Sentinel Lymph Node for Breast Cancer: Pathologic Aspects, Handling and Evaluation of Specimen

Tuenjai Chuangsuwanich, M.D.

Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.

Sentinel lymph node (SLN) biopsy is a safe and accurate staging procedure for breast cancer in patients without clinical evidence of axillary lymph node metastasis. The studies in various conditions including multifoci of breast cancer, intraductal carcinoma with microinvasion, post-neoadjuvant therapy, and predictors of positive sentinel and non-sentinel lymph nodes are reviewed. Particular attention is paid to the roles of cytology, frozen section, multiple level study in frozen section and standard paraffin section, and immunohistochemistry in evaluating the SLN. A guide-line for optimal handling, processing, and evaluation of the fresh specimen from intraoperative consultation and the standard fixed specimen is presented.

เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปแล้วว่า การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (sentinel lymph node, SLN) รักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม สามารถใช้ทดแทนการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ทั้งหมดที่ใช้ในการบอกระยะของมะเร็งเต้านม (staging of breast cancer) โดยไม่ต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่เหลือ เมื่อไม่พบมะเร็งกระจายมาที่ SLN เป็นการลดผลแทรกซ้อนจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ทั้งหมด และผลการเกิดมะเร็งซ้ำใหม่ที่รักแร้ในภายหลังก็พบน้อยมากประมาณ 0-1%[1-3]

อย่างไรก็ตาม การตรวจ SLN ทางพยาธิวิทยา เพื่อค้นหามะเร็งที่แพร่กระจายมายังไม่ได้มีการกำหนดวิธีการที่เหมาะสมสำหรับเป็นมาตรฐานให้ใช้ทั่วไป ซึ่งก่อให้เกิดปัญหากับพยาธิแพทย์ในการกำหนดวิธีการตัด เพื่อค้นหามะเร็งให้ได้มากที่สุดโดยมีความสำคัญทางคลินิกและไม่สิ้นเปลืองเกินไป จุดประสงค์ของการทบทวนรายงานเกี่ยวกับการตรวจ SLN นี้ก็เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการตรวจ SLN ในภาวะต่าง ๆ การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาในกรณีเร่งด่วนขณะผ่าตัด (intraoperative consultation) และวิธีมาตรฐาน (standard permanent section) รวมทั้งนำเสนอแนวทางการตรวจ SLN ทางพยาธิวิทยาในสถาบัน เพื่อใช้เป็นบรรทัดฐานของการให้บริการและการวิจัยเกี่ยวกับ SLN ของมะเร็งเต้านมต่อไป

ความเป็นมา

ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล หมายถึง ต่อมน้ำเหลืองต่อมแรกหรือกลุ่มแรกที่รับการกระจายมาจากมะเร็ง หรือ รอยโรคที่ให้สารแปลกปลอม ดังนั้นการเลาะหาต่อมน้ำเหลืองนี้เพื่อดูการแพร่กระจายของมะเร็ง น่าจะช่วยคาดเดาการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่เหลือได้

เริ่มมีการใช้หลักการนี้ในการรักษา penile cancer[4] โดยการทำ lymphangiogram เพื่อตรวจหาต่อมน้ำเหลือง แต่ให้ผลไม่ค่อยดี เนื่องจากเกิดมะเร็งซ้ำใหม่ที่ต่อมน้ำเหลืองได้บ่อย แม้จะไม่พบมะเร็งใน SLN ในปี พ.ศ. 2535 Morton[5] ได้ใช้เทคนิคนี้ใน melanoma โดยการฉีดสีน้ำเงิน (blue dye) เข้าไปในก้อนมะเร็ง แล้วเลาะตามท่อน้ำเหลืองจนสามารถตรวจหา SLN ได้ ต่อมาในปี พ.ศ. 2536 Krag[6] ได้ใช้ Technetium 99-m sulfur colloid เพื่อ label SLN ใน melanoma และมะเร็งเต้านม และค้นหาด้วย gamma detector probe ในปี พ.ศ. 2537 Giuliano และคณะ[7] ได้ใช้เทคนิคการฉีดสีนี้กับมะเร็งเต้านมเป็นครั้งแรกเพื่อใช้ช่วยในการกำหนดระยะของผู้ป่วยมะเร็ง (staging) โดยการเลาะหา SLN ตรวจหามะเร็งแพร่กระจายเปรียบเทียบกับต่อมน้ำเหลืองที่เหลือที่รักแร้ (non SLN, NSLN) ซึ่งเลาะออกมาตรวจหลังจากเลาะ SLN ออกก่อนแล้ว

หลังจากนั้นได้มีการศึกษาเปรียบเทียบ การพบหรือไม่พบมะเร็งแพร่กระจาย ใน SLN และ NSLN มากมายด้วยกรรมวิธีที่มีความละเอียดมากน้อยต่างกัน จุดประสงค์หลักของการหาและตัด SLN ในมะเร็งเต้านม คือต้องการใช้ต่อมน้ำเหลืองนี้เพื่อคาดคะเนการแพร่กระจายของมะเร็งที่อาจมาที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้และต้องการตัดเอาเฉพาะต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งอยู่ออกไป ในรายที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ไม่โต พบว่าความไวของการใช้ SLN ในการคาดคะเน การแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ อยู่ที่ 83.4-100%[8] เชื่อว่า SLN จะเป็นต่อมน้ำเหลืองต่อมแรก ๆ ที่มะเร็งจะกระจายมา การเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ออกทั้งหมดอาจทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนจากแขนบวม หรือใช้แขนได้ไม่เท่าปกติได้มากกว่าการเลาะเอาเฉพาะ SLN ออก จากการศึกษาของ Torrenga และคณะ[3] พบว่า การไม่เลาะ NSLN ในรายที่ไม่พบมะเร็งแพร่กระจายใน SLN ซึ่งตรวจโดยวิธีตัดชิ้นเนื้อมาตรฐาน (Standard H&E section) และย้อมด้วยวิธีทางอิมมูน (immunohistochemistry) และติดตามผลระยะยาว ค่ามัธยฐานของการติดตามผล (median follow up) 57 เดือนของผู้ป่วย 104 ราย พบ รอดชีวิต 98% ไม่พบมะเร็งที่รักแร้ 99% Reitsamer และคณะ[1] ศึกษาผู้ป่วย 200 ราย ค่าเฉลี่ยของขนาดมะเร็ง 16.5 มม. โดยการไม่เลาะ NSLN ในรายที่ไม่พบมะเร็งแพร่กระจายใน SLN ผลการศึกษาปรากฏว่าไม่พบมะเร็งกลับเป็นใหม่ที่รักแร้หลังติดตามผล 3 ปี

การตรวจหา SLN อาจทำได้หลายวิธีโดยการฉีดสี (blue dye) หรือ ฉีดสารกัมมันตรังสี (radioactive substance, Tc-99 sulfur colloid) หรือใช้ทั้งสองวิธีร่วมกัน[9] โดยอาจฉีดเข้าบริเวณรอบ ๆ ก้อนมะเร็ง แล้วนวด ประมาณ 5 นาที เพื่อให้การแพร่กระจายของสีหรือสารกัมมันตรังสี ไปยัง SLN เร็วขึ้น หรือใช้วิธีฉีดเข้าที่ subareolar area โดยไม่ต้องนวด แล้วตรวจหาต่อมน้ำเหลืองที่ติดสีหรือถูกจับด้วยสารกัมมันตรังสี[10] รายละเอียดจะไม่กล่าวถึง เนื่องจากไม่ใช่จุดประสงค์ของการเขียนบทความนี้

ประสิทธิผลของการเฉาะหา SLN

เทคนิคการฉีดสีและ/หรือ สารกัมมันตรังสี สามารถใช้ในการตรวจหา SLN ได้ 87-98.5%[1,3,11-16] การใช้ร่วมกันจะเพิ่มการค้นพบ SLN มากขึ้น

การตรวจหามะเร็งแพร่กระจายใน SLN

มีได้หลายวิธี ได้แก่

1. การตรวจทางพยาธิวิทยา เป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน
   - 1.1 การตรวจโดยใช้ permanent section (ชิ้นเนื้อฝังในparaffin)
   - 1.2 การตรวจในขณะผ่าตัด (intraoperative consultation) ได้แก่ การตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology)
     การตรวจโดยการตัดชิ้นเนื้อที่แช่แข็ง (frozen section)
   - 1.3 Immunochemistry ใช้ร่วมกับการตรวจใน permanent section, cytology หรือ frozen section
2. การตรวจโดยใช้ molecular technique

