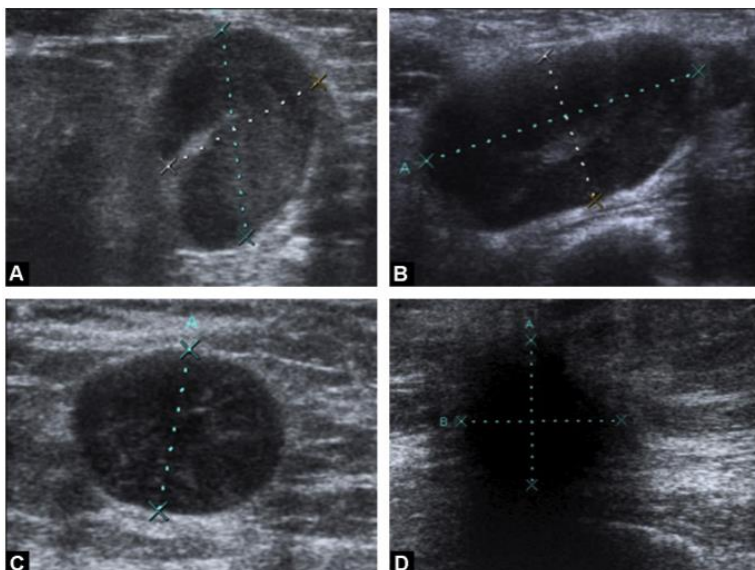
Ο μηχανισμός διήθησης του λεμφαδένα από τα μεταστατικά κύτταρα ξεκινά από τα προσαγωγά λεμφαγγεία που εναποθέτουν κύτταρα στην φλοιώδη μοίρα, προκαλώντας αρχικά εστιακή και στη συνέχεια διάχυτη πάχυνση του φλοιού. Ακολούθως η νεοαγγειογένεση (απεικονίζεται ως ανώμαλη περιφερική αιμάτωση στο έγχρωμο Doppler), βοηθά στη εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων στη μυελώδη μοίρα του οργάνου, προκαλώντας διήθηση αυτής και πλήρη εξάλειψη της λιπώδους πύλης του. [6]



Εικόνα 5: Αριστερά: Φυσιολογικός μασχαλιαίος λεμφαδένας με λιπώδη ηχογενή πύλη και πολύ λεπτό υπόηχο φλοιό που μόλις διακρίνεται, πάχους έως 0,5 cm. Δεξιά: Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού διήθησης από καρκινικά κύτταρα. Η διήθηση αρχίζει από τον φλοιό και εξαπλώνεται προς τη μυελώδη μοίρα αυξάνοντας το πάχος του φλοιού, εξαλείφοντας τη λιπώδη πύλη και μετατρέποντας τον λεμφαδένα σταδιακά σε αποστρογγυλοποιημένο και έντονα υποηχογενή σχηματισμό. [7]



Εικόνα 6 : Τα υπερηχογραφικά στάδια διήθησης μασχαλιαίων λεμφαδένων. Α, Β : Εστιακή και ακολούθως κυκλωτερής πάχυνση του φλοιού, με σταδιακή αύξηση της υπόηχης απεικόνισης του λεμφαδένα. Ακολουθεί η παραμόρφωση και τελικά η εξάλειψη της λιπώδους πύλης, ενώ η νεοαγγείωση απεικονίζεται στο έγχρωμο doppler ως άναρχη περιφερική αιμάτωση του φλοιού.



Εικόνα 7 : Προχωρημένα στάδια διήθησης μασχαλιαίων λεμφαδένων. Εμφανής διόγκωση και παραμόρφωση του φλοιού, με έντονα υπόηχη απεικόνιση του λεμφαδένα, αποστρογγυλοποίηση του σχήματός του και εξάλειψη της ηχογενούς πύλης του. D: Η εξωκαψική επέκταση της νόσου οδηγεί σε ασαφότητα των ορίων του λεμφαδένα. [7]

Επιπλέον, για τις γυναίκες που είναι υποψήφιες για νεοεπικουρική ΧΜΘ, το υπερηχογράφημα της μασχάλης μπορεί να αναδείξει κλινικά αψηλάφητους λεμφαδένες που αν επιβεβαιωθούν με διαδερμική βιοψία, άρχεται η νεοεπικουρική θεραπεία, και αποφεύγεται η χειρουργική διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. Η σωστή σταδιοποίηση της μασχάλης πριν τη νεοεπικουρική θεραπεία είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στα επόμενα θεραπευτικά στάδια.[5] Τελικά, εξετάζοντας την μασχαλιαία κοιλότητα με διαρκώς βελτιούμενες τεχνικές και τεχνολογία μπορεί να οδηγηθούμε σε αυξημένα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας της υπερηχογραφικής εξέτασης και πιθανώς μελλοντικά να εξαλείψουμε την ανάγκη για χειρουργική σταδιοποίηση.

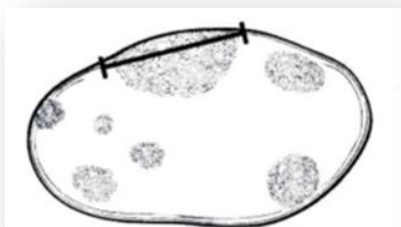
Στον πίνακα 7 φαίνεται ο αλγόριθμος διαχείρισης της μασχάλης σε ασθενείς με κακοήθεια μαστού και ο ρόλος της υπερηχογραφικής εξέτασης στις θεραπευτικές αποφάσεις. [7]

Πίνακας 7: Αλγόριθμος διαχείρισης της μασχάλης – ο ρόλος του υπερήχου.



Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΗΘΗΣΗΣ.

Κατά την παθολογοανατομική σταδιοποίηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων μετράται η διάμετρος της μεγαλύτερης εστίας καρκινικών κυττάρων για τον καθορισμό της παραμέτρου N. (εικόνα 8).



Εικόνα 8: Παθολογοανατομική εξέταση λεμφαδένα. Από τις αθροίσεις των καρκινικών κυττάρων μετράται η εστία με την με την μεγαλύτερη διάμετρο.

Όταν η διάμετρος αυτή είναι μικρότερη από 0,2 mm (εικόνα 8) τότε μιλάμε για διήθηση του λεμφαδένα από μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα. Όταν η διάμετρος αυτή είναι μεγαλύτερη από 0,2 mm και μικρότερη από 2 mm τότε μιλάμε για μικροδιήθηση. Η παρουσία λεμφαδένων με μόνο παρουσία μικροδιήθησης, δεν αποτελεί ένδειξη λεμφαδενικού καθαρισμού της μασχάλης εκτός αν η ασθενής έχει υποβληθεί σε νεοεπικουρική θεραπεία και η μικροδιήθηση ανιχνεύεται κατά τη διαδικασία φρουρού λεμφαδένα ΜΕΤΑ τη νεοεπικουρική θεραπεία (στην περίπτωση αυτή απαιτείται διπλή τεχνική και έλεγχος τουλάχιστον 3 φρουρών λεμφαδένων).

Πίνακας 8: Η έννοια της μικρομετάστασης και των μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων. [3]

Ταξινόμηση λεμφαδενικών μεταστάσεων

- Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις διακρίνονται σε:
 - **Μακρομεταστάσεις** (> 2 χιλ - pN1)
 - **Μικρομεταστάσεις** (> 0,2χιλ, ≤ 2 χιλ – pN1 (mic)
 - **ITC (Isolated Tumor Cells)** (< 200 κύτταρα, ≤ 0,2 χιλ – pN0(i+))

(TNM-AJCC, 7^η έκδοση)

ΤΑ ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΛΟΗΘΕΙΑΣ - ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ.

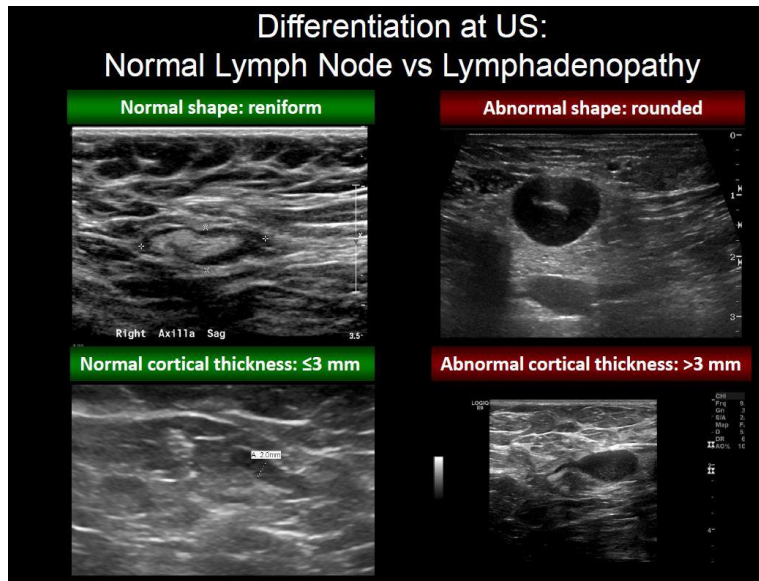
Η παρουσία κλινικά ή απεικονιστικά ύποπτων λεμφαδένων δε συνεπάγεται απαραίτητα την κακοήγη διήθηση αυτών από καρκίνο του μαστού. Μία πλειάδα καταστάσεων καλοήθους και κακοήθους αιτιολογίας μπορούν να προκαλέσουν διόγκωση των μασχαλιαίων λεμφαδένων όπως: α) λοιπές κακοήθειες όπως λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι, μεταστάσεις από καρκίνο πνεύμονα, μελάνωμα ή όγκους του γαστρεντερικού σωλήνα β) φλεγμονώδη ή κοκκιωματώδη νοσήματα, όπως φυματίωση, σαρκοείδωση, cat scratch disease. Επίσης αδενοπάθεια της μασχάλης μπορούν να μιμούνται άλλες καταστάσεις όπως: έκτοπος μαζικός αδένας, σμηγματογόνες κύστες, λίπωμα, λεμφοκύστη. Το υπερηχογράφημα βοηθά στην διάκριση λεμφαδενικής νόσου από άλλες αιτίες ψηλαφητών ευρημάτων στην μασχαλιαία κοιλότητα ενώ μπορεί να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ φυσιολογικών και ύποπτων για μετάσταση λεμφαδένων. Δεν μπορεί ωστόσο να μας αποκαλύψει την ακριβή αιτία της λεμφαδενικής διόγκωσης, ως εκ τούτου ανεύρεσή του πρέπει να ακολουθείται από διαδερμική ή χειρουργική βιοψία.

Σε ασθενή με γνωστή κακοήθεια στον μαστό, η φυσιολογική μορφολογία των μασχαλιαίων λεμφαδένων δεν αποκλείει απαραίτητα την ύπαρξη μεταστατικής νόσου. Για αυτό το λόγο σε αρνητική κλινικά και υπερηχογραφικά διερεύνηση της μασχάλης, πάντα εφαρμόζεται η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα. [8]

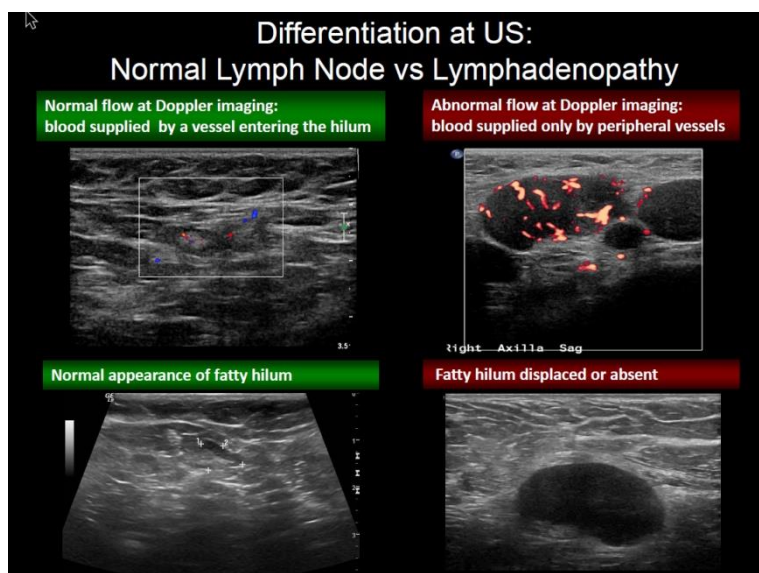
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΉ Ή ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΉ; ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ		
Μορφολογία	Φυσιολογική	Παθολογική
Σχήμα	Νεφροειδές	Στρογγυλό
Πάχος φλοιού	≤ 3mm, ομαλός φλοιός με ομοιόμορφο πάχος.	>3 mm, έκκεντρη πάχυνση φλοιού.
Λιπώδης πύλη	Εμφανής	Παρεκτοπισμένη ή απύσα.
Ηχοδομή φλοιού	Ομοιογενής	Υποηχογενής, μπορεί να είναι ανομοιόμορφη με επασβεστώσεις.
Έγχρωμο Doppler	Μονήρες αγγείο εισερχόμενο δια της πύλης.	Πολλαπλά περιφερικά αγγεία.
Όρια	Ομαλά	Γωνιώδη, ανώμαλα.
Εμφάνιση συγκριτικά με αυτήν των παρακείμενων λεμφαδένων.	Παρόμοια.	Διαφορετική.

Πίνακας 9: Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά καλοήθειας και κακοήθειας μασχαλιαίων λεμφαδένων στην B-mode απεικόνιση και στο έγχρωμο Doppler. [9]

Οι φυσιολογικοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες εμφανίζουν νεφροειδές ή ατρακτοειδές σχήμα, με έντονα ηχογενή λιπώδη πύλη και με πολύ λεπτό φλοιό, που εμφανίζεται υπόηχος συγκριτικά με τον πέριξ λιπώδη ιστό και συνήθως χωρίς να υπερβαίνει σε πάχος τα 2,0 mm. Έχουν σαφή όρια από τους πέριξ ιστούς και ελάχιστα αγγεία που αναγνωρίζονται στην περιοχή της πύλης. Συχνά η ηχογένειά τους είναι τόσο αυξημένη και παραπλήσια του λίπους, που δύσκολα ξεχωρίζουν μέσα στο μασχαλιαίο λίπος.



Εικόνα 9: Διαφορές φυσιολογικού και παθολογικού λεμφαδένα όσον αφορά το σχήμα και το πάχος φλοιού.[9]



Εικόνα 10 : Διαφορές φυσιολογικού και παθολογικού λεμφαδένα όσον αφορά την αγγείωση στο έγχρωμο Doppler και την εμφάνιση της πύλης. Οι λεμφαδένες που απεικονίζονται στη δεξιά πλευρά της εικόνας είναι έντονα υποηχογενείς, χωρίς λιπώδη πύλη και με άναρχη περιφερική αγγείωση. [9]

ΤΑ ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΛΟΗΘΕΙΑΣ / ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το να γνωρίζουμε το μεταστατικό δυναμικό της μασχάλης προεγχειρητικά, επηρεάζει την απόφαση του χειρουργού για το αν θα προχωρήσει σε χειρουργικό καθαρισμό της μασχάλης (ALND*) ή σε βιοψία φρουρού λεμφαδένα (SLNB*). Αν δε βρεθεί μεταστατικός λεμφαδένας προεγχειρητικά (κλινικά ή απεικονιστικά), η προκαθορισμένη διαδικασία είναι η διενέργεια φρουρού λεμφαδένα. Αν όμως ο φρουρός λεμφαδένας βρεθεί θετικός, τότε η γυναίκα θα πρέπει να υποστεί και τη διαδικασία του λεμφαδενικού καθαρισμού της μασχάλης. Η ανίχνευση του μεταστατικού λεμφαδένα λοιπόν πριν από το χειρουργείο, επιτρέπει στον χειρουργό να προχωρήσει άμεσα στον λεμφαδενικό καθαρισμό παρακάμπτοντας τη διαδικασία του φρουρού. Η αποφυγή του ενδιάμεσου βήματος του φρουρού λεμφαδένα εξοικονομεί χρόνο και κόστος, ενώ μειώνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών.