การตรวจ SLN ทางพยาธิวิทยา

ในระยะต้น ๆ การตรวจ SLN เพื่อหามะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายมายังใช้เทคนิคการตรวจโดยตรวจจาก permanent section เหมือนการตรวจต่อมน้ำเหลืองรักแร้ คือ การตัดชิ้นเนื้อตรวจจาก paraffin block และยังไม่มีแนวปฏิบัติมาตรฐานในการตรวจ SLN ทางพยาธิวิทยาออกมาชัดเจน ครั้งล่าสุดใน พ.ศ 2544[17] ADASP (Association of Directors of Anatomic Surgical Pathology) ได้จัดทำคำแนะนำสำหรับการตรวจและรายงานต่อมน้ำเหลืองที่ส่งตรวจหามะเร็งแพร่กระจาย วิธีมาตรฐานของการตรวจ SLN ยังคงเป็นการตรวจจาก paraffin block โดยยังไม่ได้มีการกำหนดให้มีการตัดหลายระดับ หรือการใช้ immunohistochemistry เข้าช่วย[17] ในขณะที่ได้มีการใช้การตรวจเร่งด่วนขณะผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด (intraoperative consultation) มาบ้างแล้วโดยการตรวจทางเซลล์วิทยา และการตัดชิ้นเนื้อแช่แข็ง ของ SLN รวมถึงมีการใช้ immunochemistry และการตัดหลายระดับเข้ามาช่วย เพื่อหวังผลจะใช้การผ่าตัดครั้งเดียวกันนี้ในการเฉาะ NSLN ออกด้วยหากตรวจ SLN แล้วพบว่ามีมะเร็งแพร่กระจายมา ต่อมาได้มีการเปลี่ยนแปลง AJCC TNM Staging ครั้งที่ 6 ปี พ.ศ 2545[18] ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับต่อมน้ำเหลืองรักแร้โดยได้เพิ่มเติมรายละเอียดเกี่ยวกับขนาดของมะเร็งที่แพร่กระจายมาเป็น micrometastasis (ขนาดมะเร็งแพร่กระจายมากกว่า 0.2 มม. และไม่เกิน 2 มม.) และ isolated tumor cells/submicrometastasis (ขนาดมะเร็งแพร่กระจายไม่เกิน 0.2 มม.) ส่วนการวินิจฉัยโดยใช้ immunohistochemistry และ molecular technique แม้จะมีปรากฏใน pathological staging ของต่อมน้ำเหลืองรักแร้ แต่ก็ยังไม่ได้มีการระบุให้ต้องทำ

ดังนั้น การตรวจ SLN จาก paraffin block ซึ่งถือเป็น gold standard จึงน่าจะใช้วิธีที่สามารถค้นหามะเร็งขนาด 2 มม. หรือ เล็กกว่า (micrometastasis) นั้นได้ immunohistochemistry จะเข้ามาช่วยได้มาก การศึกษาในระยะหลัง ๆ นี้ ที่มีรายงานไว้แล้ว จึงนิยมการตัด permanent section เป็นหลายระดับที่ขนาดความลึกต่างกัน ตั้งแต่ 50-500 ไมครอน เพื่อให้ค้นหามะเร็งแพร่กระจายใน SLN ได้มากขึ้น ตั้งแต่ขนาดเล็กเป็น micro หรือ submicrometastasis ร่วมกับการใช้ immunohistochemistry

การศึกษามะเร็งแพร่กระจายใน SLN และ NSLN

จากการศึกษาการตรวจมะเร็งแพร่กระจายใน SLN และ NSLN ที่ตัดออกพร้อมกันในผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมะเร็งน้อยกว่า 3 ซม. พบมะเร็งแพร่กระจายที่ SLN ได้ 27.5-54%[1,19-24] ทั้งนี้ขึ้นกับการกำหนดขนาดของมะเร็งต้นกำเนิดที่ใช้ศึกษา ลักษณะของก้อน เช่น เป็น multifocal tumor[25,26] และวิธีการตรวจว่าละเอียดมากน้อยเพียงใด ในขณะเดียวกันพบผลลบลวง(false negative rate, FNR) คือ ไม่พบมะเร็งแพร่กระจายใน SLN แต่ตรวจพบมะเร็งแพร่กระจายใน NSLN ที่ตัดออกตรวจในคราวเดียวกันได้ 4.8-22% (โดยทั่วไปอยู่ที่ประมาณ 8-10%) ขึ้นกับกรรมวิธีการตรวจด้วยวิธีตรวจหลายระดับและใช้ immunohistochemistry ร่วมด้วยหรือไม่[25-28]

การศึกษาในประเทศไทย อดุลย์ รัตนวิจิตราศิลป์ และคณะ[11] ได้ทำการศึกษาการผ่าตัดเฉาะต่อมน้ำเหลือง SLN บริเวณรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ตั้งแต่ปี พ.ศ.2541 และได้ทำการเฉาะ SLN และ NSLN ในคราวเดียวกันจำนวน 150 ราย พบมี มะเร็งแพร่กระจายที่ SLN 41 ราย ไม่พบมีมะเร็งแพร่กระจายที่ SLN แต่มีมะเร็งแพร่กระจายที่ NSLN 10 ราย (การตรวจใช้วิธีตัดชิ้นเนื้อแบบมาตรฐาน, จำนวน SLN 1-6 ต่อม/ราย จำนวน NSLN 8-26 ต่อม/ราย) เตือนใจ ช่วงสุวนิช และคณะ พ.ศ.2544 (ข้อมูลยังไม่ได้รายงาน) ได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อของ SLN ใน paraffin block โดยการตรวจหลายระดับ ห่างกัน 250 ไมครอน 5 ระดับ และ ย้อม section ทุกระดับ ด้วย H&E และ immunostain โดยใช้ cytokeratin (AE1/AE3) พบว่ามีมะเร็งแพร่กระจายในSLN ทุกระดับที่ตัดเพิ่มขึ้น 1 ราย และใน lymphatic ที่ติดมา 1 ราย เฉพาะในระดับท้าย ๆ ทั้ง H&E และ immunostain

ปัจจัยชี้บ่งว่าน่าจะมีมะเร็งแพร่กระจายใน SLN (Predictors of positive SLN)

จากการศึกษาหลายแห่งพบว่า ตัวชี้บ่งที่สามารถใช้คาดคะเนว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะมีมะเร็งกระจายมาที่ SLN หรือไม่ ได้แก่ tumor stage[20,29,30] โดย Bochner และคณะ[29] พบว่า ขนาดก้อนมะเร็งน้อยกว่า 5 มม. ไม่พบ positive SLN เลย, ขนาด 6-10 มม. พบ 10%, ขนาด 11-20 มม.พบ 30% และขนาด 21-30 มม.พบ 53%

ปัจจัยชี้บ่งว่าน่าจะมีมะเร็งแพร่กระจายใน NSLN (Predictors of positive NSLN)

อุบัติการณ์ของการพบมะเร็งแพร่กระจายใน NSLN หลังจากการตรวจพบ positive SLN แล้ว มีประมาณ 26-47%[24,30-34]

ปัจจัยชี้บ่งว่าน่าจะมีการกระจายของมะเร็งมาที่ NSLN มีแตกต่างกัน ส่วนใหญ่พบว่าขึ้นกับ

1. ขนาดของก้อนมะเร็งเต้านม[30,31,33] ขนาดของก้อนมะเร็งเต้านมที่มากกว่า 2 ซม.[35,36]
2. ขนาดของมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ SLN (macrometastasis)[24,30-32,35-37]

3. extranodal extension ของ SLN[24,33,38]

4. lymphatic invasion รอบก้อนมะเร็งเต้านม[31,34-36]

5. จำนวน SLN ที่ positive โดยวิธีที่ใช้ radioactive substance ตรวจหา [31,36]

Joseph และคณะ[38] พบว่า จาก univariate analysis ขนาดของมะเร็งเต้านม และ extranodal extension เป็นตัวชี้บ่ง positive NSLN และ micrometastasis เป็นตัวชี้บ่ง negative NSLN แต่โดย multivariate analysis แล้ว ตัวชี้บ่ง positive NSLN คือ extranodal extension

Stitzenberg และคณะ[33] รายงานว่า extracapsular invasion เป็น strong predictor ของ positive NSLN ขนาดก้อนมะเร็ง และขนาดของ SLN metastasis เป็น predictor ของ positive NSLN โดย univariate analysis