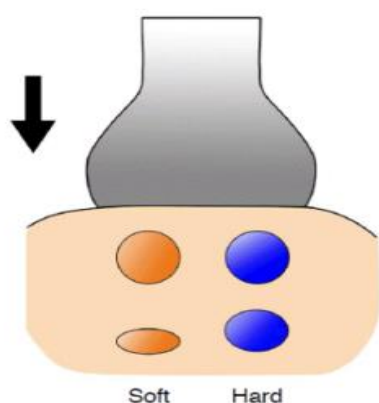
Η κλινική εξέταση για την ανίχνευση των διηθημένων λεμφαδένων της μασχάλης έχει χαμηλή ευαισθησία μεταξύ 45.4% και 68%. Το υπερηχογράφημα των μασχαλαίων λεμφαδένων προφανώς και παίζει τον πιο σημαντικό ρόλο για την ανίχνευση πρώιμης μεταστατικής νόσου αλλά η ευαισθησία του από διάφορες μελέτες έχει βρεθεί να κυμαίνεται μεταξύ 35-82% και η ειδικότητά του μεταξύ 73-98%. Η ευαισθησία είναι ακόμη χαμηλότερη σε μελέτες που συμπεριλαμβάνουν μόνο αψηλάφητους λεμφαδένες αφού μεταξύ των λεμφαδένων που βρίσκονται ύποπτοι στο υπερηχογράφημα, περιλαμβάνονται σαφώς και όσοι είναι αρκετά ευμεγέθεις ώστε να ψηλαφώνται κλινικά. [6]

Με τα σημερινά δεδομένα δεν υπάρχει ακόμη αρκετά αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος που να μπορεί να αξιολογήσει προεγχειρητικά τους μασχαλαίους λεμφαδένες, ώστε να μπορεί να παρακαμφθεί η διαδικασία του φρουρού. Σήμερα χρησιμοποιούνται αρκετές τεχνικές για την γρήγορη εξέταση του φρουρού λεμφαδένα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου όπως τα κυτταρικά εντυπώματα, η ταχεία βιοψία, η άμεση χρώση κυττοκερατίνης. Οι τεχνικές αυτές αναπτύχθηκαν στην προσπάθεια να γίνεται ο λεμφαδενικός καθαρισμός στον ίδιο χειρουργικό χρόνο με την βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, αποφεύγοντας μία χειρουργική διαδικασία σε δεύτερο χρόνο. Οι τεχνικές αυτές απαιτούν την παρουσία παθολογοανατόμου κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και κατά συνέπεια δεν είναι πάντοτε διαθέσιμες, αυξάνοντας την ανάγκη για μία αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδο στην αξιολόγηση της μασχάλης. [10]

*ALND: Axillary lymph node dissection, SLNB: Sentinel lymph node biopsy

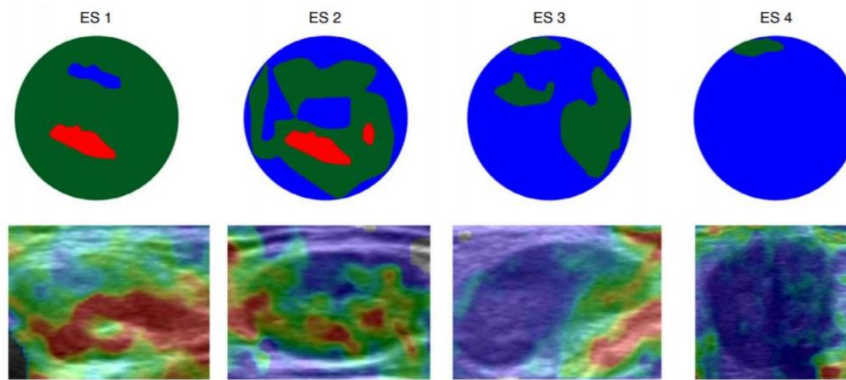
Η ιδέα για την ενσωμάτωση της ελαστογραφίας στην μελέτη των μασχαλιαίων λεμφαδένων ξεκίνησε από την κλινική παρατήρηση ότι οι διηθημένοι λεμφαδένες ήταν πιο σκληροί στην υφή τους και με μειωμένη ελαστικότητα. Επειδή πάντα παραμένει η ανάγκη για μία απεικονιστική μέθοδο με υψηλή θετική και αρνητική προγνωστική αξία (PPV και NPV) η οποία πιθανώς μελλοντικά θα αντικαταστήσει τις επεμβατικές διαδικασίες στην σταδιοποίηση της μασχάλης, εξετάσαμε και την αποτελεσματικότητα της ελαστογραφίας στην αξιολόγηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Ο όρος «ελαστικότητα» χρησιμοποιείται για να περιγράψει την συμπιεστότητα μιας βλάβης. Αν η βλάβη είναι πιο σκληρή από τους περιβάλλοντες ιστούς, θα υποστεί μικρότερη παραμόρφωση από αυτούς όταν συμπιεστεί. (εικόνα 11) Η strain ελαστογραφία χρησιμοποιεί τα ακουστικά κύματα για να συμπίεσει τους ιστούς και να μετρήσει τις σχετικές παραμορφώσεις ανάλογα με την σκληρότητά τους. Αυτό μεταφράζεται σε μια ελαστογραφική εικόνα. Το ελαστογράμμα, όπως αποκαλείται, εμφανίζεται με τη μορφή ενός έγχρωμου χάρτη που επιπροβάλλεται πάνω στην B-mode εικόνα αλλά και ταυτόχρονα εμφανίζεται σε πραγματικό χρόνο δίπλα σε αυτήν για να μπορεί να εντοπισθεί η περιοχή ενδιαφέροντος. (εικόνες 14,15,17) Τα ελαστογράμματα έχουν ταξινομηθεί σε 4 (ή 5 κατ' άλλους) κατηγορίες, ανάλογα με το ποσοστό της επιφάνειας της βλάβης που εμφανίζει αυξημένη σκληρότητα. Σαν γενική παραδοχή μπορούμε να πούμε ότι ιστοί που εμφανίζουν αυξημένη σκληρότητα σε έκταση πάνω από το 50% της επιφάνειάς τους, έχουν μεγάλη πιθανότητα να είναι κακοήθεις. (εικόνα.12)



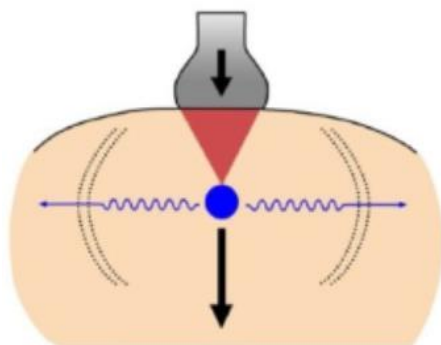
Εικόνα 11: Η βασική αρχή της ελαστογραφίας : Ο μαλακός ιστός επιδέχεται μεγάλη παραμόρφωση με την εφαρμογή εξωτερικής δύναμης, ενώ ο σκληρός (κακοήθης) έχει μικρή ελαστικότητα και δεν εμφανίζει μεγάλη παραμόρφωση. [11]

Δύο κυρίως τύποι ελαστογραφίας έχουν καθιερωθεί στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Η strain elastography και η shear wave elastography. Η strain ελαστογραφία μετρά την παραμόρφωση των ιστών κατά τον άξονα της εφαρμοζόμενης δύναμης. (εικόνα 11).



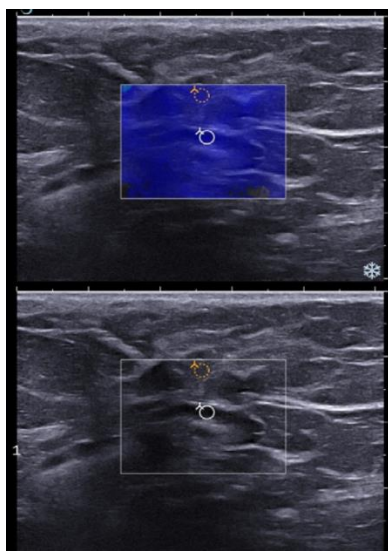
Εικόνα 12: Η ελαστογραφική κλίμακα που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των λεμφαδένων. ES 1: Κατεχοχήν μαλακός λεμφαδένας κωδικοποιημένος με πράσινο και κόκκινο χρώμα με σκληρές (μπλε) περιοχές < 10% της επιφάνειάς του. ES 2 : Μέτρια μαλακός λεμφαδένας με τις σκληρές περιοχές να καταλαμβάνουν μεταξύ 10-50% της επιφάνειάς του. ES 3: Μετρίως σκληρός λεμφαδένας με μπλε και πράσινες περιοχές να καταλαμβάνουν 50-90% της επιφάνειάς του. ES 4 : Κυρίως σκληρός λεμφαδένας με την μπλε περιοχή να καταλαμβάνει πάνω από το 90% της επιφάνειάς του. Ως ύποπτες χαρακτηρίζονται οι κατηγορίες 3 και 4. [11]

Η shear wave ελαστογραφία είναι μία πιο πρόσφατα ανεπτυγμένη τεχνική που μετρά έναν διαφορετικό τύπο κύματος (διατμητικό κύμα) που δημιουργείται όταν οι ιστοί ερεθίζονται μηχανικά από εστιασμένους παλμούς και κινείται κάθετα στην διεύθυνση της εφαρμοζόμενης δύναμης. (Εικ.13)



Εικόνα 13: Αρχή λειτουργίας της shear wave ελαστογραφίας : Μέτρηση των διατμητικών κυμάτων που παράγονται από τον ερεθισμό ενός ιστού από τα ακουστικά κύματα. Τα διατμητικά κύματα κινούνται κάθετα στην εφαρμοζόμενη δύναμη. [11]

Οι λεπτομερείς διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων ξεφεύγουν από τους σκοπούς αυτού του πονήματος και είναι εύκολα διαθέσιμες στην βιβλιογραφία. Σημασία έχει όμως να πούμε ότι η βασική αρχή στην οποία στηρίζονται είναι κοινή και αφορά πώς συμπεριφέρονται οι ιστοί όταν δεχθούν την εφαρμογή εξωτερικής δύναμης (ηχητικός παλμός). Η δυνατότητα παραμόρφωσης των ιστών είναι αντιστρόφως ανάλογη της σκληρότητάς τους και συνεπώς οι κακοήθεις ιστοί θα εμφανίζουν αυξημένη σκληρότητα και χαμηλό συντελεστή παραμόρφωσης. Το κατά πόσο ένας ιστός χαρακτηρίζεται ως «σκληρός» ή «μαλακός» κρίνεται από τη σύγκρισή του με τους περίξ ιστούς και στην περίπτωση της μασχάλης, με τον λιπώδη ιστό. Επίσης ο κακοήθης ιστός λόγω της δεσμοπλαστικής αντίδρασης που προκαλεί και της τάσης εξωκαψικής διήθησης που έχει, συχνά προκαλεί αυξημένη σκληρότητα και στους ιστούς που έρχονται σε επαφή με την βλάβη, στην περίπτωση μας στον λιπώδη ιστό περίξ του παθολογικού λεμφαδένα.



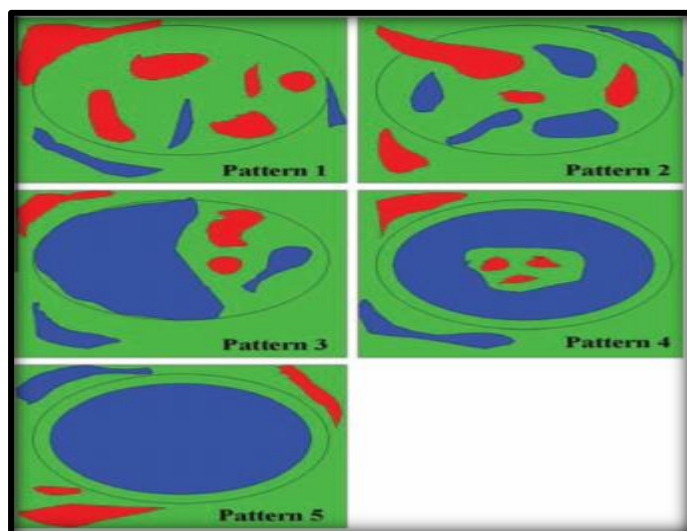
Εικόνα 14: Ανάλυση της σκληρότητας του φλοιού του λεμφαδένα χρησιμοποιώντας σαν δειγματοληπτικό παράθυρο μια περιοχή ενδιαφέροντος (region of interest – ROI) διαμέτρου 2 mm (λευκός κύκλος). Το ROI μετακινείται σε όλο το πάχος του λεμφαδένα για να καταγραφεί η υψηλότερη τιμή. Μια δεύτερη συγκριτική μέτρηση λαμβάνεται έξω από τον λεμφαδένα μέσα στον λιπώδη ιστό (διακεκομμένος κύκλος). (εικόνα από μελέτη με shear wave elastography). [6]

	Σκορ	Πρότυπο	Ελαστογράμματα	B- mode	
Καλοήθεια	1				Όλη η υπόψη περιοχή είναι μαλακή.
	2				Μέρος της υπόψης περιοχής < 45%, είναι σκληρό.
	3				Μόνο το εσωτερικό των ορίων της υπόψης περιοχής είναι μαλακό (σκληρή επιφάνεια > 45% της βλάβης).
Κακοήθεια	4				Όλη η υπόψη περιοχή είναι σκληρή.
	5				Όλη η υπόψη περιοχή είναι σκληρή καθώς και οι γύρω ιστοί.
	BGR				Στην περίπτωση κύστεων παρατηρείται ένα χαρακτηριστικό μπλε- πράσινο - κόκκινο πρότυπο.

Εικόνα 15: Τα score ελαστικότητας (Tsukuba score) στην κατηγοριοποίηση αλλοιώσεων του μαστού. Το score ελαστικότητας που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των αλλοιώσεων του μαστού με strain ελαστογραφία είναι μία κλίμακα με 5 βαθμίδες που ταξινομεί τα ελαστογράμματα από καλοήθη έως κακοήθη ως εξής : score 1 : καλοήθη, score 2: πιθανότητα καλοήθη, score 3 : ίση πιθανότητα καλοήθειας/ κακοήθειας, score 4: ύποπτο για κακοήθεια, score 5 : ισχυρή υποψία κακοήθειας. Στην περίπτωση των κύστεων ένα χαρακτηριστικό χρωματικό πρότυπο μπλε-πράσινο- κόκκινο απεικονίζεται από την επιφάνεια του ηχοβολέα και προς το βάθος. Αυτός ο τύπος του artifact χρησιμοποιείται για την αναγνώριση κύστεων ή περιοχών με κυστική εκφύλιση.