Hwang และคณะ[35] พบว่าจาก multivariate analysis ขนาดของก้อนมะเร็งเต้านมที่มากกว่า 2 ซม. macrometastasis และ lymphovascular invasion เป็น predictor ของ positive NSLN

SLN ใน intraductal carcinoma (DCIS) ที่มี หรือ อาจมี micrometastasis

เนื่องจากใน DCIS ชนิด high grade มีแนวโน้มที่อาจมี microinvision ได้บ่อยกว่าชนิดอื่น และมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ได้ 1-13% โดยวิธีการตัด section แบบปกติ และมีอุบัติการณ์ของ micrometastasis ได้เพิ่มขึ้นเมื่อตัดหลายระดับและ/หรือย้อมด้วย immunohistochemistry ร่วมด้วย[39-41] การทำ SLN เพื่อ staging ผู้ป่วย DCIS สามารถทำได้ผลดี[41-43] และช่วยลดการที่จะต้องนำผู้ป่วยมาผ่าตัดใหม่ หากผลการตรวจชิ้นเนื้อที่เต้านมมี microvasion ร่วมด้วย

จากการศึกษาของ Intra และคณะ[43] ในผู้ป่วย DCIS ทั้งหมด 223 ราย พบมะเร็งแพร่กระจายไปที่ SLN 7 ราย (3.1%) ซึ่ง 5 ราย พบเป็น micrometastasis และ พบว่าไม่มีการกระจายไปที่ NSLN เลยในผู้ป่วย 6 รายที่ได้รับการเลาะ NSLN ออก ในผู้ป่วย DCIS ที่มี microinvasion จะพบมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ได้ 8% การตรวจ SLN จะช่วยลด morbidity จากการเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ออกทั้งหมด เพื่อ staging ได้

SLN ในมะเร็งเต้านมที่ได้รับ neoadjuvant therapy

จากการศึกษาของหลายรายงานที่ศึกษาผลของการเลาะ SLN ร่วมกับการเลาะ NSLN ในผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant therapy ปรากฏว่าอาจทำให้ค้นหา SLN ได้ลดลง แต่ไม่ได้เปลี่ยนแปลง ความถูกต้อง (accuracy) ของการตรวจ SLN[16,44-48]

SLN ในมะเร็งเต้านมที่มีมะเร็งหลายตำแหน่ง

Ozmen และคณะ[49] ได้ทำSLN mapping ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 122 ราย ซึ่งมีมะเร็งหลายหย่อมอยู่ 21 ราย พบว่า การตรวจ SLN ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งหลายตำแหน่ง มีความถูกต้องน้อยกว่า และเกิด FNR มากกว่า พวกที่ไม่มีมะเร็งหลายหย่อม Goyal และคณะ[15] ตรวจ SLN ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีมะเร็งหลายตำแหน่ง จำนวน 75 ราย พบว่า สามารถใช้ SLN เพื่อ staging ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ได้ผลดี โดยค้นหา SLN ได้ 94.7% การตรวจ SLN มี ความถูกต้อง 95.8% พบ FNR 8.8% Tousimis และคณะ[22] ศึกษาผู้ป่วย 70 ราย ที่มี multicentricity หรือ multiple tumor พบว่าการตรวจ SLN มีความถูกต้อง 96%, พบ FNR 8% ไม่แตกต่างจากการศึกษา SLN ในมะเร็งเต้านมอื่น ๆ เชื่อว่า ทางเดินน้ำเหลืองจาก quadrant ต่าง ๆ ของเต้านมจะไปรวมเป็นทางเดินน้ำเหลืองร่วมแล้ว เข้า common axillary node ทำให้ความถูกต้องในการตรวจ SLN ของผู้ป่วยเหล่านี้ ไม่ต่างจากกลุ่มอื่น

ความสำคัญของ micrometastasis ในSLN และมะเร็งที่ตรวจพบโดยวิธี immunohistochemistry (IHC)

Viale และคณะ[50] ศึกษาผู้ป่วย 634 รายที่ได้รับการผ่าตัดทั้ง SLN และ NSLN พบว่า SLN ที่มี macrometastasis จะมีมะเร็งแพร่กระจาย ที่ NSLN ได้ 44.7% หากหย่อมมะเร็งแพร่กระจาย ที่ SLN มีขนาดเล็ก (micrometastasis) จะพบมีมะเร็งแพร่กระจายที่ NSLN น้อยลง จาก SLN ที่มี micrometastasis จำนวน 109 ราย (17.19%) พบมีมะเร็งแพร่กระจายใน NSLN ได้ 21.8% และพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งแพร่กระจายใน NSLN ขึ้นกับขนาดของ micrometastasis มะเร็งแพร่กระจายในSLNที่มีขนาด > 1มม. จะพบมะเร็งแพร่กระจายที่ NSLN ได้ 36.4% ในขณะที่ 15.6% ของ มะเร็งแพร่กระจายใน SLN ที่มีขนาด ≤ 1 มม. จะพบมะเร็งแพร่กระจายที่ NSLN สรุปว่า ผู้ป่วยที่มี micrometastasis น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มม. มีอัตราเสี่ยงในการพบมะเร็งแพร่กระจายที่ NSLN น้อยกว่า

จากการศึกษาของ Dabbs และคณะ[30] ในผู้ป่วย 445 ราย พบมะเร็งแพร่กระจาย ใน SLN ได้ 50% โดย 25.9% ของพวกที่พบมะเร็งใน SLN จะมีมะเร็งใน NSLN ด้วย, พบ มะเร็งขนาด ≤ 2 มม. (micrometastasis) ใน SLN ประมาณ 50% และ 9% ของ SLN ที่มี micrometastasis นี้จะพบมี macrometastasis ที่ NSLN ในจำนวนนี้ปรากฏว่ามาจาก 10% ของผู้ป่วยที่ IHC positive, 13.6% ของ submicrometastasis (ขนาด < 0.2 มม.) และ 6.12% ของ micrometastasis (ขนาด 0.2 มม. - 2 มม.)

Gray และคณะ[13] ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เลาะ SLN จำนวน 750 ราย โดยตรวจ SLN ด้วยวิธี permanent section อย่างเดียว พบมะเร็งแพร่กระจายไปที่ SLN ได้ 20.5% และพบว่า จากผู้ป่วยจำนวน 718 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ IHC ด้วย พบมี 4.6% ที่ตรวจพบได้ด้วยโดยวิธี IHC เท่านั้น ในจำนวนนี้ 28 ราย (84.8%) ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีเลาะ NSLN ในเวลาต่อมามีค่ามัธยฐานของขนาดของก้อนมะเร็งที่เต้านมเท่ากับ 2 ซม. ส่วนพวกที่ไม่ได้เลาะ NSLN ค่ามัธยฐานของขนาดของก้อนมะเร็งที่เต้านมเท่ากับ 0.9 ซม. พบว่า 2 ราย (7.1%) มีการกระจายไปที่ NSLN ผู้ป่วยทั้งสองรายนี้ขนาดก้อนเป็น T3 หรือ T4 ชนิด invasive lobular carcinoma ที่เหลือ 24 ราย ที่ขนาดก้อนเป็น T1 หรือ T2 ไม่พบมะเร็งแพร่กระจายใน NSLN และเมื่อติดตามผลค่ามัธยฐานที่ 14.5 เดือนไม่พบการแพร่กระจายไปที่อื่น ผู้ป่วยทุกรายที่พบมะเร็งแพร่กระจายที่ SLN โดยวิธี IHC ได้รับ adjuvant systemic therapy และผู้ป่วย 5 รายที่ไม่ได้รับการผ่าตัดเลาะ NSLN ก็ยังไม่พบต่อมน้ำเหลืองรักแร้โตแต่อย่างใด สรุปได้ว่าการพบ SLN ที่มีมะเร็งแพร่กระจายขนาดเล็กระดับ micrometastasis มีโอกาสที่จะพบมะเร็งแพร่กระจายใน NSLN ได้ แต่ IHC positive tumor ใน SLN อาจยังไม่มีบทบาทชัดเจนต่อการเลาะNSLN ต้องอาศัยการศึกษาและติดตามผลทางคลินิกมากกว่านี้