Στην εικόνα 15 φαίνεται η κατάταξη των ελαστογραμμάτων ως προς την πιθανότητα κακοήθειας, σε αλλοιώσεις του μαστού. Για την μελέτη ειδικά των λεμφαδένων, μία παρόμοια κατάταξη χρησιμοποιείται βασιζόμενη κατά κύριο λόγο στο ποσοστό της επιφάνειας του λεμφαδένα που εμφανίζει μειωμένη παραμόρφωση ή αλλιώς αυξημένη σκληρότητα. Λεμφαδένες που εμφανίζουν αυξημένη σκληρότητα σε έκταση $> 45\%$ της επιφάνειας τους θεωρούνται ελαστογραφικά ύποπτοι. (εικόνα 16)

Εικόνα 16: Τα σχεδιαγράμματα δείχνουν τα 5 πρότυπα ελαστογραμμάτων που χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των λεμφαδένων. 1. Καθόλου ή ελάχιστες σκληρές περιοχές (μπλε) 2. Περιοχές αυξημένης σκληρότητας $< 45\%$ της επιφάνειας του λεμφαδένα. 3. Ύποπτες περιοχές $> 45\%$ της επιφάνειας του λεμφαδένα. 4. Περιφερικά σκληρός και κεντρικά μαλακός λεμφαδένας. 5. Η ζώνη αυξημένης σκληρότητας καταλαμβάνει σχεδόν όλη την έκταση του λεμφαδένα. Τα πρότυπα 3 – 5 θεωρούνται ύποπτα για κακοήγη διήθηση. [12]



Από την μελέτη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας συχνά προκύπτουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τη διαγνωστική ακρίβεια των υπερηχογραφικών και ελαστογραφικών παραμέτρων σαν κριτήρια διαλογής ύποπτων μασχαλιαίων λεμφαδένων. Για παράδειγμα σύμφωνα με την μελέτη που δημοσιεύτηκε στο European Journal of Radiology με τίτλο “Elastography in the assessment of sentinel lymph nodes prior to surgery- April 2012” [6], τα μορφολογικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά δεν ήταν σε σημαντικό βαθμό διαφορετικά μεταξύ υγιών και μεταστατικών λεμφαδένων. Από την άλλη, η μέγιστη κι η μέση τιμή σκληρότητας στην shear wave elastography καθώς και η αναλογία ελαστικότητας (elasticity ratio) του υπό εξέταση λεμφαδένα σε σύγκριση με τους πέριξ ιστούς, ήταν σημαντικά υψηλότερα στους διηθημένους λεμφαδένες. Ωστόσο η συγκεκριμένη μελέτη είχε περιορισμούς όπως το μικρό ποσοστό θετικών λεμφαδένων (περιορισμός που υπάρχει και στην δική μας μελέτη) αλλά και η αδυναμία παραλληλισμού του υπερηχογραφικά ύποπτου λεμφαδένα με τον φρουρό λεμφαδένα. (στη δική μας μελέτη αυτό το εμπόδιο παρακάμφθηκε με την σήμανση με άγκιστρο του υπερηχογραφικά ύποπτου λεμφαδένα ώστε να αφαιρεθεί ούτως ή άλλως μαζί με τον φρουρό).

Σύμφωνα πάλι με άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο American Journal of Roentgenology το 2014 από το ακτινολογικό τμήμα του M.D. Anderson Cancer center του Πανεπιστημίου του Τέξας, η προσθήκη της strain ελαστογραφίας στην υπερηχογραφική εξέταση των λεμφαδένων δε βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια του υπερηχογραφήματος, ενώ τα μορφολογικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην αναγνώριση της κακοήθειας σε σύγκριση με τη strain ελαστογραφία. [\[10\]](#)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αναδείξει τη σημασία της υπερηχογραφικής εξέτασης στην προεγχειρητική σταδιοποίηση της μασχάλης σε γυναίκες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο μαστού καθώς και κατά πόσο μία τέτοια εξέταση θα μπορούσε πιθανώς να παρακάμψει τη χειρουργική σταδιοποίηση. Η υπερηχογραφική εξέταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων συμπεριέλαβε χαρακτηριστικά όπως: α) το σχήμα του λεμφαδένα. Αυτό ποσοτικοποιήθηκε μετρώντας τον λόγο εγκάρσιας προς επιμήκη διάμετρο. (λόγος $> 0,5$ χαρακτηρίζεται ως ωοειδές ή στρόγγυλο σχήμα, λόγος $< 0,5$ χαρακτηρίζεται ως ατρακτοειδές σχήμα) β) το μέγιστο πάχος φλοιού γ) την παραμόρφωση ή την εξαφάνιση της ηχογενούς πύλης δ) τον τύπο αγγείωσης στο έγχρωμο doppler και ε) την κατάταξη με βάση το ελαστόγραμμα. Κάθε μία από αυτές τις παραμέτρους ελέγχθηκε ως προς το κατά πόσο διαφοροποιεί τους κακοήθεις από τους καλοήθεις λεμφαδένες. Ποσοτικά τα μεγέθη που αξιολογήθηκαν ήταν: ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία και ακρίβεια (accuracy) για κάθε μία από τις παραμέτρους αυτές ξεχωριστά αλλά και για την υπερηχογραφική εξέταση σαν σύνολο λαμβάνοντας υπ' όψιν συνδυασμούς αυτών των παραμέτρων.

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα που παρατέθηκαν στις προηγούμενες ενότητες, ως «υπερηχογραφικά ύποπτος» θεωρήθηκε κάθε μασχαλιαίος λεμφαδένας που είχε ένα ή συνδυασμό από τα εξής χαρακτηριστικά : α) στρόγγυλο σχήμα ή αναλογία εγκάρσιας προς επιμήκη διάμετρο $> 0,5$ β) πάχος φλοιού > 3 mm ή εστιακή πάχυνση φλοιού $> 40\%$ του υπόλοιπου φλοιού γ) εξαφάνιση της ηχογενούς πύλης δ) άναρχη ή περιφερική αγγείωση στο έγχρωμο doppler ε) παθολογικό ελαστόγραμμα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη έλαβε χώρα στο Γ.Π.Ν.Α. Ιπποκράτειο και στην μονάδα μαστού της Α Προπαιδευτικής χειρουργικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Φεβρουάριο του 2018 έως και τον Αύγουστο του 2018. Στο διάστημα αυτό 12 ασθενείς ηλικίας 38-82 ετών, με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο μαστού μετά από διαδερμική βιοψία (FNA ή core biopsy) και με κλινικά αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες προσήλθαν για υπερηχογραφική εξέταση της μασχάλης. Μία ασθενής με κλινικά ψηλαφητή μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια επίσης συμπεριλήφθη στη μελέτη, στην οποία όμως δεν ήταν διαθέσιμη ελαστογραφική εξέταση, καθώς εξετάσθηκε σε διαφορετικό μηχάνημα υπερήχων (Aloca – Hitachi). Η εξέταση στις υπόλοιπες ασθενείς έγινε με υπέρηχο General Electric Logic E9 με linear matrix κεφαλή 4-15 MHz.

Ελαστογραφικά οι λεμφαδένες μελετήθηκαν με την τεχνική της strain ελαστογραφίας, στην οποία οι περιοχές αυξημένης σκληρότητας αναγνωρίζονται σαν σκούρες μπλε στον χρωματικό χάρτη, ενώ οι περιοχές ελαττωμένης σκληρότητας αναγνωρίζονται σαν πράσινες και κίτρινες. Η ελαστογραφική μελέτη γίνεται σε μία περιοχή (ROI = region of interest), που περιλαμβάνει τη βλάβη μαζί με τον πέριξ ιστό καθώς είναι απαραίτητο να συγκριθεί η ελαστικότητα του ύποπτου λεμφαδένα με τον γύρω φυσιολογικό ιστό, αλλά και να αναδειχθεί τυχόν εξωκαψική διήθηση.

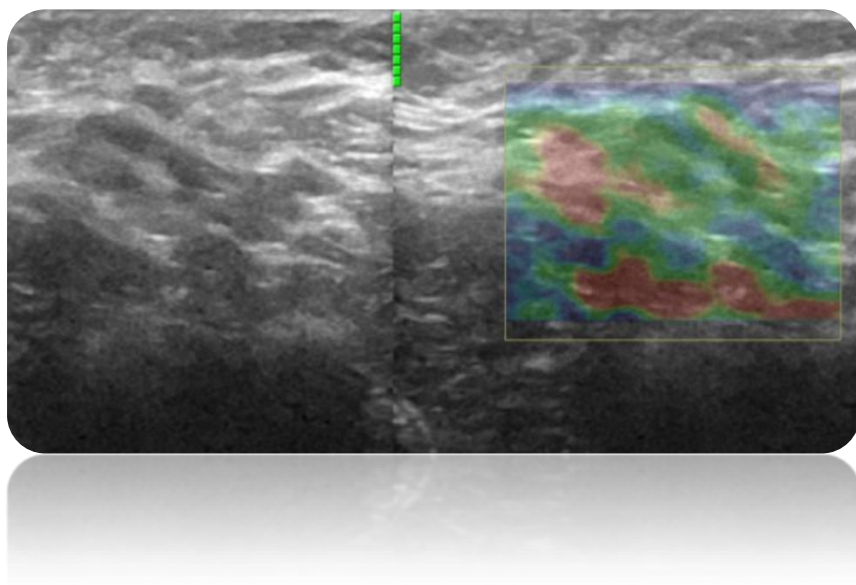
Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες των ασθενών εξετάσθηκαν υπερηχογραφικά ως προς τα εξής χαρακτηριστικά, όπως έχει ήδη αναφερθεί: α) σχήμα ή αναλογία εγκάρσιας/επιμήκη διάμετρο του λεμφαδένα β) μέγιστο πάχος φλοιού και εστιακή πάχυνση του φλοιού γ) εξάλειψη ηχογενούς πύλης δ) ανώμαλη αγγείωση στο έγχρωμο Doppler ε) αυξημένη σκληρότητα στον ελαστογραφικό χάρτη με strain ελαστογραφία. Για κάθε λεμφαδένα ελήφθησαν αρκετές μορφολογικές εικόνες στην κλίμακα του γκρι (B- mode), εικόνες έγχρωμου Doppler, strain ελαστογραφίας και μετρήθηκε το μέγιστο πάχος φλοιού, το μήκος και η μέγιστη εγκάρσια διάμετρος του λεμφαδένα.

Εφόσον υπήρξε λεμφαδένας που κατά την υπερηχογραφική εξέταση κρίθηκε ύποπτος έστω σε ένα από τα παραπάνω κριτήρια ή σε συνδυασμό αυτών, τότε ακολούθησε η σήμανση του λεμφαδένα με σύρμα για να είναι δυνατή η ιστολογική ταυτοποίησή του. Με αυτό τον τρόπο επιτύχαμε να ξεπεράσουμε το σύννηδες σε ανάλογες μελέτες πρόβλημα της ταυτοποίησης των λεμφαδένων ώστε να μπορούμε να συγκρίνουμε συγκεκριμένα υπερηχογραφικά με συγκεκριμένα παθολογοανατομικά ευρήματα. Σημάνθηκαν συνολικά και εξαιρέθηκαν κατά την μελέτη 18 λεμφαδένες.

Επειδή η τεχνική της strain ελαστογραφίας επηρεάζεται από την εφαρμογή εξωτερικής δύναμης του χειριστή, καταβλήθηκε προσπάθεια ώστε η κεφαλή των υπερήχων να τοποθετείται κάθετα ως προς την βλάβη. Για την κατά το

δυνατόν εφαρμογή σταθερής εξωτερικής δύναμης σε όλες τις μετρήσεις χρησιμοποιήσαμε τη βοήθεια του λογισμικού του μηχανήματος GE Logik E9 με την χρήση μίας έγχρωμης κάθετης στήλης 5 βαθμίδων στο κέντρο της ελαστογραφικής εικόνας. Η έγχρωμη στήλη φωτίζεται κλιμακωτά ανάλογα με την εφαρμογή εξωτερικής πίεσης και η κάθε μέτρηση θεωρείται έγκυρη όταν και οι 5 βαθμίδες της στήλης φωτίζονται, σημαίνοντας την ισότιμη και σταθερή εφαρμογή εξωτερικής πίεσης σε κάθε προσπάθεια.

Εικόνα 17: Strain ελαστογραφία ενός μασχαλιαίου λεμφαδένου. Η κάθετη έγχρωμη στήλη με τα επτά στοιχεία αυξομειώνεται ανάλογα με την εφαρμογή πίεσης και όταν και τα επτά στοιχεία φωτίζονται σταθερά, τότε η μέτρηση μας είναι έγκυρη, με σταθερή και σωστή εφαρμογή πίεσης.



Για την διευκόλυνση της ασθενούς και επειδή η υπερηχογραφική εξέταση της μασχάλης δεν ελάμβανε πάντα χώρα αμέσως προεγχειρητικά, αλλά μερικές φορές την προηγούμενη μέρα, προτιμήθηκε η τοποθέτηση του hook να γίνει στο χειρουργείο μετά την αναισθησία της γυναίκας. Η σήμανση ελάμβανε χώρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση που απαιτούσε τη βοήθεια ενός δεύτερου φορητού υπερήχου (GE Logic E) που μας βοηθούσε να εντοπίσουμε τον ύποπτο λεμφαδένα (με βάση τη θέση και τα χαρακτηριστικά που είχαμε ξεχωρίσει κατά την εξέταση στο σύστημα GE Logic E9 της μονάδας μαστού) και εν συνεχεία να προχωρήσουμε στη σήμανσή του με άγκιστρο.

Κατόπιν εφαρμοζόταν στο χειρουργείο η κλασική διαδικασία του φρουρού λεμφαδένου με περιθηλαία έγχυση κυανού του μεθυλενίου και αφαίρεση του/των φρουρών λεμφαδένων, οι οποίοι αποστέλλονταν για ταχεία βιοψία. Μαζί με τον φρουρό λεμφαδένα αφαιρούνταν και αποστέλλονταν για ιστολογική εξέταση και οι σημασμένοι με hook λεμφαδένες (σε πολλές περιπτώσεις ο σημασμένος με hook λεμφαδένας και ο φρουρός λεμφαδένας ταυτίζονταν). Ανάλογα με τα αποτελέσματα της ταχείας βιοψίας ακολουθούσε ή όχι η διαδικασία χειρουργικού καθαρισμού της μασχάλης. (Εξαίρεση στη

διαδικασία αποτέλεσε φυσικά η ασθενής με την κλινικά παθολογική μασχάλη η οποία υπεβλήθη σε νεοεπικουρική θεραπεία και ακολούθως σε μαστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό χωρίς να προηγηθεί η διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα). Στην παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα της ιστολογικής διάγνωσης συγκρίνονταν τελικώς με τα υπερηχογραφικά ευρήματα και μόνο για τους σημειωμένους με hook λεμφαδένες γιατί σε αυτούς υπήρχε απόλυτη αντιστοιχία των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών τους με το ιστολογικό αποτέλεσμα.



Εικόνες 18 α,β: Η διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα σε ένα από τα περιστατικά της μελέτης μας στο Γ.Π.Ν.Α «Ιπποκράτειο». Στην ίδια εικόνα μόλις αναγνωρίζεται το άκρο του αγκίστρου από τον σημειωμένο λεμφαδένα, που θα αφαιρεθεί μαζί με τον φρουρό. Στην β εικόνα αναγνωρίζεται το άγκιστρο καθώς προωθείται στον ύποπτο λεμφαδένα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν συγκεκριμένα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των μασχαλιαίων λεμφαδένων σε γυναίκες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο μαστού. Με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά οι λεμφαδένες θεωρήθηκαν ως απλά αντιδραστικοί (μη παθολογικοί όσον αφορά την κακοήγη διήθηση) ή ως ύποπτοι για κακοήθεια. Με βάση την βιβλιογραφία και τις κατευθυντήριες οδηγίες για τα απεικονιστικά κριτήρια κακοήθειας των μασχαλιαίων λεμφαδένων [13], τα χαρακτηριστικά που αξιολογήθηκαν ήταν τα εξής: α) το σχήμα (ή αλλιώς ο λόγος της εγκάρσιας προς την επιμήκη διάμετρο του λεμφαδένα β) Το πάχος φλοιού (στις περισσότερες μελέτες θεωρείται το πλέον αξιόπιστο κριτήριο υπερηχογραφικής εκτίμησης κακοήθειας) γ) η εξάλειψη της λιπώδους πύλης δ) η ανγείωση και ε) η strain ελαστογραφία. Στα απεικονιστικά κριτήρια κάποιοι συγγραφείς περιλαμβάνουν και τα όρια του λεμφαδένα (σαφή ή ασαφή), ωστόσο αυτό είναι ένα εύρημα που απαντάται σε προχωρημένη διήθηση και κανένας λεμφαδένας από το δείγμα μας δεν εμφάνισε τέτοιο χαρακτηριστικό.

Στη συνέχεια και μετά την ιστολογική απάντηση έγινε σύγκριση των υπερηχογραφικών ευρημάτων με τα ιστολογικά αποτελέσματα. Κάθε μία από τις παραπάνω παραμέτρους αξιολογήθηκε μεμονωμένα ως προς την ευαισθησία, ειδικότητα, θετική, αρνητική προγνωστική αξία και ακρίβειά της. Η υπερηχογραφική εξέταση θεωρήθηκε ύποπτη για κακοήθεια αν ένα τουλάχιστον από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά βρισκόταν θετικό. Επίσης έγινε και δεύτερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θεωρώντας την εξέταση ύποπτη για κακοήθεια με την προϋπόθεση ότι δύο τουλάχιστον χαρακτηριστικά είναι θετικά. Ακολούθησε σύγκριση των αποτελεσμάτων και με τις δύο αυτές διαφορετικές παραδοχές. Τέλος αξιολογήθηκε η συνεισφορά της strain ελαστογραφίας σαν μεμονωμένη εξέταση καθώς και κατά πόσο η προσθήκη της στα συμβατικά υπερηχογραφικά κριτήρια βελτιώνει την διαγνωστική ευαισθησία των υπερήχων.

Το συνολικό ποσοστό των ιστολογικά θετικών λεμφαδένων (με παρουσία μακρομεταστάσεων) στη μελέτη μας ήταν 22%. (για την πιθανότητα των μικρομεταστάσεων γίνεται αναφορά παρακάτω). Από τους 18 λεμφαδένες που εξετάστηκαν, οι 12 είχαν θετικά υπερηχογραφικά ευρήματα (ποσοστό 67%). Το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει αν εκλάβουμε ως θετική την υπερηχογραφική εξέταση εφόσον έστω και ένα από τα υπερηχογραφικά κριτήρια βρεθεί θετικό. Αν προσθέσουμε και την εξέταση με strain ελαστογραφία στα απεικονιστικά κριτήρια κακοήθειας, από τους 16 λεμφαδένες που εξετάστηκαν και με ελαστογραφία, θετικοί βρέθηκαν οι 10. (ποσοστό 63%). Αν από την άλλη θεωρήσουμε την εξέταση θετική με προαπαιτούμενο να υπάρχουν δύο τουλάχιστον ύποπτα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά, τότε θετικά αποτελέσματα είχαν 5 λεμφαδένες από τους 18

(ποσοστό 28%), ενώ από όσους εξετάστηκαν και με την προσθήκη της ελαστογραφίας, θετικοί ήταν 4 στο σύνολο των 16 λεμφαδένων (ποσοστό 25%).

Παρατηρούμε σε μία πρώτη εκτίμηση, ότι τα αποτελέσματα της υπερηχογραφικής εξέτασης περισσότερο συγκλίνουν με τα παθολογοανατομικά αποτελέσματα, όταν θετικοί θεωρούνται οι λεμφαδένες που εμφανίζουν δύο τουλάχιστον ύποπτα υπερηχογραφικά κριτήρια, με ή χωρίς strain ελαστογραφία.

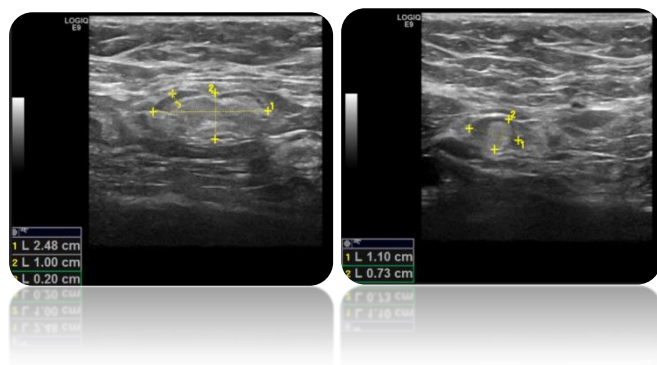
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΚΑΘΕ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟΥ ΞΕΧΩΡΙΣΤΑ.

Στην ενότητα αυτή μελετάται κάθε υπερηχογραφικό χαρακτηριστικό ξεχωριστά (σχήμα, πάχος φλοιού, αγγείωση) και με βάση αυτό ο λεμφαδένας κατατάσσεται ως φυσιολογικός ή ύποπτος. Στη συνέχεια γίνεται σύγκριση του εν λόγω χαρακτηριστικού με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα και εξάγονται συμπεράσματα για το αν η συγκεκριμένη παράμετρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση ή τον αποκλεισμό κακοήθους διήθησης.

A) Σχήμα ή λόγος της εγκάρσιας προς την επιμήκη διάμετρο του λεμφαδένα.

Γενικά το ατρακτοειδές ή οβάλ σχήμα των λεμφαδένων θεωρείται χαρακτηριστικό καλοήθειας. Λεμφαδένες με στρογγυλό σχήμα έχουν αυξημένη πιθανότητα για κακοήγη διήθηση. Στην παρούσα μελέτη οι λεμφαδένες που είχαν λόγο εγκάρσιας προς επιμήκη διάμετρο $< ή = 0,5$ θεωρήθηκαν φυσιολογικοί ενώ όσοι είχαν λόγο $> 0,5$ (πιο αποστρογγυλοποιημένοι), θεωρήθηκαν ύποπτοι για κακοήθεια. Όσο ο λόγος αυτός προσεγγίζει τη μονάδα (στρογγύλο σχήμα), τόσο πιο ύποπτος θεωρείται ο εν λόγω λεμφαδένας.

Εικόνα 19: Αριστερά απεικονίζεται ένας λεμφαδένας με ατρακτοειδές σχήμα, που παρά το μεγάλο μήκος του (2,5 εκ.) έχει λόγο εγκάρσιας / επιμήκη διάμετρο $< 0,5$. Στην δεξιά εικόνα ο λεμφαδένας αν και μικρότερος σε μέγεθος θεωρείται ύποπτος καθώς είναι περισσότερο αποστρογγυλοποιημένος με λόγο εγκάρσιας / επιμήκη διάμετρο 0,63.



Σε σύνολο 18 λεμφαδένων που σημάνθηκαν με άγκιστρο, οι 4 αποδείχθηκε ότι ήταν διηθημένοι στην ιστολογική εξέταση. Οι 5 εκ των 18 βρέθηκαν ύποπτοι με βάση το σχήμα και οι 13 φυσιολογικοί. Από τους ύποπτους λεμφαδένες, οι 2 αποδείχθηκε ότι ήταν διηθημένοι, ενώ από τους 13 φυσιολογικούς (με βάση πάλι το εν λόγω κριτήριο), οι 11 ήταν μη παθολογικοί.

Η ευαισθησία του συγκεκριμένου χαρακτηριστικού υπολογίσθηκε στο **50%**, η **ειδικότητα** στο **79%**, ενώ η θετική προγνωστική αξία (**PPV**) **40%** και η αρνητική προγνωστική αξία (**NPV**) στο **85%**. Αυτό σημαίνει ότι αν ένας λεμφαδένας είναι διηθημένος η πιθανότητα να τον εντοπίσουμε με κριτήριο μόνο το σχήμα του είναι 50%, ενώ αν με βάση μόνο το σχήμα, ένας λεμφαδένας είναι αρνητικός, η πιθανότητα πράγματι να είναι υγιής, είναι 85%. Η **ακρίβεια** της συγκεκριμένης παραμέτρου εκτιμήθηκε στο **72%**.

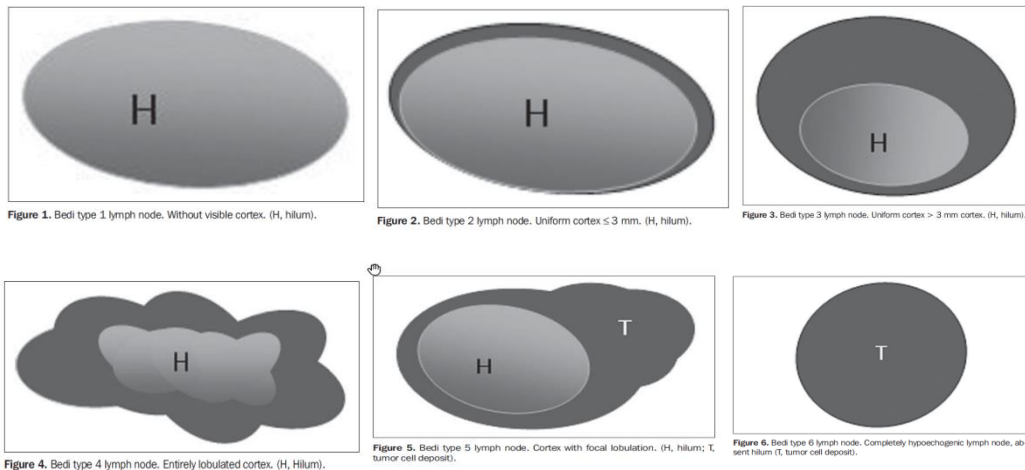
B) Πάχος φλοιού.

Τελευταία πολλές μελέτες χρησιμοποιούν το πάχος φλοιού σαν κριτήριο κινδύνου μεταστατικής νόσου. [14,15]. Η μεγάλη βαθμού διόγκωση του φλοιού που παραμορφώνει τον λεμφαδένα προσδίδοντάς του στρογγυλό σχήμα και προκαλώντας εξάλειψη της λιπώδους πύλης θεωρείται ως το πιο ειδικό εύρημα [14,15], ωστόσο είναι ένα χαρακτηριστικό που εμφανίζεται σε προχωρημένη νόσο. Η μεγάλη πρόκληση στην υπερηχογραφική διάγνωση, είναι η εκτίμηση των λεμφαδένων εκείνων που ο φλοιός τους εμφανίζει μικρότερο βαθμό παραμόρφωσης (πρώιμη νόσος), κατηγορία στην οποία ανήκει και η μεγάλη μερίδα των υπερηχογραφικά ψευδώς αρνητικών ευρημάτων.

Τα καρκινικά κύτταρα φθάνουν στον λεμφαδένα με τα προσαγωγά λεμφαγγεία, διηθώντας αρχικά την κυρτή επιφάνεια του οργάνου, προκαλώντας πρώτα εστιακή και εν συνεχεία διάχυτη πάχυνση του φλοιού. Η διήθηση ακολουθεί την σειρά : φλοιός, παραφλοιός, μυελός. Μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (διήθηση < 0,2 mm) και μικρομεταστάσεις (διήθηση < 2 mm) δεν προκαλούν υπερηχογραφικά ανιχνεύσιμες αλλοιώσεις και δύναται να εντοπισθούν μόνο στην ιστολογική εξέταση ή με την βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας. Με βάση τα αποτελέσματα της IBCSG 23-01 κλινικής δοκιμής [16], δεν φαίνεται να απαιτείται περαιτέρω θεραπεία στην μασχάλη, όταν ανιχνεύεται μόνο μικρομεταστατική νόσος, αν και η βέλτιστη διαχείριση μικρομεταστάσεων είναι ακόμη αντικείμενο μελέτης [16]. Αυτό σημαίνει ότι με βάση τα σημερινά δεδομένα η παρουσία μικρομεταστάσεων σε λεμφαδένες της μασχάλης από μόνη της, δεν θεωρείται σημαίνουσας προγνωστικής σημασίας και δε μεταβάλλει το στάδιο της νόσου.

Αρκετοί συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει διάφορα συστήματα κατάταξης για την αξιολόγηση του πάχους φλοιού. Ο Cho et al για παράδειγμα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το πάχος φλοιού είναι χρήσιμο κριτήριο για την ανίχνευση παθολογικών λεμφαδένων και πως πάχος φλοιού πάνω από 2,5 mm είναι ένδειξη για κυτταρολογική ή ιστολογική εκτίμηση.

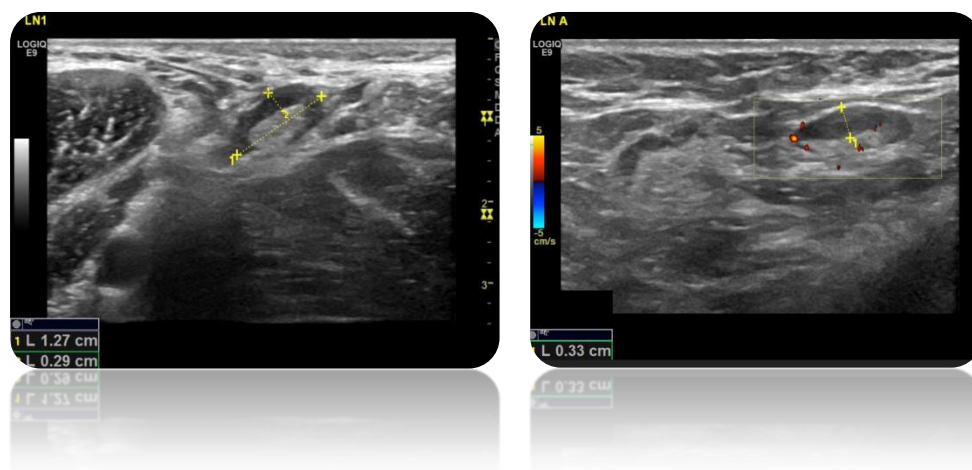
Ο Bedi et al [14] δημιούργησε ένα σύστημα ταξινόμησης με 6 τύπους λεμφαδένων ανάλογα με τη μορφολογία και το πάχος φλοιού. Η ταξινόμηση αυτή φαίνεται στην εικόνα 20. Ο τύπος 1 δεν έχει ορατό φλοιό και είναι υπερηχογενής στο σύνολό του. Ο τύπος 2 έχει λεπτό φλοιό < 3 mm. Ο τύπος 3 έχει ομοιογενή φλοιό > 3 mm. Ο τύπος 4 έχει πολυλοβωτό φλοιό, ο 5 έκκεντρη πάχυνση φλοιού, ενώ ο 6 εξαιρετικά παχυμένο φλοιό που εξαλείφει πλήρως την ηχογενή πύλη δίνοντας έντονα υποηχογενή μορφή στον λεμφαδένα.



Εικόνα 20: Οι 6 τύποι κατάταξης λεμφαδένων ανάλογα με τη μορφολογία και το πάχος φλοιού κατά Bedi et al. Οι τύποι 4,5,6 έχουν ισχυρή υποψία για κακοήθεια, ενώ ο τύπος 3 αρκετά συχνά αντιστοιχεί σε αντιδραστικές – φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Οι τύποι 1,2 θεωρούνται καλοήθεις.