บทบาทของ Intraoperative consultation

เพื่อเป็นการลดความสิ้นเปลือง การเสียเวลา และการที่จะต้องนำผู้ป่วยมาผ่าตัดเลาะ NSLN ออกอีกครั้ง หากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบมะเร็งแพร่กระจายไปที่ SLN และผู้ป่วยเลือกการผ่าตัดเลาะ NSLN แทนการรักษาแบบอื่น จึงได้มีการตรวจ SLN ทางพยาธิวิทยาทันทีหลังจากเลาะ SLN ได้แล้ว โดย intraoperative

cytology และ frozen section

Intraoperative cytology อาจใช้วิธี touch imprint หรือ scrape imprint แล้วย้อมสีด้วย Hematoxylin & eosin หรือ Diff-Quik ข้อดีของการใช้วิธี cytology คือไม่สูญเสีย tissue มากเหมือนวิธี frozen section ข้อเสียคือ เทคนิคการเสมียร์ต้องดี ไม่หนาเกินไป การตรวจอาจใช้เวลามากกว่าการดูจาก frozen section เกิด FNR ได้บ่อยกว่า หากมะเร็งที่แพร่กระจายมามีขนาดเล็ก หรือมะเร็งเป็นชนิดที่ตัวเล็กใกล้เคียงกันกับ lymphoid cell

วิธี touch imprint ทำโดยใช้หน้าตัดของต่อมน้ำเหลืองแตะแผ่นสไลด์ พื้นผิวหน้าตัดของต่อมน้ำเหลืองจะสัมผัสแผ่นสไลด์ ได้มากกว่าวิธี scrape แต่จะได้เซลล์ออกมาไม่มากเท่าวิธี scrape imprint ซึ่งทำโดยใช้ใบมีดปาดหน้าตัดแล้วเสมียร์ลงบนแผ่นสไลด์ จากนั้นจึงใช้แผ่นสไลด์อีกแผ่นประกบแล้วดึงแยกออกจากกัน แต่มีข้อเสียคืออาจปาดหน้าตัดของต่อมน้ำเหลืองได้ไม่ทั่ว มักจะปาดบริเวณตอนกลางได้มากกว่า บริเวณขอบมักจะปาดไม่ค่อยได้

ความไวของวิธี cytology อาจเพิ่มได้มากขึ้น ถ้าตัด SLN ออกหลายระดับและดู cytology ของทุกระดับที่ตัดหรือใช้ immunocytochemistry ร่วมด้วย จากรายงานของผู้ตรวจ SLN โดยวิธี touch imprint ด้วยวิธีปกติ พบมีความไว 33.3-96%[19,51-59] ความจำเพาะ 78.4-100%[19,51,53,58,59] ความถูกต้อง 78.9-92.1%[53,55,59]

วิธีนี้ Usman และคณะ[52] รายงานว่ามีความไว 100% จากการตรวจ SLN 157 ต่อม โดยพบว่าให้ผลลบทั้ง permanent section และ cytology 119 ต่อม และให้ผลบวกใน permanent section 37 ต่อม และ cytology 38 ต่อม

Dabbs และคณะ[58] รายงานผู้ป่วย 748 รายที่ตรวจ SLN ด้วย intraoperative cytology พบมีความไว 45% สามารถให้ผลบวกในรายที่มี macrometastasis ได้ 80% และใน micrometastasis ได้ 27% รายที่ให้ผลลบลวงจะเป็นรายที่มี micrometastasis ทั้งหมด ความไวของวิธี cytology นี้ขึ้นกับขนาดของมะเร็งต้นกำเนิดและขนาดของมะเร็งที่กระจายไปที่ SLN

หากตัด SLN เป็นหลายหน้าตัด แล้วทำ imprint จะพบผลบวกเพิ่มขึ้น Aihara และคณะ[60] รายงานผู้ป่วย 118 ราย (SLN 200 ต่อม) ตัด SLN ทุกความหนา 2 มม. พบ ความไวเพิ่มเป็น 83% ถ้าใช้ immunocytochemistryร่วมด้วย จะเพิ่มเป็น 85%

วิธี Scrape cytology มีความไว 67%, ความจำเพาะ 98%, ความถูกต้อง 85%, ค่าการทำนายโอกาสที่จะพบมะเร็งเมื่อการทดสอบให้ผลบวก(positive predictive value, PPV) 95%, ค่าการทำนายโอกาสที่จะพบมะเร็งเมื่อการทดสอบให้ผลลบ (negative predictive value, NPV) 81%[61]

Intraoperative frozen section ในระยะแรก ๆ ของการศึกษา SLN ยังไม่นิยมทำกัน เนื่องจากการตัดชิ้นเนื้อโดยวิธีนี้จะสูญเสียเนื้อเยื่อไปมากกว่าวิธี cytology และวิธี permanent section และหากไม่ระวังในขณะ embed ชิ้นเนื้อโดยวางระนาบหน้าตัดไม่ตรงจะสูญเสียเนื้อเยื่อไปในระหว่างการตัดชิ้นเนื้อ (trim) เพื่อให้หน้าเรียบและให้ได้ชิ้นเนื้อเต็มหน้าจึงอาจก่อให้เกิดผลลบลวงได้เนื่องจากสูญเสียชิ้นเนื้อส่วนนั้นไป นอกจากนั้นการอ่านยังต้องระมัดระวังและมีข้อจำกัดในการวินิจฉัยเหมือนการตรวจ frozen section ของชิ้นเนื้ออื่น ๆ ในกรณีที่กลุ่มเซลล์มะเร็งกระจายมาน้อยอาจแยกจากกันยากกับหลอดเลือด หรือ germinal center ในต่อมน้ำเหลือง หรือหากเซลล์มะเร็งมีขนาดเล็ก และมี pleomorphism น้อย เช่นใน invasive lobular carcinoma และกระจายมาเป็นหย่อมเล็ก ๆ อาจแยกยากจาก lymphoid cell

การตรวจโดยวิธี frozen section นี้ ในรายงานต่าง ๆ มีความไวแตกต่างกันไปเช่นเดียวกับการศึกษาโดยวิธี cytology ซึ่งนอกจากจะขึ้นกับขนาดของมะเร็งต้นกำเนิดที่ศึกษาแล้ว ยังขึ้นกับขนาดของมะเร็งแพร่กระจายที่ปรากฏใน SLN ถ้าเป็น micrometastasis เป็นส่วนใหญ่ ความไวก็จะไม่มากเท่ากับกลุ่มที่มี macrometastasis นอกจากนั้นยังขึ้นกับวิธีการตัด frozen section และการตรวจ permanent section ที่ถือเป็น gold standard ด้วย

โดยทั่วไปวิธี frozen section ปกติมีความไว 44-87%[53,54,62-65] ความจำเพาะ 98.6-100%[53,54,62,63,66] ความถูกต้อง 86.5-99.5%[62,64,66,67] FNR 6.3% และ16%[68,66] NPV 93.7%[68]

หากเพิ่มการตัด frozen section เป็นทุกความหนา 2 มม. จะเพิ่มความไวได้ถึง 89%[69] ถ้าใช้ cytology ร่วมกับ frozen section จะช่วยให้ความไว ของ intraoperative consultation เพิ่มขึ้น มีผู้ศึกษาการตัด multiple level ใน frozen section โดยตัดทุกความหนา 50 ไมครอน และ 100 ไมครอน จนหมดชิ้นเนื้อในการศึกษาที่เลาะ NSLN ไปด้วยกัน พบ positive SLN 38%, FNR 4.7% (NPV 93.7%) เทียบกับการตัด frozen section โดยวิธีปกติจะพบ FNR 6.3%[68] โดยทั่วไปความไว ของ frozen section ดีกว่า cytology เว้นในบางรายงานที่พบใกล้เคียงกัน[54,69] หากใช้ทั้ง frozen section และ cytology ความไว และ ความถูกต้อง ของ intraoperative consultation จะอยู่ที่ 68% และ 89% ตามลำดับ[70]

จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ต้องตรวจใน intraoperative consultation

Dabbs และคณะ[71] รายงาน ผู้ป่วยที่ทำ SLN biopsy 662 ราย ได้ต่อมน้ำเหลือง 1,758 ต่อม (รายละ 1-11 ต่อม, ค่าเฉลี่ย 2.7 ต่อม) ส่วนหนึ่งของศัลยแพทย์จะเลาะ SLN รายละมากกว่า 4 ต่อม พบว่า 97% ของ positive SLN จะอยู่ที่ 3 ต่อมแรกที่ส่งตรวจ ต่อมอื่น ๆ จะพบมะเร็งเมื่อตรวจด้วย immunohistochemistry เท่านั้น และพบเพียง 4 ราย จึงแนะนำว่า หากได้รับ SLN มากกว่า 3 ต่อม การตรวจเพียง 3 ต่อมด้วยวิธีปกติก็พียงพอ

การใช้การย้อมทางอิมมูนวิทยา (immunostain) ช่วยในการวินิจฉัย

สามารถใช้ช่วยในการวินิจฉัยได้ทั้ง intraoperative cytology[69] และ frozen section[72] และใน permanent section

ใน intraoperative cytology เมื่อใช้ immunostain จะให้ความไวสูงขึ้น หากตัด SLN ที่ระดับความหนาทุก 2 มม. Aihara และคณะ[69] รายงานการศึกษา positive SLN จำนวน 35 ต่อม พบความไวของ immunocytology เป็น 89% ในขณะที่ cytology และ frozen section ให้ความไว 85% เท่ากัน ถ้าใช้ frozen section ร่วมกับ cytology จะเพิ่มความไวเป็น 89% และถ้าใช้ frozen section ร่วมกับ immunocytology จะเพิ่มความไว เป็น 93%

Immunohistochemistry มีบทบาทในการช่วยวินิจฉัย โดยเฉพาะในรายที่มี micrometastasis ซึ่งอาจตรวจไม่พบด้วย frozen section อย่างเดียว[73] แต่ในบางรายงานซึ่งศึกษา positive SLN 14 ต่อมของผู้ป่วย 13 คน จาก SLN ทั้งหมด 72 ต่อมของผู้ป่วย 32 คน พบความไว ของ cytology เป็น 69% ความไวของ frozen section เป็น 86% และของ rapid immunohistochemistry เป็น 57%[74]

จากประสบการณ์ของการทดลองใช้ immunohistochemistry ใน frozen section ของ SLN โดยใช้ rapid immunohistochemistry โดย ภาวิณี สุวรรณกูล และคณะ (ยังไม่ได้รายงาน) ด้วยวิธี Direct immunoperoxidase technique โดยใช้ monoclonal pan-cytokeratin antibodies ที่ conjugate กับ horseradish peroxidase (HRP) (Zymed®

Sentinel Lymph Node Rapid IHC Kit, Cat.No. 28-8700) ในรายที่พบหย่อมเซลล์ที่น่าสงสัยว่าอาจจะเป็นเซลล์มะเร็ง พบว่าใช้ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยได้ดี โดยใช้เวลา ~ 8 นาที ต่อการทดสอบ 1 ครั้ง ข้อเสียในการใช้คือราคายังค่อนข้างแพง

ใน permanent section มีผู้ศึกษากันมาก Cohen และคณะ[75] พบว่า immunohistochemistry ที่ย้อมใน section ระดับต้น ของ permanent section จะช่วยในการตรวจหา positive SLN ได้มากกว่าการตรวจด้วย cytology, frozen section และ permanent section ที่ระดับต้นหรือที่หลายระดับ immunohistochemistry ที่ระดับอื่น ๆ ให้ผลใกล้เคียงกับที่ระดับต้น แต่ positive SLN ที่พบมากขึ้นจะเป็นชนิด cluster และ isolated tumor cells ซึ่งความสำคัญของการพบ cluster และ isolate tumor cells ใน SLN ยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่นอน ต้องอาศัยการศึกษาต่อไป

Gray และคณะ[13] พบ positive SLN เพิ่มขึ้น 4.6% จากผู้ป่วยทั้งหมด 718 ราย เมื่อใช้ immunohistochemistry และสรุปว่าผู้ที่มี positive SLN ซึ่งตรวจพบโดยวิธี immunohistochemistry และขนาดมะเร็งเป็น T1 หรือ T2 อาจไม่ต้องเลาะ NSLN ต่อ

Primary antibody ที่ใช้ในการย้อมเซลล์มะเร็ง นิยมใช้ cytokeratin (AE1/AE3) มากกว่า EMA ซึ่งอาจจะย้อมติดเซลล์อื่นในต่อมน้ำเหลืองได้ เช่น dendritic cell

ข้อควรระวังในการแปลผล immunohistochemistry ด้วย cytokeratin คือ benign epithelial cell เช่น epithelial inclusion แม้จะไม่ค่อยพบในต่อมน้ำเหลือง ก็ย้อมติด cytokeratin ด้วย

การตรวจ permanent section โดยวิธีตัดหลายระดับ

การตรวจวิธีนี้ยังใช้กันอยู่เฉพาะในงานวิจัย ยังไม่ได้กำหนดให้เป็นวิธีมาตรฐานของการตรวจ SLN ทางพยาธิวิทยา ความหนาของ tissue ในแต่ละระดับที่ศึกษามีต่าง ๆ กันตั้งแต่ 50, 100, 200, 250 ไมครอน ตั้งแต่ยังไม่มีการกำหนด pathological staging ของมะเร็งเต้านมในส่วนของต่อมน้ำเหลืองรักแร้แบบใหม่ (พ.ศ. 2545) ซึ่งได้กล่าวแล้วข้างต้น การพยายามค้นหา มะเร็งแพร่กระจาย ที่มีขนาดน้อยกว่า 2 มม. จึงน่าจะกระทำกับ ชิ้นเนื้อ SLN โดยตัด SLN ที่ระดับความหนาอย่างน้อยทุก 2 มม. และอาจตรวจละเอียดลงในระดับย่อยทุก 200 ไมครอน (0.2 มม.) เพื่อค้นหา submicrometastasis ที่อาจปรากฏอยู่ และศึกษาวิจัยเพิ่มเติมถึงความสำคัญทางคลินิกของ submicrometastasis เหล่านั้น Cserni[76] ได้ศึกษา geometrical model ของ SLN histopathology และพบว่าถ้าตัด section ต่างกัน 1 มม. จะค้นหา metastasis ที่มีขนาด > 2 มม. (macrometastasis) ได้ ถ้าจะหา micrometastasis (> 0.2 มม.) ควรตัด step section ทุกความหนา 250 หรือ 200 ไมครอน จากการศึกษา negative SLN ที่นำมา ตัดหลายระดับแล้วตรวจ พบว่า สามารถพบ positive SLN เพิ่มขึ้นจากเดิม 27.6% โดยพบเป็น occult metastasis 12.7%[77]

Motomura และคณะ[78] พบ positive SLN 29% และเมื่อตัดหลายระดับพบเพิ่มขึ้น 3% และเมื่อใช้ immunohistochemistry ร่วมกับการตัดหลายระดับ พบเพิ่มขึ้น 16% จากทั้งหมด

Pargaonkar และคณะ[28] พบ positive SLN 23.8% และตรวจ negative SLN 64 รายด้วยวิธีตัดหลายระดับ และ immunohistochemistry พบ micrometastasis เพิ่มขึ้น 7.8% (5 ราย)

การตรวจมะเร็งแพร่กระจายใน SLN โดย molecular technique

สามารถตรวจได้ด้วยเทคนิค reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) โดยใช้ mammaglobin gene ซึ่งตรวจพบได้ในมะเร็งเต้านม แต่ไม่พบในต่อมน้ำเหลือง[79]

Sakaguchi และคณะ[80] ได้ทำการตรวจ SLN และ NSLN ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม stage I และ II จำนวน 108 ราย พบมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ 26% โดยวิธีมาตรฐาน และ 30% โดยวิธี RT-PCR ที่ใช้ epithelial glycoprotein และ cytokeratin[19] ในการตรวจ ผลไปด้วยกัน 80% RT-PCR สามารถเพิ่มการวินิจฉัยมะเร็งแพร่กระจายได้ 16% phenotype ของมะเร็งจากกลุ่มผู้ป่วยที่มี RT-PCR-positive อย่างเดียวไม่ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบโดยวิธีอื่น จากการติดตามผลที่ค่ามัธยฐาน 40 เดือน พบว่า พวกที่ตรวจพบ positive SLN เฉพาะจากวิธี RT-PCR, จากการตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธีปกติ (routine histology) และไม่พบเลยทั้งสองวิธี มี distant disease free survival 100%, 74% และ 93% ตามลำดับ จึงสรุปว่าการตรวจพบมะเร็งแพร่กระจาย โดยวิธี RT-PCR ยังไม่พบว่าให้ประโยชน์ในการรักษา

Weigelt และคณะ[81] ใช้ marker gene panel สำหรับ mRNA ของ CK19, p1B, EGP2 และ SBEM ในการตรวจ negative SLN ที่ตรวจโดยวิธี standard H&E method มาก่อนจำนวน 70 ราย พบ positive PCR 7 ราย ซึ่ง 3 รายได้ review H&E slide ตัด section มากขึ้น และย้อม IHC แล้ว ก็ยังไม่พบมะเร็ง สรุปว่า RT-PCR upstage SLN 10% แต่ไม่ได้มีการรายงานผลการศึกษาทางคลินิก