Ο Maniero et al από την άλλη έχει ορίσει τα 3 mm σαν το κατώφλι πάχους φλοιού μεταξύ καλοήθους και κακοήθους λεμφαδένα, χωρίς να αξιολογεί την παρουσία λοβώσεων, ενώ ο Deurloo et al τοποθέτησε αυτό το όριο στα 2,3 mm. [14]

Παρατηρούμε λοιπόν ότι διαφορετικοί συγγραφείς χρησιμοποιούν διαφορετικό κατώφλι για τη διάκριση του ύποπτου λεμφαδένα. Με βάση τη σύγκλιση των περισσότερων απόψεων αλλά και εμπειρική παρατήρηση μετά από πάνω από 10 χρόνια εμπειρίας στον υπερηχογραφικό έλεγχο, θέσαμε το κατώφλι στην εξέτασή μας στα 3mm καθώς μικρότερες τιμές αυξάνουν πολύ την ευαισθησία αλλά μειώνουν θεαματικά την ειδικότητα της μεθόδου. Μόνη εξαίρεση αποτέλεσαν περιπτώσεις με έκκεντρη πάχυνση του φλοιού μέγιστου πάχους < 3 mm μεν, αλλά με σημαντική διαφορά συγκριτικά με τον μέσο όρο πάχους του υπόλοιπου φλοιού. (> 40%).



Εικόνα 21: Δύο λεμφαδένες με παρόμοιο πάχος φλοιού. Στην αριστερή φωτογραφία ο φλοιός δεν υπερβαίνει τα 3 mm και είναι σχετικά ομοιογενής. Στην δεξιά φωτογραφία ο φλοιός εμφανίζεται οριακά παχύς (3,3 mm) και με εστιακή πάχυνση συγκριτικά με τον υπόλοιπο φλοιό. Στην δεύτερη περίπτωση ο λεμφαδένας ήταν διηθημένος.

Από τους 18 συνολικά λεμφαδένες που σημάνθηκαν με σύρμα και εξαιρέθησαν, ύποπτο πάχος φλοιού > 3 mm εμφάνισαν οι 12. Από αυτούς διήθηση παρουσίασαν 4. Όλοι οι λεμφαδένες που αποδείχθηκαν να έχουν κακοήγη διήθηση είχαν πάχος φλοιού > 3 mm και κανένας με φλοιό < 3 mm δεν εμφάνισε νόσο. Η **ευαισθησία** της μεθόδου ήταν **100%** όπως και η **NPV**, αλλά με χαμηλή **PPV** στο **33%**. Η **ειδικότητα** υπολογίστηκε στο **43%** κι η **ακρίβεια (accuracy)** της μεθόδου στο **56%**. Αυτό σημαίνει ότι η πιθανότητα ένας λεμφαδένας να νοσεί αληθώς, όταν το τεστ βγει θετικό (> 3 mm), είναι μόλις 33%. Πρακτικά αν σε έναν έλεγχο μασχαλιαίας κοιλότητας, όλοι οι λεμφαδένες είχαν φλοιό < 3 mm θα μπορούσαμε θεωρητικά να τους αθωώσουμε σύμφωνα με την πιο πάνω υπόθεση, αλλά σε καμία περίπτωση δε θα μπορούσαμε να βασιστούμε στο θετικό αποτέλεσμα για να προχωρήσουμε σε λεμφαδενικό καθαρισμό. (υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών). Ωστόσο ακόμη και αυτό το υψηλό ποσοστό ευαισθησίας πρέπει να αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό, λόγω του μικρού αριθμού παθολογικών λεμφαδένων στο δείγμα μας.

Γ) Εξάλειψη λιπώδους πύλης

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η εξάλειψη της λιπώδους πύλης αποτελεί εύρημα προχωρημένης νόσου και μπορεί να θεωρηθεί η συνέχεια της εκσεσημασμένης πάχυνσης του λεμφαδενικού φλοιού, όπως φαίνεται και στην σχηματική κατάταξη κατά Bedi et al. [14]

Στην παρούσα μελέτη μία μόνο ασθενής εμφάνιζε εκτεταμένη λεμφαδενική νόσο, η οποία ωστόσο ήταν και κλινικά ψηλαφητή. Η γυναίκα αυτή θα υποβάλλετο σε λεμφαδενικό καθαρισμό και μόνο με βάση τα κλινικά

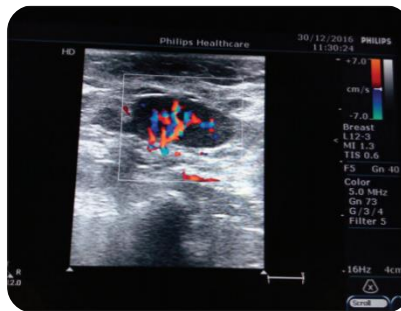
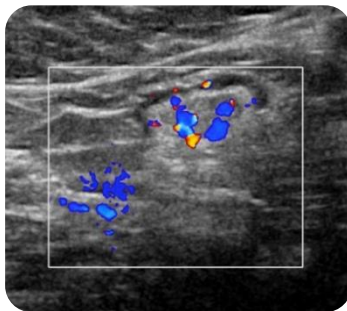
ευρήματα. Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ήταν όλα θετικά και παθολογικά νόσου (μεγάλοι λεμφαδένες, στρόγγυλοι, χωρίς πύλη και έντονα υποηχογενείς με περιφερική αγγείωση). Οι δύο άλλοι από τους παθολογικούς λεμφαδένες της μελέτης δεν εμφάνισαν εικόνα εξάλειψης ή αξιολογής παραμόρφωσης της πύλης. Η **ευαισθησία** της μεθόδου υπολογίστηκε στο **50%**, με **100% θετική προγνωστική αξία (PPV)**. Η εξάλειψη λοιπόν της πύλης με βάση την μελέτη είναι σχεδόν παθολογική νόσου, ωστόσο λόγω του προχωρημένου σταδίου που το εύρημα αυτό εμφανίζεται, ένα 50% των παθολογικών λεμφαδένων θα διαφύγουν της διάγνωσης, αν βασιστούμε μόνο σε αυτό το μορφολογικό κριτήριο. Η **ειδικότητα** υπολογίστηκε στο **100%**, η **αρνητική προγνωστική αξία (NPV)** στο **88%** και η **ακρίβεια (accuracy)** στο **89%**.



Εικόνα 22: Λεμφαδένας με σχεδόν πλήρη εξάλειψη της πύλης καθώς αυτή καταλαμβάνεται από τον διηθημένο φλοιό. Στο προχωρημένο αυτό στάδιο διήθησης είναι παθολογικά και τα υπόλοιπα μορφολογικά χαρακτηριστικά του οργάνου (σχήμα, ηχογένεια, πάχος φλοιού).

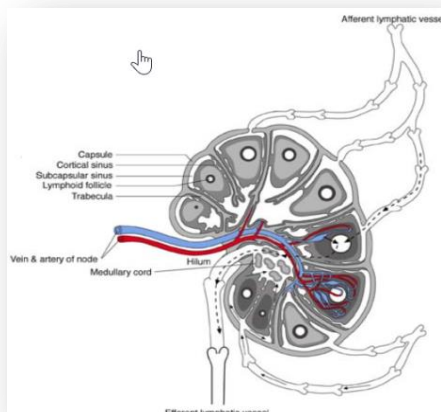
Δ) Αγγείωση στο έγχρωμο Doppler.

Στους φυσιολογικούς λεμφαδένες η αγγείωση ακολουθεί ένα πρότυπο κατανομής από την λιπώδη πύλη του οργάνου προς την περιφέρεια. Σε έναν μη μεταστατικό και μη φλεγμονώδη λεμφαδένα τυπικά η αγγείωση, αν είναι ορατή στο έγχρωμο doppler, χαρακτηρίζεται από ένα μονήρες μόλις υποσημεινόμενο αγγείο στην περιοχή της πύλης. Σε φλεγμονώδεις λεμφαδένες συχνά θα παρατηρήσουμε αύξηση της αγγείωσης με πολλαπλά ορατά αγγεία που εξορμούνται από την πύλη και κατανέμονται προς την περιφέρεια. (εικ.23 α, β)



Εικ. 23 (α, β) : Παραδείγματα διαφορετικών προτύπων αγγείωσης λεμφαδένων σε έγχρωμο doppler α) φυσιολογικός λεμφαδένας με κεντρικού τύπου αγγείωση (1-2 αγγεία ορατά) στην περιοχή της πύλης β) αντιδραστικός λεμφαδένας με αυξημένη αγγείωση που διατηρεί το ακτινωτό πρότυπο κατανομής από την πύλη προς την περιφέρεια.

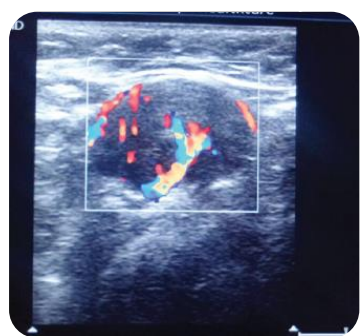
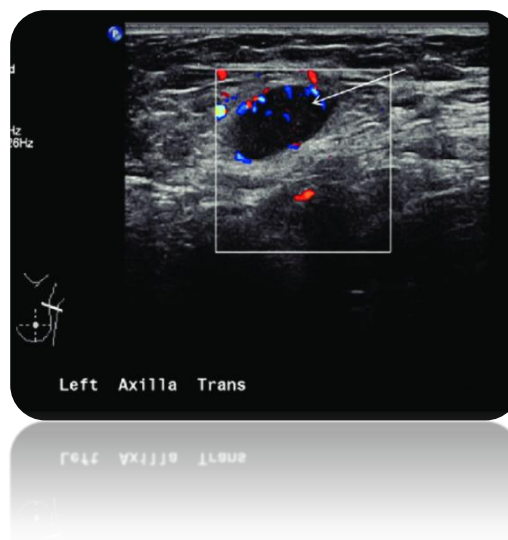
Η μετάσταση στους λεμφαδένες προκαλείται με την εμφύτευση καρκινικών κυττάρων στην φλοιώδη μοίρα δια των προσαγωγών λεμφαγγείων. Η εμφύτευση αυτή ενεργοποιεί την ανάπτυξη υποκάψιων νεόπλαστων αγγείων στην περιοχή του φλοιού που απεικονίζονται στο έγχρωμο doppler ως περιφερική αγγείωση. (εικ.20, 21) [17]



Εικόνα 25: Μεταστατικός λεμφαδένας με περιφερική νεοαγγείωση χωρίς την χαρακτηριστική ακτινωτή μορφολογία με επίκεντρο την πύλη.

Στην μελέτη των Choudhary, et al. [17] βρέθηκε ότι το πρότυπο αυξημένης αγγείωσης με διακλαδώσεις από την πύλη προς την περιφέρεια (εικόνα 23β) αν και παρατηρείται κατεξοχήν σε αντιδραστικούς λεμφαδένες, μπορεί να απαντάται σε σημαντικό ποσοστό και σε μεταστατικούς. Επίσης στην μελέτη των Yang και Metreweli [17] βρέθηκε ότι αιματική ροή μόνο στην περιφέρεια και εκτός της πύλης του λεμφαδένα εμφανίζει υψηλή θετική προγνωστική αξία για μετάσταση σε έδαφος διηθητικού καρκινώματος του μαστού. (εικόνα 25) Επίσης το μικτό πρότυπο αγγείωσης τόσο κεντρικού όσο και περιφερικού τύπου εμφανίζει υψηλό συσχετισμό με την πιθανότητα διήθησης του λεμφαδένα από καρκινικά κύτταρα. (εικόνα 26)

Εικόνα 24: Η αγγείωση ενός φυσιολογικού λεμφαδένα με την κεντρική αρτηρία και φλέβα να διέρχονται δια της λιπώδους πύλης. Τα προσαγωγά λεμφαγγεία τροφοδοτούν την φλοιώδη μοίρα, ενώ τα απαγωγά λεμφαγγεία απάγουν την λέμφο από την πύλη προς τον επόμενο λεμφαδενικό σταθμό.



Εικόνα 26: Μεταστατικός λεμφαδένας με μικτό πρότυπο τόσο κεντρικής όσο και περιφερικής αγγείωσης.

Στην παρούσα μελέτη μόνο 2 λεμφαδένες από το δείγμα μας εμφάνισαν το παθολογικό πρότυπο της άναρχης και περιφερικής αιμάτωσης. Μάλιστα και οι δύο αφορούσαν την περίπτωση προχωρημένου σταδίου μασχαλιαίας νόσου με ψηλαφητούς λεμφαδένες που είχαν πλήρη εξάλειψη της λιπώδους πύλης. Το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο καθώς η περιφερική νεοαγγείωση είναι ένα εύρημα που απεικονίζεται σε προχωρημένη διήθηση των λεμφαδένων και δεν απαντάται συνήθως σε πρώιμη διήθηση των λεμφαδένων.

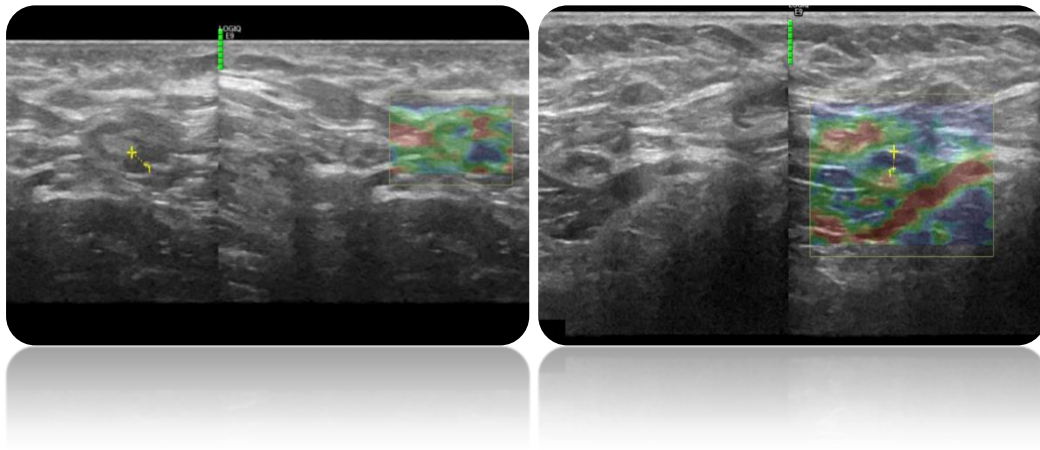
Όπως προκύπτει από την παρούσα μελέτη, η **ευαισθησία** του παθολογικού προτύπου αγγείωσης στο έγχρωμο doppler για την ανίχνευση μεταστατικών λεμφαδένων είναι **50%** και η **ειδικότητα 100%**. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά όλοι οι λεμφαδένες με παθολογική αγγείωση είναι διηθημένοι, αλλά οι μισοί από τους μεταστατικούς μπορεί και να μην εμφανίζουν το παθολογικό αυτό πρότυπο αιμάτωσης, που όπως είπαμε συναντάται σε προχωρημένα στάδια. Η **PPV** της δοκιμασίας ελέγχεται στο **100%**, η **NPV** στο **88%** και η **ακρίβεια (accuracy)** στο **89%**.

E) Strain ελαστογραφία.