โดยสรุป RT-PCR ช่วยให้ ค้นหามะเร็งแพร่กระจายได้เพิ่มขึ้น แต่ไม่ก่อให้เกิดผลในทางคลินิก

การตรวจพบมะเร็งแพร่กระจายที่ SLN ที่อาจเกิดจาก benign mechanical transport

เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่อาจเกิด displacement ของ breast epithelium ออกไปใน stroma และหรือ lymphatic จากการทำ core biopsy[82,83] หรือ การผ่าตัด[84]

Moore และคณะ[85] ศึกษา SLN ในผู้ป่วย 4,016 ราย พบว่า positive SLN ที่ตรวจพบได้เฉพาะด้วยวิธี IHC อย่างเดียว มีความสัมพันธ์กับวิธีที่ใช้ในการตรวจหามะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าอุบัติการณ์ของ positive SLN ที่ตรวจพบได้เฉพาะด้วยวิธี IHC อย่างเดียวในผู้ป่วยที่ไม่เคยทำ biopsy มาก่อน, เคยทำ fine needle aspiration, core biopsy และ open biopsy เป็น 1.2%, 3.0%, 3.8% และ 4.6% ตามลำดับ

Diaz และคณะ[86] ศึกษา SLN ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ผ่านการนวดในขั้นตอนของการตรวจหา SLN (pre-sentinel lymph node breast massage)จำนวน 320 ราย และไม่ได้ผ่านการนวดจำนวน 456 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของการพบมะเร็งแพร่กระจายขนาดไม่เกิน 0.2 มม. (isolated tumor cells/ submicrometastasis) ที่ไม่มี established metastasis เป็น 7.6% ของทั้งหมด และ 80.36% ของ isolated metastatic tumor cells นี้ตรวจพบได้เฉพาะด้วยวิธี IHC อย่างเดียว (การตรวจ permanent section ใช้วิธีมาตรฐาน ไม่ได้ใช้วิธีตัดหลายระดับ) มะเร็งที่แพร่กระจายส่วนใหญ่อยู่ที่ subcapsular sinus และพบว่าสัมพันธ์กับ pre-sentinel lymph node breast massage อย่างมีนัยสำคัญ สนับสนุนว่า pre-sentinel lymph node breast massage อาจเกี่ยวข้องกับ benign mechanical transport ของ epithelial cell ไปยัง SLN ดังนั้นการรายงานผลการตรวจ SLN จึงควรระบุขนาดของมะเร็งที่แพร่กระจายมา และตำแหน่งที่พบในต่อมน้ำเหลือง ในกรณีที่เป็น isolated tumor cells

จากการทบทวนรายงานเกี่ยวกับ SLN biopsy ดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่า SLN biopsy มีบทบาทในการรักษามะเร็งเต้านมที่ยัง

ไม่มีลักษณะทางคลินิกของการกระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ และยังอาจใช้กับผู้ป่วยหลังได้รับ neoadjuvant therapy ได้ด้วย แต่ทั้งนี้ผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์มากที่สุด ถ้าการตรวจทางพยาธิวิทยาสามารถให้การวินิจฉัยได้ถูกต้องและได้ผลเร็วในขณะทำการผ่าตัดเพื่อลดการนำผู้ป่วยมาผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่เหลือออกในภายหลังหากพบมะเร็งแพร่กระจายมาที่ SLN ในขณะเดียวกันชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจเป็น permanent section หลังการตรวจ frozen section แล้ว ก็ยังมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องตรวจค้นหาเพิ่มเติมเพื่อใช้ประกอบในการรักษาต่อไป พยาธิแพทย์ต้องใช้ความละเอียดในการให้การวินิจฉัยตั้งแต่การตัดต่อมน้ำเหลือง การหาเซลล์มะเร็งทางกล้องจุลทรรศน์ เซลล์มะเร็งที่มีขนาดเล็ก เช่น lobular carcinoma และกระจายมาเป็นกลุ่มเล็ก อาจจำเป็นต้องใช้หัวเลนส์กำลังขยายขนาด x10 ในการตรวจดูรอบ ๆ ต่อมน้ำเหลือง เพื่อไม่ให้วินิจฉัยผิดพลาดในขณะเดียวกันสามารถใช้ immunohistochemistry ช่วยในการวินิจฉัยเมื่อพบกลุ่มเซลล์ที่สงสัย สามารถใช้ได้ทั้งใน frozen section และ permanent section

แม้จะยังไม่มีแนวปฏิบัติเกี่ยวกับการการตรวจทางพยาธิวิทยาของ SLN ออกมาอย่างชัดเจน แต่จากการทบทวนรายงานต่าง ๆ ที่มีผู้ศึกษามาแล้วและที่กำลังกระทำอยู่ จึงน่าจะกำหนดแนวทางในการตรวจ SLN ที่ส่งตรวจในระหว่างการผ่าตัด และหลังจากแช่ดองในฟอร์มาลินแล้ว ดังต่อไปนี้

แนวปฏิบัติสำหรับการส่งตรวจ SLN และการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อการบริการและการวิจัย

Recommendation for intraoperative consultation and permanent section examination of sentinel lymph node for breast cancer: routine to research

1. ใบส่งตรวจ ระบุรายละเอียดของ primary lesion และ SLN

- Primary lesion : ขนาด, ตำแหน่ง, ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่ได้ทำมาก่อนรวมถึง grading และวิธีที่ใช้ในการเก็บสิ่งส่งตรวจ เช่น FNA, core biopsy, open biopsy
- SLN : ระบุเทคนิคที่ใช้เช่นใช้สี หรือ radioactive substance มีการนวดรอบก้อนหรือไม่
- แยก label ต่อมน้ำเหลืองตามลำดับของความสำคัญทางคลินิก

2. การตรวจทางพยาธิวิทยา

Fresh specimen ตรวจ frozen section ร่วมกับ imprint cytology, frozen section อย่างเดียว, หรือ imprint cytologyอย่างเดียว ในสถานที่ไม่สามารถทำ frozen section ได้

หาก SLN ที่ได้รับมีลักษณะเป็นกลุ่มของต่อมน้ำเหลือง ให้เลาะ

ตัวอย่าง Check-lists การรายงานผล การตรวจ sentinel lymph node และ non-sentinel lymph node

Lymph nodes, (*right/ left*), axillary, sentinel :

- Intraoperative consultation (...*number of*.....nodes received)
  - *Imprint cytology* (...*number of*.....nodes performed)
    - *Negative / Uncertain / Positive* for malignancy .....nodes
  - *Frozen section* (...*number of*.....nodes performed)
    - *Negative / Uncertain / Positive* for malignancy .....nodes
    - Maximal size .....mm
    - *Absence / Presence* of perinodal invasion
    - *Absence / Presence* of tumor emboli in lymphatics
  - Rapid immunohistochemistry (optional)* - *Not performed / Negative / Positive* for malignancy
- Permanent section (...*number of*.....nodes performed)
  - H&E
    - *Negative / Positive* for malignancy .....nodes
    - Maximal size .....mm
    - *Absence / Presence* of perinodal invasion
    - *Absence / Presence* of tumor emboli in lymphatics
  - Remark
    - No multiple levels required (in case of positive SLN)
    - Multiple levels *performed / not performed* (in case of negative SLN)#
  - Immunohistochemistry (optional)* - *Not performed / Negative / Positive* for malignancy

Conclusive results from intraoperative consultation and permanent section study

- *Negative / Positive* for malignancy .....nodes
- Maximal size .....mm
- *Absence / Presence* of perinodal invasion
- *Absence / Presence* of tumor emboli in lymphatics

Lymph nodes, (*right/ left*) axillary, nonsentinel (*...number of*.....nodes received):

- H& E
  - *Negative / Positive* for malignancy .....nodes
  - Maximal size .....mm
  - *Absence / Presence* of perinodal invasion
  - *Absence / Presence* of tumor emboli in lymphatics
- Immunochistochemistry (optional)* - *Not performed / Negative/ Positive* for malignancy

*ในกรณีที่มีการตรวจด้วยวิธี immunochistochemistry ด้วย และพบมะเร็งแพร่กระจายมาด้วยวิธีนี้เท่านั้นก้อนมะเร็งที่แพร่กระจายมามักมีขนาดไม่เกิน 0.2 มม. ควรระบุด้วยว่า ก้อนมะเร็งอยู่ที่ subcapsular sinus หรือไม่ และมีหรือไม่มี ลักษณะของ established metastasis

#ในกรณีที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐานปกติแล้วไม่พบมะเร็งแพร่กระจายควรทำความตกลงกับแพทย์ผู้รักษาว่าต้องการให้ตรวจเพิ่มเติมโดยการตัดหลายระดับหรือย้อม immunostain ด้วยหรือไม่

แยกต่อมน้ำเหลืองจากกัน ควรระวังในการเลาะแยกไขมันจากต่อมน้ำเหลือง ส่วนที่มีไขมันติดแน่นหรือไขมันแข็งกว่าปกติไม่ควรเลาะออก ต้องส่งตรวจด้วย, วัดขนาดต่อมน้ำเหลือง ถ้าได้รับเกิน 3 ต่อม ให้ตรวจเฉพาะ 3 ต่อมใหญ่ SLN ที่หนาเกิน 4 มม. ให้ฝานความหนา ~ 2 มม. ทำ imprint cytology ที่หน้าตัดโดยใช้การแตะหน้าตัดบนสไลด์ หรือ ใช้ใบมีดผ่าตัดปาดที่หน้าตัด ป้ายบนสไลด์ประกบด้วยสไลด์อีกแผ่น ดึงแยกจากกัน แล้วแช่ใน fixative ทันที ทำทั้งสองหน้าตัด ย้อมสี H&E หรือทิ้งไว้ให้แห้ง แล้วย้อมด้วยวิธี Diff-Quik

ชิ้นเนื้อที่ฝานแล้วทั้งสองฝา และ SLN ที่มีขนาดเล็กให้ทำการตรวจโดยวิธี frozen section ต่อไป โดยอาจตัด slide 1 แผ่น 2 cut และเผื่ออีก 1 แผ่นสำหรับย้อม rapid IHC ในกรณีที่ดู histology แล้วไม่แน่ใจว่าจะใช่ metastatic tumor หรือไม่

การให้การวินิจฉัย ประเมินจาก frozen section ร่วมกับ imprint cytology หรือ frozen section หรือ imprint cytology อย่างเดียว แล้วแต่กรณี

Defrosted tissue และ SLN ที่ไม่ได้ส่งตรวจ frozen section ให้ fix ใน 10% buffered formalin ทันที และ process ตามปกติ ตัด permanent section 1 แผ่น (อาจเผื่อสำหรับ IHC อีก 1 แผ่น) หากผล frozen section และ/หรือ imprint cytology และ permanent section โดยวิธีปกติไม่พบมะเร็ง อาจศึกษาเพิ่มเติมโดยตัด section ความหนา 4 ไมครอน จาก 3 ระดับ ห่างกันระดับละ 200 ไมครอน ระดับแรกและสุดท้าย ตัด 2 แผ่น แผ่นแรกย้อม H&E แผ่นถัดไปเผื่อไว้สำหรับ immunostain ถ้าจำเป็น โดยอาจย้อมด้วย cytokeratin (AE1/AE3) สำหรับ level แรกถ้าไม่พบมะเร็งจากสไลด์ที่ย้อมด้วย H&E

การรายงานผล ระบุจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจ จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบมะเร็งแพร่กระจาย รวมถึง lymphatic involvement ด้วยถ้าไม่พบมะเร็งแพร่กระจายที่ต่อมน้ำเหลือง ขนาดที่ใหญ่ที่สุดของมะเร็งแพร่กระจายที่พบ และ perinodal involvement

3. รายที่ได้รับ NSLN ด้วย ให้ทำการตรวจเหมือนปกติ รายงานผลเช่นเดียวกับการตรวจ SLN

หมายเหตุ สำหรับการตรวจ NSLN ยังไม่แนะนำให้ทำ intensive study (multiple level) เนื่องจาก pathological staging ของมะเร็งเต้านมในแง่ของต่อมน้ำเหลืองรักแร้ ยังยึดถือพื้นฐานจากการตรวจแบบปกติ แม้จะมีรายงานว่าถ้าตัดชิ้นเนื้อหลายระดับจะได้จำนวน positive node มากขึ้นก็ตาม ยังต้องการการศึกษาในแง่ของความสำคัญทางคลินิก แต่ต้องระบุ ขนาดของมะเร็งแพร่กระจาย รวมถึง micrometastasis สำหรับ isolated tumor cells ที่วินิจฉัยได้โดย immunohistochemistry หรือ โดย molecular study มีช่องให้ระบุ ทั้งสอง อย่างหลังยังไม่ได้ใช้ใน staging แต่อาจมีความสำคัญในภายหลัง

สรุป

การผ่าตัดเลาะ SLN บริเวณรักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม สามารถใช้ทดแทนการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองรักแร้ทั้งหมดที่ใช้ในการบอกระยะของมะเร็งเต้านม (staging of breast cancer) และกำจัดมะเร็งที่อาจกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง ทั้งนี้การรักษาวิธีนี้จะได้ผลดีต้องอาศัยความชำนาญของแพทย์ผู้รักษา และพยาธิแพทย์ รวมถึงวิธีการที่ใช้ในการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง รวมถึงการวินิจฉัยอย่างเร่งด่วนขณะผู้ป่วยอยู่ในห้องผ่าตัด เพื่อประกอบการพิจารณาการรักษาต่อไป โดยไม่สิ้นเปลืองและมีความสำคัญทางคลินิก ทั้งนี้ได้นำเสนอแนวปฏิบัติในการตรวจและการรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของ SLN ไว้ด้วยแล้ว

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ รศ.นพ.อดุลย์ รัตนวิจิตราศิลป์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ และ รศ.พญ.ภาวิณี สุวรรณกูล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล สำหรับข้อมูลการศึกษาบางส่วนของต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลที่ยังมิได้รายงานและขอขอบคุณ นายสหวัฒน์ พุ่มคง สำหรับการพิมพ์และเตรียมบทความ

เอกสารอ้างอิง

1. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection;; no axillary recurrences after a 3-year follow-up. Br J Cancer 2004;90:1551-4.
2. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg 2004;240:462-8.
3. Torrenga H, Fabry H, van der Sijp JR, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. J Surg Oncol 2004 88:4-7.
4. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456-66.
5. Morton DL,Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage for melanoma. Arch Surg 1992;127:392-9.
6. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993;2:335-9.
7. Giuliano A, Kirgan D, Guenther J, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994;220:391-8.
8. Yared MA,Middleton LP, SmithTL, et al. Recommendations for sentinel lymph node processing in breast cancer. Am J Surg Pathol 2002;26:377-82.
9. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996;276:1818-22.
10. Pelosi E, Bello M, Giors M, et al. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. J Nucl Med 2004;45:220-5.
11. Ratanawichitrasin WA, Rojananin S, Bhothisuwan K, Tansupasiri V. Lymphatic mapping with isosulfan blue and sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients. Thai J Surg 1999;20:93-6.
12. Ikeda T, Jinno H, Fujii H, Kitajima M. Recent development of sentinel lymph node biopsy for breast cancer in Japan. Asian J Surg 2004;27:275-8.
13. Gray RJ, Pockaj BA, Conley CR. Sentinel lymph node metastases detected by immunohistochemistry only do not mandate complete axillary lymph node dissection in breast cancer. Ann Surg Oncol 2004;11:1056-60.
14. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. University of Louisville Breast Cancer Study Group. Frequency of sentinel lymph node metastases in patients with favorable breast cancer histologic subtypes. Am J Surg 2002;184:492-8.
15. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, et al. ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. Eur J Surg Oncol 2004;30:475-9.
16. Kang SH, Kim SK, Kwon Y, et al. Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. World J Surg 2004;28:1019-24.
17. Association of Directors of Anatomic Surgical Pathology. ADASP recommendations for processing and reporting lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. Am J Surg Pathol 2001; 25:961-3.
18. AJCC Breast cancer staging. J Clin Oncol 2002;20:3628-36.
19. van Diest PJ, Torrenga H, Borgstein PJ, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Histopathlogy 1999;35:14-8.
20. Chen M, Palleschi S, Khoynezhad A, Gecelter G, Marini CP, Simms HH. Role of primary breast cancer characteristics in predicting positive sentinel lymph node biopsy results: a multivariate analysis. Arch Surg 2002; 137: 606-9.
21. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349:546-53.
22. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. J Am Coll Surg 2003;197:529-35.
23. Ponzone R, Biglia N, Maggiorotto F, et al. Sentinel node dissection as definitive treatment for node negative breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2003;29:703-6.
24. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, et al. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. J Clin Pathol 2004;57:73-6.
25. Nano MT, Kollias J, Farshid G, Gill PG, Bochner M. Clinical impact of