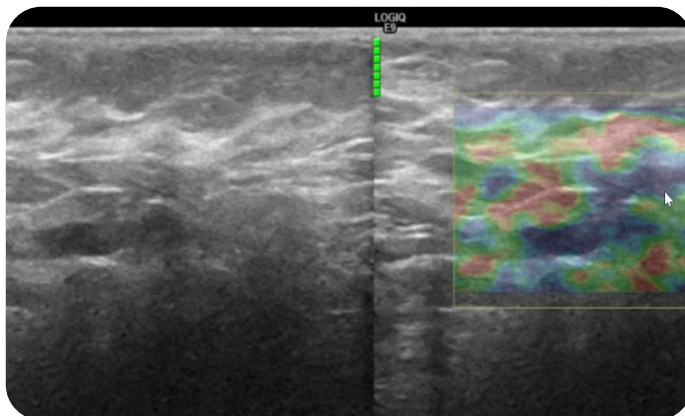
Η χρήση της ελαστογραφίας στην μασχαλιαία κοιλότητα έχει κάποιους περιορισμούς και προς το παρόν δεν είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη ώστε να περιλαμβάνεται στον τυπικό ελαστογραφικό έλεγχο του μαστού. Ωστόσο έχουν γίνει κάποιες μελέτες για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου [6,10]. Ένας από τους περιορισμούς της εξέτασης, είναι η μειωμένη ευαισθησία σε λεμφαδένες που βρίσκονται σε βάθος πάνω από 3cm.[10] Επίσης υπάρχει αρκετή δυσκολία στην ομοιόμορφη εφαρμογή πίεσης στους λεμφαδένες που βρίσκονται κοντά στο χείλος του μείζονος θωρακικού μυός, ενώ οι τιμές ελαστικότητας επηρεάζονται σε μετρήσεις που γίνονται κοντά στα μασχαλιαία αγγεία. Ένας ακόμη περιοριστικός παράγοντας είναι ότι η strain ελαστογραφία εξαρτάται από τον χειριστή και από την σωστή εφαρμογή πίεσης κάθετα στο δέρμα. Επίσης η strain ελαστογραφία με την εφαρμογή υπερβολικής εξωτερικής πίεσης μπορεί τεχνητά να αυξήσει τη σκληρότητα των υποκείμενων ιστών, ή να οδηγήσει σε πλάγια ολίσθηση του λεμφαδένα μετακινώντας τον εκτός του πεδίου ενδιαφέροντος της εξέτασης. [6]

Στην μελέτη μας με strain ελαστογραφία συμμετείχαν οι 11 από τις 12 ασθενείς με 16 στο σύνολο του δείγματος λεμφαδένες. (σε μία ασθενή δεν ήταν διαθέσιμο το software της ελαστογραφίας). Ως θετικοί θεωρήθηκαν οι λεμφαδένες που στο ελαστογράμμα εμφάνισαν αυξημένη σκληρότητα σε έκταση > 50% της επιφάνειάς τους. (ελαστογράμμα τύπου 3,4,5 – εικόνα 16). Τέτοιοι λεμφαδένες στο σύνολο του δείγματός μας ήταν μόλις δύο, από τους οποίους ο ένας βρέθηκε θετικός για κακοήθεια. Από τους αρνητικούς ελαστογραφικά λεμφαδένες μόνο ένας σε σύνολο δεκατεσσάρων βρέθηκε

διηθημένος. Τα ποσοστά **ευαισθησίας** της μεθόδου στην μελέτη μας ήταν **50%**, **ειδικότητας 93%**, ενώ η **PPV** και **NPV** μετρήθηκαν **50%** και **93%** αντίστοιχα. Η **ακρίβεια** της μεθόδου υπολογίστηκε στο **88%**. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν πως με μόνη τη χρήση της ελαστογραφίας η πιθανότητα να ανιχνευθεί ένας παθολογικός λεμφαδένας είναι μόλις 50%, ενώ αν η μέθοδος είναι θετική η πιθανότητα ο λεμφαδένας να νοσεί είναι και πάλι 50%. Από την άλλη, η μέθοδος έχει υψηλή NPV δηλαδή εμφανίζει πολύ χαμηλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Τα ευρήματα αυτά (αν και το δείγμα μας είναι πολύ μικρό), φαίνεται να συμφωνούν με αντίστοιχη μελέτη του Tourasse et al.[10], όπου για την shear wave ελαστογραφία σε μασχαλιαίους λεμφαδένες σε γυναίκες με διεγνωσμένο καρκίνο μαστού, καταδείχθηκε PPV τουλάχιστον 50%. Αντίστοιχη μελέτη για μασχαλιαίους λεμφαδένες με strain ελαστογραφία δεν εντοπίσαμε στην βιβλιογραφία, στα πλαίσια της έρευνας αυτής της εργασίας.



Εικόνα 27α,β: Ο λεμφαδένας στην αριστερή εικόνα εμφάνισε μία έκκεντρη πάχυνση του φλοιού έως 2,9 mm (κάτω από το κατώφλι των 3 mm, ωστόσο σημαντική συγκριτικά με το πάχος του υπόλοιπου φλοιού). Αν και ο ελαστογραφικός χάρτης ήταν – ψευδώς - αρνητικός (ελαστογράμμα τύπου 2 με περιοχή σκληρίας < 50% της επιφάνειας του λεμφαδένα) στην εν λόγω περιοχή εστιακής πάχυνσης του φλοιού, ο χάρτης εμφανιζόταν μπλε, δηλαδή καταδείκνυε περιοχή αυξημένης σκληρότητας. Ο λεμφαδένας αυτός εμφάνισε διήθηση > 3 mm στην ιστολογική εξέταση. Στην δεξιά εικόνα (β) παραθέτουμε για σύγκριση έναν άλλο λεμφαδένα από διαφορετική ασθενή, ο οποίος ιστολογικά ήταν αρνητικός αλλά επίσης εμφάνιζε περιοχή εστιακά αυξημένης σκληρότητας στον φλοιό του. (και πάλι το ελαστογράμμα ορθώς σε αυτή την περίπτωση είναι τύπου 2, δηλαδή αρνητικό). Την σύγκριση αυτή την παραθέτουμε για να δείξουμε ότι η εστιακή σκληρία του φλοιού (< 50% της επιφάνειας του λεμφαδένα) στον ελαστογραφικό χάρτη ήταν ένα σχετικά συχνό εύρημα στην μελέτη μας και δεν συσχετίστηκε με θετικά αποτελέσματα. Η διαγνωστική ευστοχία της περίπτωσης (α) στηρίχθηκε περισσότερο στην έκκεντρη πάχυνση του φλοιού, παρά στην ελαστογραφική εικόνα.



Εικόνα 28: Ο λεμφαδένας αυτός εμφάνιζε έντονα υποηχογενή και παχυμένο φλοιό με πάχος 3,2 mm. Στην ελαστογραφική εικόνα λίγο πάνω από το 50% της επιφάνειάς του εμφάνιζε αυξημένη σκληρότητα (μπλε χάρτης) συγκριτικά με τους πέριξ ιστούς. Ιστολογικό αποτέλεσμα : Διήθηση από καρκινικά κύτταρα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΣΑΝ ΣΥΝΟΛΟ

1) Αποτελέσματα της υπερηχογραφικής εξέτασης λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα άλλα κριτήρια πλην της ελαστογραφίας (συμβατικά υπερηχογραφικά κριτήρια).

Για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα της υπερηχογραφικής εξέτασης σαν σύνολο, πρέπει καταρχήν να ορίσουμε πότε η εξέταση θεωρείται θετική. Προχωρήσαμε στην ανάλυση αυτή με δύο διαφορετικές παραδοχές: 1) Ότι η εξέταση είναι θετική αν έστω και ένα υπερηχογραφικό κριτήριο είναι θετικό. 2) Ότι η εξέταση είναι θετική όταν δύο τουλάχιστον από τα εξεταζόμενα υπερηχογραφικά κριτήρια είναι θετικά.

1) Εξέταση θετική αν έστω ένα υπερηχογραφικό κριτήριο είναι θετικό:

Με βάση αυτή την παραδοχή 12 λεμφαδένες στο σύνολο των 18 βρέθηκαν θετικοί στην υπερηχογραφική εξέταση. Οι διηθημένοι λεμφαδένες ήταν 4, ενώ απολύτως φυσιολογικοί με βάση όλα τα υπερηχογραφικά κριτήρια ήταν 6. Και οι 4 λεμφαδένες που θεωρήθηκαν ύποπτοι είχαν νόσο, ωστόσο 8 ακόμη ύποπτοι υπερηχογραφικά ήταν αρνητικοί για κακοήθεια. Η **ευαισθησία** της μεθόδου μετρήθηκε στο **100%**, η **ειδικότητα** έφτασε μόλις το **43%**, ενώ η **PPV** και η **NPV** υπολογίσθηκαν στο **33%** και **100%** αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά προσεγγίζουν στατιστικά ανάλογες μελέτες με μεγαλύτερες σειρές. [18] (J Ultrasound Med 2016; 35:2491–2499 table2)

2) Εξέταση θετική αν δύο τουλάχιστον κριτήρια είναι θετικά:

Με βάση αυτή την παραδοχή καταλήγουμε στα εξής : Η μέθοδος εμφανίζει **ευαισθησία 50%**, **ειδικότητα 79%** **PPV** και **NPV 40%** και **85%** αντίστοιχα. Βλέπουμε ότι, όπως ήταν αναμενόμενο, η απαίτηση δύο τουλάχιστον κριτήρια να συμφωνούν για να θεωρηθεί θετική η εξέταση μείωσε την ευαισθησία στο μισό, αλλά μείωσε περίπου κατά το μισό και τα ψευδώς θετικά ευρήματα. Από την άλλη αν κρατήσουμε την ευαισθησία πολύ ψηλά (με κίνδυνο ψευδώς θετικών ευρημάτων), μηδενίζουμε την πιθανότητα για ψευδώς αρνητικά ευρήματα. Συγκρίνοντας τις δύο διαφορετικές προσεγγίσεις, η **ακρίβεια** της μεθόδου στην μεν πρώτη περίπτωση με ένα θετικό κριτήριο είναι **56%**, ενώ στην δεύτερη, με δύο θετικά κριτήρια είναι **72%**. (πίνακας 10).

Από την ανάλυση αυτή προκύπτει ότι με τις τεχνικές δυνατότητες τουλάχιστον που είχαμε στη διάθεσή μας στην παρούσα μελέτη, δεν θα μπορούσαμε να βασιστούμε αμιγώς στην υπερηχογραφική εξέταση για την σταδιοποίηση της μασχάλης. Αν τηρήσουμε «αυστηρά» κριτήρια (δηλαδή αν θεωρήσουμε παθολογικό κάθε λεμφαδένα που έστω και μία παράμετρος της υπερηχογραφικής του εξέτασης είναι θετική), να μην ελαχιστοποιούμε την πιθανότητα των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων, αλλά η ειδικότητα της

μεθόδου είναι πολύ χαμηλή. Αν από την άλλη απαιτήσουμε περισσότερα κριτήρια για να θεωρηθεί η εξέταση θετική, αυξάνουμε σημαντικά τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Επομένως με τα σημερινά δεδομένα, η καλύτερη δυνατή αξιοποίηση των υπερήχων για την εξέταση της μασχάλης, είναι να γίνεται ενδεδειγμένα υπερηχογράφημα προεγχειρητικά, χωρίς όμως να μπορούμε ακόμη να παρακάμψουμε τη διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. Ο σκοπός αυτής της τακτικής, όπως εφαρμόζεται σε πολλά κέντρα μαστού είναι αν βρεθεί λεμφαδένας με θετικά υπερηχογραφικά ευρήματα να ακολουθεί κυτταρολογική εξέταση (FNA) ή core biopsy. Αν μεν το αποτέλεσμα επιβεβαιωθεί, να ακολουθεί λεμφαδενικός καθαρισμός παρακάμπτοντας τη διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. Αν πάλι το αποτέλεσμα της βιοψίας είναι αρνητικό, να ακολουθείται κανονικά η διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα (όπως και στην περίπτωση που η υπερηχογραφική εξέταση είναι αρνητική), για να ελαττωθεί η πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. (η παραπάνω διαδικασία προφανώς αφορά τις γυναίκες εκείνες που εμπίπτουν στα κριτήρια διενέργειας του φρουρού λεμφαδένα).

Ο αλγόριθμος αυτός για την διαχείριση της μασχάλης χρησιμοποιείται σε αρκετά κέντρα μαστού και είναι ένας ασφαλής τρόπος διαγνωστικής προσέγγισης. Το 2015 οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του καρκίνου του μαστού της European Society for Medical Oncology δημοσιεύτηκαν στο Annals of Oncology [8]. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι η αρχική εκτίμηση των λεμφαδένων της μασχάλης θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εξέταση και το υπερηχογράφημα, ενώ FNA ή core biopsy θα πρέπει να γίνεται στους ύποπτους κλινικά ή υπερηχογραφικά λεμφαδένες.

Σε αντίστοιχα συμπεράσματα έχουν καταλήξει και άλλες μελέτες με μεγαλύτερες σειρές λεμφαδένων [5,7,13] υποδεικνύοντας σαν στρατηγική διαχείρισης της μασχάλης, τον διαγνωστικό αλγόριθμό του πίνακα 7. Υπάρχουν ωστόσο και συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι η θετική διαδερμική βιοψία σε ύποπτους υπερηχογραφικά λεμφαδένες, οδηγεί την γυναίκα σε λεμφαδενικό καθαρισμό αποκλείοντάς την από τα κριτήρια της μελέτης Z0011 που θα επέτρεπε - υπό συνθήκες - να μη γίνει λεμφαδενικός καθαρισμός αν μόνο ένας ή δύο φρουροί λεμφαδένες ήταν θετικοί.

Τέλος, ο αναθεωρημένος άτλαντας του BI-RADS lexicon 5th edition που δημοσιεύτηκε το 2013 από το American College of Radiologists (ACR) αναφέρει σχετικά με την υπερηχογραφική σταδιοποίηση της μασχάλης: «Το υπερηχογράφημα είναι η μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση της μασχάλης καθώς επιτρέπει την εκτίμηση των λεμφαδένων επιπέδου I και II σαν εξέταση ρουτίνας. Βρίσκοντας παθολογικούς στην εμφάνιση λεμφαδένες με το υπερηχογράφημα, η FNA ή η core biopsy μπορούν να επιβεβαιώσουν την μεταστατική νόσο, αποτρέποντας τη διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα.

Ωστόσο επειδή το υπερηχογράφημα έχει ψευδώς αρνητικά ευρήματα σε ποσοστό έως και 20%, εξακολουθεί να είναι απαραίτητη η χειρουργική σταδιοποίηση της μασχάλης για να καθοριστεί η βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική.» [13] Σε ανάλογα συμπεράσματα φαίνεται να οδηγούν και τα αποτελέσματα από το μικρό στατιστικά, δείγμα αυτής της μελέτης.

II) Αποτελέσματα της υπερηχογραφικής εξέτασης λαμβάνοντας υπ' όψιν και την strain ελαστογραφία.

Θα μεταβληθούν άραγε τα διαγνωστικά μας αποτελέσματα αν στις υπερηχογραφικές παραμέτρους αξιολόγησης των λεμφαδένων προσθέσουμε και τα ευρήματα της strain ελαστογραφίας; Η μέθοδος όπως έχει ήδη αναφερθεί δε χρησιμοποιήθηκε σε μία από τις ασθενείς του δείγματός μας, καθώς δεν ήταν διαθέσιμη. Επομένως αξιολογήθηκαν 11 στο σύνολό τους γυναίκες και 16 μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Θετική θεωρήθηκε η εξέταση αν έστω ένα από τα απεικονιστικά μας κριτήρια ήταν θετικό. Εξετάστηκε ωστόσο και η εναλλακτική περίπτωση να θεωρηθεί θετική η εξέταση όταν δύο τουλάχιστον κριτήρια είναι θετικά και παρατίθενται για σύγκριση τα αποτελέσματα και με τις δύο παραδοχές.