false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. Br J Surg 2002;89:1430-4.
26. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. Eur J Surg Oncol 2004;30:252-9.
27. Chua B, Olivotto IA, Donald JC, et al. Outcomes of sentinel node biopsy for breast cancer in British Columbia, 1996 to 2001. Am J Surg 2003;185:1 18-26.
28. Pargaonkar AS, Beissner RS, Snyder S, Speights VO Jr. Evaluation of immunohistochemistry and multiple-level sectioning in sentinel lymph nodes from patients with breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2003;127:701-5.
29. Bochner MA, Kollias J, Gill PG, Farshid G, Dodd TJ. Implication of intraoperative sentinel node imprint cytology for consent in the SNAC Trial. ANZ J Surg 2004;74:105-7.
30. Dabbs DJ, Fung M, Landsittel D, McManus K, Johnson R. Sentinel lymph node micrometastasis as a predictor of axillary tumor burden. Breast J 2004;10:101-5.
31. Zavagno G, De Salvo GL, Bozza F, et al. Number of metastatic sentinel nodes as predictor of axillary involvement in patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2004;86:171-9.
32. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:1731-7.
33. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, et al. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden.Ann Surg 2003;237:607-12.
34. Travagli JP, Atallah D, Mathieu MC, et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis. Eur J Surg Oncol 2003;29:403-6.
35. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. Ann Surg Oncol 2003;10:248-54.
36. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Brower S. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Am J Surg 2002;183:213-7.
37. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. Ann Surg 2004;239:859-63.
38. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, Troxel A, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. Arch Surg 2004;139:648-51.
39. Kelly TA, Kim JA, Patrick R, Grundfest S, Crowe JP. Axillary lymph node metastases in patients with a final diagnosis of ductal carcinoma in situ. Am J Surg 2003;186:368-70.
40. Lara JF, Young SM, Velilla RE, Santoro EJ, Templeton SF. The relevance of occult axillary micrometastasis in ductal carcinoma in situ: a clinico pathologic study with long-term follow-up. Cancer 2003;98:2105-13.
41. Pendas S, Jakub J, Giuliano R, Gardner M, Swor GB, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemo therapy. Cancer Control 2004;11:231-5.
42. McMasters KM, Chao C, Wong SL, Martin RC 3rd, Edwards MJ. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: a proposal. Cancer 2002;95:15-20.
43. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. Arch Surg 2003;138:309-13.
44. Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:243-7.
45. Kang SH, Kang JH, Choi EA, Lee ES. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer 2004;11:233-41.
46. Xing Y, Cormier JN, Kuerer HM, Hunt KK. Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: review of the literature and recommendations for use in patient management. Asian J Surg 2004;27:262-7.
47. Piato JR, Barros AC, Pincerato KM, Sampaio AP, Pinotti JA. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. Eur J Surg Oncol 2003;29:118-20.
48. Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, Prokop E. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. J Surg Oncol 2003;84:63-7.
49. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, et al. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2002;76:237-44.
50. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrida S, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. Cancer 2001;92:1378-84.
51. Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, Crowe JP. Touch imprint cytology analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. Br J Surg 1999;86:1346-8.
52. Usman T, Rowlands DC, England DW. Rapid peroperative assessment of axillary lymph node status using imprint cytology. Breast 1999;8:101-3.
53. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. Br J Surg 2000;87:597-601.
54. Henry-Tillman RS, Korourian S, Rubio IT, et al. Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: a 4-year experience. Ann Surg Oncol 2002;9:333-9.
55. Llatjos M, Castella E, Fraile M, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. Cancer 2002;96:150-6.
56. Baitchev G, Gortchev G, Todorova A. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology during breast surgery. Curr Med Res Opin 2002;18:185-7.
57. Mullenix PS, Carter PL, Martin MJ, et al. Predictive value of intraoperative touch preparation analysis of sentinel lymph nodes for axillary metastasis in breast cancer. Am J Surg 2003;185:420-4.
58. Dabbs DJ, Fung M, Johnson R. Intraoperative cytologic examination of breast sentinel lymph nodes: test utility and patient impact. Breast J 2004;10:190-4.
59. Barranger E, Antoine M, Grahek D, Callard P, Uzan S. Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer. J Surg Oncol 2004;86: 128-33.
60 Aihara T, Munakata S, Morino H, et al. Touch imprint cytology and immunohistochemistry for the assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. Eur J Surg Oncol 2003;29:845-8.
61. Smidt ML, Besseling R, Wauters CA, Strobbe LJ. Intraoperative scrape cytology of the sentinel lymph node in patients with breast cancer. Br J Surg 2002;89:1290-3.
62. Gulec SA, Su J, ÖLeary JP, Stolier A. Clinical utility of frozen section in sentinel node biopsy in breast cancer. Am Surg 2001;67:529-32.
63. Kane JM 3rd, Edge SB, Winston JS, Watroba N, Hurd TC. Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection. Ann Surg Oncol 2001;8:361-7.
64. Chao C, Wong SL, Ackermann D, et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. Am J Surg 2001;182:609-15.
65. van Diest PJ, Torrenga H, Meijer S, Meijer CJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes. Semin Surg Oncol 2001;20:238-45.
66. Wada N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N. Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. Jpn J Clin Oncol 2004;34:113-7.
67. Galimberti V, Zurrida S, Intra M, et al. Sentinel node biopsy interpretation : the Milan experience. Breast J 2000;6:306-9
68. Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, et al. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. Ann Surg Oncol 2001;8:817-20.
69. Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y. Comparison of frozen section and touch imprint cytology for evaluation of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. Ann Surg Oncol 2004;11:747-50.
70. Fortunato L, Amini M, Farina M, et al. Intraoperative examination of sentinel nodes in breast cancer: is the glass half full or half empty? Ann Surg Oncol 2004;11:1005-10.
71. Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. Breast J 2004;10:186-9.
72. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Newcombe RG, Mansel RE. Evaluation of axillary lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry. Br J Surg 2002;89:1386-9.
73. Cordero JM, Bernet L, Cano R, et al. Study of the sentinel node in breast cancer using lymphoscintigraphy and a fast method for cytokeratin. Rev Esp Med Nucl 2004 23:9-14.
74. Beach RA, Lawson D, Waldrop SM, Cohen C. Rapid immunohistochem istry for cytokeratin in the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2003;11:45-50.
75. Cohen C, Alazraki N, Styblo T, Waldrop SM, Grant SF, Larsen T. Immunohistochemical evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2002;10:296-303.
76. Cserni G. A model for determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer. J Clin Pathol 2004;57:467-71.
77. Stitzenberg KB, Calvo BF, Iacocca MV, et al. Cytokeratin immunohistochemical validation of the sentinel node hypothesis in patients with breast cancer. Am J Clin Pathol 2002;117:729-37.
78. Motomura K, Komoike Y, Inaji H, et al. Multiple sectioning and immunohistochemical staining of sentinel nodes in patients with breast cancer. Br J Surg 2002;89:1032-4.
79. Branagan G, Hughes D, Jeffrey M, Crane-Robinson C, Perry PM. Detection of micrometastases in lymph nodes from patients with breast cancer. Br J Surg 2002;89:86-9.
80. Sakaguchi M, Virmani A, Dudak MW, et al. Clinical relevance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. Ann Surg Oncol 2003;10:117-25.
81. Weigelt B, Verduijn P, Bosma AJ, Rutgers EJ, Peterse HL, van't Veer LJ. Detection of metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer patients by multiple mRNA markers. Br J Cancer 2004;90:1531-7.
82. Douglas-Jones AG, Verghese A. Diagnostic difficulty arising from displaced epithelium after core biopsy in intracystic papillary lesions of the breast. J Clin Pathol 2002;55:780-3.
83. Liberman L, Vuolo M, Dershaw DD, et al. Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. AJR Am J Roentgenol 1999;172:677-81.
84. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, et al. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. Am J Clin Pathol 2000;113:259-65.
85. Moore KH, Thaler HT, Tan LK, et al. Immunohistochemically detected tumor cells in the sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma. Cancer 2004;100: 929-34.
86. Diaz NM, Cox CE, Ebert M, et al. Benign mechanical transport of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes. Am J Surg Pathol 2004;28:1641-5.