Περιλαμβάνοντας λοιπόν και το θετικό ελαστογράμμα (τύπος ελαστογράμματος 3,4 και 5, εικόνα 16) στα ύποπτα απεικονιστικά κριτήρια, τα αποτελέσματά μας διαμορφώνονται ως εξής :

1. Εξέταση θετική αν ένα τουλάχιστον υπερηχογραφικό κριτήριο βρεθεί θετικό:

Θεωρήθηκαν ύποπτοι 10 λεμφαδένες στο σύνολο των 16, ενώ ιστολογικά αποδείχθηκε διήθηση μόνο σε 2. Όλοι οι λεμφαδένες που βρέθηκαν αρνητικοί στην εξέταση, ήταν αρνητικοί και στην παθολογοανατομική έκθεση. **Ευαισθησία 100%, ειδικότητα 43%, PPV 20% και NPV 100%.** Αν προσθέσουμε λοιπόν και την ελαστογραφία στη διαγνωστική μας φαρέτρα, με βάση αυτό το μικρό στατιστικό δείγμα, πρακτικά έχουμε μηδενικά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ενώ από την άλλη αν το αποτέλεσμά μας είναι θετικό, ο λεμφαδένας μας έχει 20% πιθανότητα να είναι διηθημένος. Η πιθανότητα αυτή είναι αρκετά σημαντική για να δικαιολογήσει μία FNA ή core biopsy στον ύποπτο λεμφαδένα, από την άλλη όμως έχουμε μία εξέταση με πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

2. Εξέταση θετική αν δύο τουλάχιστον κριτήρια βρεθούν θετικά:

Στην περίπτωση αυτή εξετάζουμε πώς τροποποιούνται τα αποτελέσματά μας, αν για να θεωρήσουμε την υπερηχογραφική μας εξέταση ως θετική, απαιτήσουμε δύο τουλάχιστον από τα κριτήριά μας να είναι θετικά. (Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται και η ελαστογραφική εξέταση). Η **ευαισθησία** της εξέτασης πέφτει στο **50%**, η **ειδικότητα** όμως αυξάνεται στο **79%** και η **PPV** δεν ξεπερνάει το **25%** με την **NPV** να αγγίζει το **92%**. Στην δεύτερη αυτή προσέγγιση ωστόσο η **ακρίβεια** της εξέτασης ανεβαίνει από το **50%** στο **75%**.

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο που αξίζει να προσέξουμε συγκρίνοντας αυτά τα τελευταία αποτελέσματα με την υπερηχογραφική εξέταση χωρίς ελαστογραφία, είναι ότι η προσθήκη της strain τουλάχιστον ελαστογραφίας δεν φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία της εξέτασης, η οποία ήταν ούτως άλλως πολύ υψηλή, αλλά ούτε και την ειδικότητα.

Φυσικά το δείγμα μας είναι αρκετά μικρό για να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα και μεγαλύτερες σειρές απαιτούνται για να υποστηρίξουμε ένα τέτοιο συλλογισμό, ωστόσο αντίστοιχα ευρήματα έχουν αναφερθεί και στην μελέτη των Young et al που δημοσιεύτηκε στο American Journal of Roentgenology 2014 σε σύνολο 104 λεμφαδένων, με τίτλο «Strain Elastography of Abnormal Axillary Nodes in Breast Cancer Patients Does Not Improve Diagnostic Accuracy Compared With Conventional Ultrasound Alone.» [10]

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συνοψίζονται στον πίνακα 10. Στην κάθετη στήλη αναγράφονται τα συστήματα εξέτασης (modalities) που χρησιμοποιήθηκαν για την απεικόνιση των λεμφαδένων και οι συνδυασμοί αυτών. Στην οριζόντια στήλη αναγράφονται οι διαγνωστικές δοκιμασίες που αναλύθηκαν και το ποσοστό τους επί τοις εκατό για κάθε modality.

Πίνακας 10: Τα αποτελέσματα της μελέτης: Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία καθώς και η ακρίβεια της υπερηχογραφικής εξέτασης όταν χρησιμοποιήθηκαν: B-mode παράμετροι, έγχρωμο Doppler, strain ελαστογραφία και συνδυασμοί αυτών όπως : B-mode και έγχρωμο Doppler, B-mode και έγχρωμο Doppler και strain ελαστογραφία.

		ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ (%)	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (%)	ΘΠΑ* (%)	ΑΠΑ* (%)	ΑΚΡΙΒΕΙΑ (%)
ΤΕΧΝΙΚΗ	B-mode	100	43	33	100	56 [1 κριτήριο (+)]
		50	79	40	85	72 [2 κριτήρια (+)]
	Έγχρωμο Doppler	50	100	100	88	89
	Strain Ελαστογραφία	50	93	50	93	88
	B-mode + Έγχρωμο Doppler	100	43	33	100	56 [1 κριτήριο (+)]
		50	79	40	85	72 [2 κριτήρια (+)]
	B-mode + Έγχρωμο Doppler + Strain Ελαστογραφία	100	43	20	100	50 [1 κριτήριο (+)]
		50	79	25	92	75 [2 κριτήρια (+)]

*ΘΠΑ = Θετική Προγνωστική Αξία, ΑΠΑ = Αρνητική Προγνωστική Αξία.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ.

Περιπτώσεις αστοχίας στην επιλογή των παθολογικών λεμφαδένων.

Σε μία περίπτωση ασθενούς με καθόλα αρνητική υπερηχογραφική εξέταση, η διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα ανέδειξε έναν λεμφαδένα φρουρό με διήθηση καρκινικών κυττάρων. Σε μία ακόμη περίπτωση παρά το γεγονός ότι είχε σημανθεί ως ύποπτος ένας λεμφαδένας ο οποίος απεδείχθη ότι ήταν φυσιολογικός, βρέθηκαν στην SLNB* δύο θετικοί λεμφαδένες, οι οποίοι προφανώς δεν είχαν θετικά απεικονιστικά ευρήματα (γι αυτό και δεν είχαν σημανθεί). Το γεγονός αυτό μας δείχνει ότι η πολύ υψηλή ευαισθησία της εξέτασης στη μελέτη μας ίσως υπερεκτιμάται και πιθανώς οφείλεται στο μικρό δείγμα που είχαμε στη διάθεσή μας.

Πού οφείλεται το χαμηλό ποσοστό των ιστολογικά επιβεβαιωμένων θετικών λεμφαδένων στη μελέτη?

Η βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων (ψηφιακή μαστογραφία, υπερηχογράφοι υψηλής ανάλυσης, ελαστογραφία, MRI) αλλά και η ενημέρωση του πληθυσμού έχουν συμβάλει στην αύξηση του αριθμού των καρκίνων που ανιχνεύονται σε πρώιμο στάδιο και προφανώς και στην μείωση του ποσοστού συμμετοχής μασχαλιαίων λεμφαδένων. Επίσης ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης (συνήθως γυναίκες που παρακολουθούνται σε τακτική βάση στη μονάδα μαστού του Ιπποκρατείου νοσοκομείου Αθηνών) αφορά ένα κομμάτι του πληθυσμού που έχει τακτική ενημέρωση και που του συστήνεται η ετήσια – ή κατά περίπτωση και συχνότερη- παρακολούθηση. Είναι από αυτή την άποψη λογικό η πλειάδα των περιπτώσεων που χειριστήκαμε στο σύντομο χρονικό διάστημα αυτής της μελέτης, να αφορά πρώιμου σταδίου νόσο, χωρίς αξιόλογη λεμφαδενική συμμετοχή.

Τεχνικά προβλήματα στην χρήση της strain ελαστογραφίας.

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί που πρέπει να προσέξει ο χειριστής που εφαρμόζει την τεχνική της strain ελαστογραφίας. Περιοχές που βρίσκονται υπό το χείλος του μείζονος θωρακικού μυός ή κοντά σε αγγεία εμφανίζουν αλλοίωση των τιμών ελαστικότητάς τους. Στην μελέτη μας έγινε προσπάθεια οι μετρήσεις να λαμβάνονται εκτός πεδίου που τυχόν περιείχε τέτοιες δομές. Επίσης, η εφαρμογή πίεσης πρέπει να γίνεται με ομότιμη δύναμη κάθε φορά και κάθετα προς το δέρμα. Στην παρούσα μελέτη το λογισμικό του μηχανήματος μας επέτρεπε να γνωρίζουμε την ποιότητα της εφαρμοζόμενης εξωτερικής πίεσης ώστε όλες οι καταγραφές να λαμβάνονται με σταθερές παραμέτρους (εικόνα 17).

SLNB*= Sentinel lymph node biopsy.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω αποτελέσματα μπορούμε να καταλήξουμε σε ορισμένα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη συγκεκριμένη μελέτη.

- Το πάχος φλοιού ως κριτήριο κακοήθειας: Θεωρώντας θετικό το πάχος φλοιού όταν αυτό υπερβαίνει τα 3 mm, ή θετική την εξέταση αν το πάχος φλοιού είναι μεν κάτω από 3 mm αλλά με εστιακή πάχυνση > 40% συγκριτικά με τον υπόλοιπο φλοιό, παρατηρούμε ότι η ευαισθησία της εξέτασής μας είναι εξαιρετικά υψηλή (100%). Λαμβάνοντας υπ' όψιν αυτό το συμπέρασμα μπορούμε να συμπεράνουμε ότι αν κατά την υπερηχογραφική εξέταση της μασχάλης κανένας λεμφαδένας δεν έχει πάχος φλοιού > 3 mm είμαστε πολύ ασφαλείς να θεωρήσουμε την εξέταση αρνητική. Ωστόσο η χαμηλή ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία δε μας επιτρέπουν να βασιστούμε στην υπερηχογραφική εξέταση για να προχωρήσουμε π.χ. σε λεμφαδενικό καθαρισμό αν η εξέταση βρεθεί θετική, λόγω του υψηλού ποσοστού των ψευδώς θετικών ευρημάτων. Σε αυτή την περίπτωση χρήσιμος θεωρείται ο ρόλος της διαδερμικής βιοψίας (FNA* ή core biopsy) για την επιβεβαίωση ή αποκλεισμό του αποτελέσματος.
- Η εξάλειψη της πύλης: Το χαρακτηριστικό αυτό στη μελέτη μας έχει υψηλή ειδικότητα και θεωρείται παθογνωμονικό νόσου (ειδικότητα 100%). Θα πρέπει ωστόσο να επισημάνουμε δύο σημεία: α) η εξάλειψη της πύλης μπορεί να παρατηρηθεί και σε κοκκιωματώδεις λεμφαδενίτιδες π.χ. φυματιώδη λεμφαδενίτιδα, σαρκοείδωση, cat-scratch disease ή σε άλλες κακοήθεις καταστάσεις όπως το λέμφωμα [9]. Ανάλογα περιστατικά δεν υπήρχαν στο συγκεκριμένο στατιστικό δείγμα, οπότε δεν επηρέασαν την ειδικότητά μας. β) η εξάλειψη της πύλης είναι χαρακτηριστικό προχωρημένης νόσου και γι αυτό τον λόγο παρουσιάζει και χαμηλή ευαισθησία, δηλαδή με βάση μόνο αυτό το κριτήριο, λεμφαδένες σε μικρότερο στάδιο νόσου θα θεωρηθούν ψευδώς αρνητικοί. Αντίστοιχα συμπεράσματα ισχύουν και για το έγχρωμο Doppler.
- Η ελαστογραφία ως κριτήριο κακοήθειας: Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν χαμηλό ποσοστό ευαισθησίας και μέτρια θετική προγνωστική αξία (50%) της εξέτασης με strain ελαστογραφία. Αυτό σημαίνει ότι αν ένας λεμφαδένας είναι διηθημένος από κακοήγη κύτταρα έχει μόλις 50% πιθανότητα να διαγνωσθεί με βάση μόνο την ελαστογραφική εξέταση, ενώ αν είναι θετικός ως προς την ελαστογραφία, έχει 50% πιθανότητα να είναι πράγματι κακοήθης.

*FNA = Fine needle aspiration.

Το δεύτερο ενδιαφέρον συμπέρασμα που προκύπτει από την παρούσα μελέτη, είναι ότι η strain ελαστογραφία δεν αύξησε την ευαισθησία, ούτε την ειδικότητα του υπερηχογραφήματος της μασχάλης όταν προστέθηκε στον κλασικό υπερηχογραφικό έλεγχο (βλέπε πίνακα 10). Ωστόσο μία παράμετρος που φάνηκε να βελτιώνεται με την προσθήκη του ελαστογραφικού ελέγχου ήταν η αύξηση της αρνητικής προγνωστικής αξίας από 85% σε 92%, δηλαδή η μείωση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Σε ανάλογα αποτελέσματα φαίνεται να καταλήγει και η μελέτη των Park et al που δημοσιεύτηκε στο AJR 2014 [10] χωρίς όμως στην τελευταία να αποδεικνύεται αύξηση στην διαγνωστική ακρίβεια του υπερήχου με την προσθήκη της strain ελαστογραφίας.

- Πότε η εξέτασή μας θεωρείται θετική (υπερηχογραφικά ύποπτη): Όπως αναλύθηκε αρκετά εκτεταμένα στο κεφάλαιο με τα αποτελέσματα της μελέτης, η ευαισθησία και η ειδικότητα της διαγνωστικής μας μεθόδου μεταβάλλονται σημαντικά, αναλόγως με το κατώφλι (cut-off point) που θεωρούμε την εξέταση μας θετική ή αρνητική. Στην παρούσα μελέτη συγκρίθηκαν δύο διαφορετικές παραδοχές. Α) Η υπερηχογραφική εξέταση του κάθε λεμφαδένα θεωρήθηκε θετική αν έστω και ένα από τα υπερηχογραφικά κριτήρια που εξετάζαμε βρισκόταν εντός παθολογικών ορίων και Β) Η υπερηχογραφική εξέταση του κάθε λεμφαδένα θεωρήθηκε θετική αν τουλάχιστον δύο υπερηχογραφικά κριτήρια βρίσκονταν παθολογικά.

Σε κάθε περίπτωση καταλήξαμε ότι η μέθοδος εμφανίζει πολύ υψηλή ευαισθησία που προσεγγίζει το 100%, όταν θεωρούμε ύποπτο κάθε λεμφαδένα που έχει έστω και ένα παθολογικό χαρακτηριστικό (σχήμα, πάχος φλοιού ή ελαστόγραμμα). Ωστόσο όπως έχει ήδη συζητηθεί εκτενώς, η πολύ χαμηλή ειδικότητα της μεθόδου σε αυτές τις περιπτώσεις (< 50%), έχει σαν αποτέλεσμα ψευδώς θετικά ευρήματα και κατά συνέπεια είτε αναίτιους λεμφαδενικούς καθαρισμούς, είτε μη απαραίτητες διαδερμικές βιοψίες.

Από την άλλη, η απαίτηση δύο τουλάχιστον παθολογικών κριτηρίων για να θεωρηθεί κακοήθης ένας λεμφαδένας, ανεβάζει την ειδικότητα στο 80% περίπου, αλλά με πολύ χαμηλή ευαισθησία (της τάξης του 50%), άρα δημιουργεί έναν υπαρκτό κίνδυνο για ψευδώς αρνητικά ευρήματα. Αξίζει να σημειώσουμε ότι η Α) προσέγγιση εμφανίζει χαμηλότερη διαγνωστική ακρίβεια (της τάξης του 50%) από την Β) προσέγγιση (διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 75%).

Το συμπέρασμα στο οποίο μπορούμε να καταλήξουμε από αυτή την ανάλυση, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων, είναι ότι με τα σημερινά δεδομένα δεν μπορούμε ακόμη να βασιστούμε αμιγώς στην υπερηχογραφία για την σταδιοποίηση της μασχάλης, παρακάμπτοντας την χειρουργική σταδιοποίηση με τον φρουρό λεμφαδένα. Ωστόσο η

υπερηχογραφική εξέταση της μασχαλιαίας κοιλότητας όπως αναφέρεται και στα ESMO guidelines 2015 για την διαχείριση του καρκίνου του μαστού, αλλά και στην 5^η έκδοση του BI-RADS 2013, είναι αναπόσπαστο εργαλείο στην αρχική κλινική εκτίμηση της γυναίκας και στον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής (πίνακας 7). Με τα αποτελέσματα αυτά προκρίνεται η αρνητική προγνωστική αξία του υπερήχου (αρνητική εξέταση εμφανίζει πολύ μεγάλη πιθανότητα να αντιπροσωπεύει μία πράγματι αρνητική μασχάλη) και στην περίπτωση αυτή ακολουθείται η οδός του λεμφαδένα φρουρού για τον περιορισμό των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων. Από την άλλη, θετικά ευρήματα θα πρέπει λόγω της μέτριας ειδικότητας της εξέτασης, να συνοδεύονται από ιστολογική επιβεβαίωση (διαδερμική βιοψία) προκειμένου να ληφθεί απόφαση για λεμφαδενικό καθαρισμό.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η υπερηχογραφική εξέταση με ή χωρίς την προσθήκη της strain ελαστογραφίας είναι ένα εύχρηστο, απλό, οικονομικό εργαλείο για την εκτίμηση της μασχαλιαίας λεμφαδενοπάθειας σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού. Το εργαλείο αυτό συνεπικουρεί την αρχική κλινική εκτίμηση του χειρουργού, συνεισφέροντας στην αρχική κλινική σταδιοποίηση (cN). Η μέθοδος εμφανίζει πολύ υψηλή ευαισθησία αν θεωρηθεί θετική εφόσον εμφανίσει έστω ένα θετικό υπερηχογραφικό κριτήριο. Τα κυριότερα από τα κριτήρια που χρησιμοποιούμε στην υπερηχογραφική «διαλογή» είναι η εστιακή ή η διάχυτη πάχυνση του φλοιού με πάχος ίσο ή μεγαλύτερο των 3 mm, η εξάλειψη της πύλης και η περιφερική άναρχη αγγείωση. Η χαμηλή ειδικότητα όμως της μεθόδου, με ή χωρίς την strain ελαστογραφία, αποφέρει σε μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικά ευρήματα γεγονός που δεν επιτρέπει (όχι ακόμη τουλάχιστον) την κατάργηση της χειρουργικής διαδικασίας του φρουρού λεμφαδένα.

Παρόλα αυτά, όπως φαίνεται και στον διαγνωστικό αλγόριθμό του πίνακα 7, το υπερηχογράφημα κατέχει εξέχουσα θέση στον σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής, κυρίως δίνοντας μας την δυνατότητα (στην αποδεδειγμένα θετική εξέταση) να προχωρήσουμε σε λεμφαδενικό καθαρισμό παρακάμπτοντας το ενδιάμεσο βήμα του φρουρού λεμφαδένα.

Με τις σύγχρονες τεχνολογικές εξελίξεις και την χρήση των όλο και περισσότερο αναβαθμισμένων υπερηχογραφικών συστημάτων (κεφαλές πολύ υψηλής ανάλυσης, 3D απεικόνιση, σκιαγραφικά των υπερήχων, τεχνικές fusion) πιθανώς σύντομα να έχουμε αποτελέσματα πολύ μεγαλύτερης ακριβείας στην ανίχνευση των διηθημένων λεμφαδένων. Το υπερηχογράφημα το οποίο ευρέως χρησιμοποιήθηκε στην ιατρική απεικόνιση ήδη από το 1963, δεν παύει μέχρι σήμερα να αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο πρώτης γραμμής αλλά και να προσθέτει στην φαρέτρα του συνεχώς νέες εφαρμογές που αποτελούν πεδίο εκτεταμένης έρευνας στον χώρο της διάγνωσης. Ο στόχος παραμένει πάντα ο ίδιος, να προσεγγίσει η απεικόνιση το gold standard της ιστολογικής εξέτασης. Οι νέες εφαρμογές των υπερήχων καθώς και οι μεγάλες κλινικές μελέτες που θα τις αξιολογήσουν, θα δείξουν αν ο στόχος αυτός είναι εφικτός.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η προεγχειρητική σταδιοποίηση της μασχάλης σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, αποτελεί θεμελιώδες κομμάτι της σύγχρονης χειρουργικής ογκολογίας, αφού καθορίζει τόσο την πρόγνωση όσο και τη θεραπευτική προσέγγιση της γυναίκας. Η διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα έχει γίνει η «χρυσή σταθερά» για την αξιολόγηση της μασχάλης σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού, χωρίς ωστόσο να στερείται επιπλοκών ή ψευδώς αρνητικών ευρημάτων.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συγκρίνει συγκεκριμένα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των μασχαλιαίων λεμφαδένων με τα αποτελέσματα της παθολογοανατομικής εξέτασής τους και να ελέγξει τη διαγνωστική αξία των υπερήχων στην αναγνώριση της μεταστατικής διήθησης. Τέλος να εκτιμήσει αν το υπερηχογράφημα θα μπορούσε δυνητικά να αντικαταστήσει την SLNB* στην σταδιοποίηση της μασχάλης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μονάδα μαστού της Α Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, 12 γυναίκες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο μαστού, εξετάστηκαν υπερηχογραφικά στην μασχάλη. Η μελέτη έλαβε χώρα από τον Φεβρουάριο 2018 μέχρι τον Ιούλιο του 2018, Οι λεμφαδένες αξιολογήθηκαν με συμβατικό B-mode υπερηχογράφημα ως προς τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά (σχήμα, πάχος φλοιού, πύλη), με έγχρωμο Doppler ως προς το πρότυπο αγγείωσής τους και με strain ελαστογραφία ως προς τη σκληρότητά τους. Οι ύποπτοι λεμφαδένες σημάνθηκαν με άγκιστρο και αφαιρέθηκαν κατά τη χειρουργική διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. Κατόπιν ακολούθησε σύγκριση των αποτελεσμάτων με την ιστολογική εξέταση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από την αξιολόγηση καθενός υπερηχογραφικού χαρακτηριστικού ξεχωριστά ως προγνωστικού δείκτη κακοήθειας, προέκυψαν τα εξής: Την μεγαλύτερη ευαισθησία σαν μέτρο εκτίμησης κακοήθειας (100%) είχε το “πάχος φλοιού > 3mm”. Ωστόσο αυτό ως μόνο κριτήριο εμφάνισε χαμηλή ειδικότητα (< 50%) και ακρίβεια μόλις 56%. Την μεγαλύτερη ειδικότητα (100%) και αρνητική προγνωστική αξία (88%) παρουσίασαν η “εξάλειψη της πύλης” και η “άναρχη περιφερική αγγείωση” εμφανίζοντας και υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (89%), χωρίς όμως να παρουσιάζουν αξιόλογη ευαισθησία (μόλις 50% η κάθε παράμετρος).

Για την αξιολόγηση της υπερηχογραφικής εξέτασης συνολικά ως δείκτη κακοήθειας, θεωρήσαμε δύο διαφορετικές παραδοχές για το ως προς το πότε η εξέταση θεωρείται θετική:

α) εξέταση θετική αν έστω και ένα υπερηχογραφικό κριτήριο είναι ύποπτο και β) εξέταση θετική αν τουλάχιστον δύο υπερηχογραφικά κριτήρια είναι ύποπτα. Με βάση την πρώτη παραδοχή πετύχαμε πολύ υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας (100%), αλλά χαμηλή ειδικότητα (<50%).

Από την άλλη, με την δεύτερη παραδοχή η ευαισθησία μειώθηκε στο 50%, με μια αύξηση της ειδικότητας στο 79% και με συνολικά μεγαλύτερη ακρίβεια της εξέτασης (75% από 50%).

Τέλος, η προσθήκη της strain ελαστογραφίας δε φάνηκε να αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία, την ειδικότητα ή την ακρίβεια της μεθόδου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Με βάση τα αποτελέσματά μας αλλά και την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, καταλήγουμε στα εξής: Η υπερηχογραφική εξέταση με ή χωρίς strain ελαστογραφία δεν μπορεί ακόμη με τα σημερινά δεδομένα να παρακάμψει τη διαδικασία του φρουρού λεμφαδένα. Όταν μεν είναι αρνητική, η διαδικασία του φρουρού θα πρέπει να γίνεται, για την ελαχιστοποίηση των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων. Αν όμως είναι θετική και εφόσον αυτό επιβεβαιωθεί με διαδερμική βιοψία, η SLNB* παρακάμπτεται και προχωρούμε σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Μελέτη των νέων τεχνολογιών αλλά και μεγαλύτερων σειρών ασθενών απαιτείται, για να αποδειχθεί αν στο μέλλον το υπερηχογράφημα θα μπορούσε να αντικαταστήσει το απόλυτο σημείο αναφοράς, που είναι η ιστολογική εξέταση.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, μασχαλιαίοι λεμφαδένες, φρουρός λεμφαδένας, υπερηχογράφημα, καλοήγη/κακοήγη χαρακτηριστικά, έγχρωμο Doppler, strain ελαστογραφία, σταδιοποίηση, πάχος φλοιού, εξάλειψη πύλης περιφερική αγγείωση.

*SLNB= Sentinel lymph node biopsy.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The pre-surgical staging of the axilla in breast cancer patients is a vital part of modern surgical oncology since both the prognosis and the treatment options depend on it. The sentinel lymph node dissection has become the “gold standard” for the axillary evaluation in patients with early breast cancer, albeit not without complications or false negative results.

PURPOSE: The scope of this study is to compare specific ultrasound characteristics of axillary lymph nodes with the result of their histopathology examination and to test the diagnostic value of ultrasonography in identifying malignant infiltration. Finally, to estimate if ultrasound alone could possibly replace the SLNB* in axillary staging.

MATERIALS AND METHODS: In the Breast Unit Department of the 1st Propaedeutic Surgical Clinic of the University of Athens, 12 women with histologically proven breast cancer were subjected to ultrasound evaluation of the axilla. The study took place from February 2018 to July 2018. The lymph nodes were evaluated with conventional B-mode ultrasound regarding their morphologic features (shape, cortex, hilum), with Color Doppler regarding their vascularization pattern and with strain elastography regarding their stiffness. Suspicious lymph nodes were hook-wired and removed during sentinel lymph node dissection. The ultrasound results for each node were finally compared to its histopathology report.

RESULTS: From the evaluation of every distinct sonographic parameter as a prognostic index of lymph node malignancy, we reached the following conclusions: “Cortical thickness >3mm” showed the highest sensitivity as an indication of malignancy (100%). On the other hand this characteristic presented low specificity (<50%) and accuracy of just 56%. The “lack of fatty hilum” and “irregular peripheral vascularity” were the two parameters that showed the maximum specificity (100%) and negative predictive value (88%), with high diagnostic accuracy (89%) at the same time. Nevertheless the sensitivity was barely 50% for each one of these two characteristics. To evaluate the diagnostic accuracy of the sonographic examination as a whole, we considered two different hypotheses so as to when the examination is positive:

- a) the ultrasound is positive (=suspicious for malignancy) even with one abnormal sonographic criterion.
- b) the ultrasound is considered positive when at least two sonographic criteria are abnormal.

According to the first hypothesis we reached a high percentage of sensitivity and negative predictive value (100%) with low specificity (<50%).

Albeit according to the second hypothesis sensitivity goes down to 50% with an increase in specificity (79%) and with overall higher accuracy (75% compared to 50% in the first issue).

Finally the addition of strain elastography to the conventional ultrasound examination doesn't seem to improve sensitivity, specificity or the accuracy of the method.

CONCLUSIONS: According to the results of this study and the literature review, we conclude the following: The ultrasound examination with or without strain elastography cannot replace the sentinel lymph node biopsy at least not with the contemporary data. When the ultrasound is negative we should proceed to the SLNB* to minimize the false negative findings. On the other hand when the ultrasound is positive and proven to be so after percutaneous sampling, we are allowed to skip the SLNB and proceed to axillary dissection. Review of large series of patients and testing of novel technologies is necessary to find out if the ultrasound could possibly replace the "ground truth" of histopathologic examination, in the future.

Key words: *breast cancer, axillary lymph nodes, sentinel node, ultrasound, benign/malignant characteristics, color Doppler, strain elastography, staging, cortical thickness, hilum loss, peripheral vascularity.*

*SLNB= Sentinel lymph node biopsy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349(6):546–553. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.
2. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. AJR Am J Roentgenol 2006;186 (5):1342–1348.
3. Διαχείριση μασχαλιαίας κοιλότητας σε καρκίνο του μαστού. Ν. Αρκαδόπουλος Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Παν/μίου Αθηνών – μαθήματα Β΄ εξαμήνου ΠΜΣ «Χειρουργικής Ογκολογίας».
4. Histopathological validation of the sentinel node hypothesis for breast carcinoma. Turner RR et al. Ann Surg 1997; 226:271-278.
5. «To Do or Not to Do: Axillary Nodal Evaluation after ACOSOG Z0011 Trial» RadioGraphics 2014; 34:1807–1816.
6. «Elastography in the assessment of sentinel lymph nodes prior to dissection» European Journal of Radiology 81 (2012) 3154– 3159.
7. Diagnostic strategy for the assessment of axillary lymph node status in breast cancer. Diagnostic and Interventional Imaging (2015) 96, 1089—1101.
8. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015.
9. “Sonographic evaluation of axillary lymph nodes– Resident and Fellow Education Feature, RadioGraphics 2014; 34:1817–1818– on line presentation.
10. Strain Elastography of Abnormal Axillary Nodes in Breast Cancer Patients Does Not Improve Diagnostic Accuracy Compared With Conventional Ultrasound Alone. AJR 2014; 203:1371–1378
11. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes. Ultrasonography 2015;34:157-164.
12. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: Comparison with conventional B-mode sonography . AJR2008;191:604-610.
13. BI-RADS lexicon 5th edition – Variant 3: Known breast cancer. Axillary evaluation prior to neoadjuvant chemotherapy. Initial imaging examination.
14. Axillary lymph nodes in breast cancer patients: sonographic evaluation. Radiol Bras. 2014 Jul/Ago;47[9]:240–244.
15. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. AJR Am J Roentgenol 2008;191(3):646–652.
16. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14: 297–305 Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al.
17. Ultrasound and Color Doppler Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Breast Carcinoma with Histopathological Correlation. International Journal of Scientific Study | January 2018 | Vol 5 | Issue 10.
18. Value of Ultrasound Elastography in the Differential Diagnosis of Cervical Lymph Nodes. J Ultrasound Med 2016; 35:2491–2499.
19. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. AJR Am J Roentgenol 195(5):1261–1267. Mainiero MB et al (2010).
20. A practical approach to imaging the axilla. Insights Imaging (2015) 6:217–229