

Onko toinen mahdollisuus kannattava? Uusintainjektio epäonnistuneen lymfoskintigrafian jälkeen vartijaimusolmuketutkimuksessa

Hänninen, Juhanoja, Aaltonen, Tamminen

Affiliaatiot

Vastaava kirjoittaja: yhteystiedot

Avainsanat:

Vartijaimusolmukebiopsia, lymfoskintigrafia, rintasyöpä, visualisoitumattomuus, radiotracer-injektio, subareolaarinen, aksillaariset metastaasit

Tiivistelmä

Tausta:

Vartijaimusolmukebiopsia (SLNB) on standardimenetelmä kainalon imusolmukkeiden levinneisyyden arvioinnissa rintasyövässä. Imusolmukkeiden tunnistamisen varmistamiseksi käytetään usein lymfoskintigrafiaa (LS). LS:n epäonnistuminen on kuitenkin kliininen haaste. Toisen jäljitys-injektion on osoitettu parantavan SLNB:n onnistumista, mutta sen yhteyttä kirurgisiin lopputuloksiin on tutkittu puutteellisesti. Tässä tutkimuksessa selvitettiin toisen isotooppi-injektion vaikutusta SLNB:n tuloksiin.

Menetelmät:

Tämä retrospektiivinen tutkimus sisälsi 2466 potilasta, joille tehtiin LS peritumoraalisella radiotracer-injektiolla vuosina 2010–2022. Toinen jäljitys-injektio annettiin, mikäli ensimmäinen LS epäonnistui. Ensimmäisen LS:n epäonnistumiseen liittyviä tekijöitä analysoitiin yksi- ja monimuuttujamenetelmillä. Propensiteettipistevertailu (3:1) suoritettiin vertailemaan potilaita, joilla LS onnistui tai epäonnistui. SLNB:n tuloksia arvioitiin.

Tulokset:

Ensimmäinen LS epäonnistui 397 potilaalla (16,1 %). Monimuuttuja-analyyseissä epäonnistumiseen liittyivät korkeampi ikä, suurempi BMI, kasvaimen sijainti ja multifokaalisuus. Ylämediaalisessa kvadrantissa sijaitsevat kasvaimet olivat yliedustettuina epäonnistuneissa LS-tapauksissa, kun taas sentraaliset kasvaimet olivat aliedustettuina. SLNB onnistui yhtä hyvin sekä onnistuneen että epäonnistuneen LS:n jälkeen. Epäonnistuneen LS:n potilailla vartijaimusolmukkeet olivat useammin metastaasivapaita.

Johtopäätökset:

Toinen injektio epäonnistuneen LS:n jälkeen johtaa vartijaimusolmukkeiden löytymiseen yhtä usein kuin onnistuneen ensimmäisen injektion jälkeen, mutta näissä imusolmukkeissa esiintyy metastaaseja merkittävästi harvemmin.

Johdanto

Vartijaimusolmukebiopsia (SLNB) on nykyisin standardimenetelmä kainalon imusolmukkeiden levinneisyyden arvioinnissa varhaisvaiheen rintasyöpäpotilailla. Verrattuna kainalon imusolmukedisektioon (ALND), SLNB:hen liittyy pienempi sairastavuus samalla tarjoten yhtä tarkan levinneisyysarvion (1,2).

Useita radioaktiivisiin merkkiaineisiin perustuvia tekniikoita vartijaimusolmukkeiden tunnistamiseksi on kehitetty, mutta yksimielisyyttä parhaasta menetelmästä ei ole (3). Tyypillisesti radiokolloidinen jäljittäjä injisoidaan ennen lymfoskintigrafiata, jotta voidaan kuvantaa imunestekierto rintakasvaimesta ja paikantaa vartijaimusolmukkeet ennen leikkausta.

Koska imunestekierto vaihtelee yksilöittäin, menetelmä mahdollistaa potilaskohtaisen imunestereittien kartoituksen ja niiden imusolmukkeiden tunnistamisen, jotka todennäköisimmin toimivat ensimmäisinä etäpesäkkeiden kohteina (4).

Vartijaimusolmukkeiden visualisoitumattomuus lymfoskintigrafiassa (LS) on tunnistettu rajoite osalla potilaista. Syyinä voivat olla tekniset tekijät, kuten jäljitys-partikkelien koko, kuvantamisen ajoitus tai injektio tekniikka (5,6). On huomionarvoista, että visualisoitumattomuutta esiintyy useammin intraparenkymaalisisissa injektioissa kuin pinnallisissa menetelmissä (7). Lisäksi potilaskohtaiset tekijät, kuten korkea ikä, kohonnut painoindeksi ja aiemmat rintaleikkaukset, voivat heikentää visualisoitumista (8–10). Myös kasvaimen leviäminen kainaloon voi estää imunestekiertoa ja lisätä visualisoitumattomuuden todennäköisyyttä. Visualisoitumattomuus puolestaan liittyy virheellisiin negatiivisiin SLNB-tuloksiin (11–13).

Tämän ongelman ratkaisemiseksi on ehdotettu toista radiokolloidista jäljitys-injektiota, joka parantaa vartijaimusolmukkeiden tunnistamista ja vähentää SLNB:n epäonnistumista (14). Aiemmin on osoitettu, että aksillaarisen visualisoitumattomuuden tapauksissa toinen injektio parantaa merkittävästi vartijaimusolmukkeiden tunnistamista ja SLNB:n onnistumisastetta, vähentäen tarpeettomia ALND-toimenpiteitä (15). Näyttää siltä, ovatko toisen injektion jälkeen tunnistetut imusolmukkeet vastaavia ensimmäisen injektion jälkeen tunnistettuihin verrattuna, on kuitenkin rajallisesti (16).

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida yhden keskuksen potilasaineistossa, miten toisen radiokolloidi-injektion jälkeen tunnistetut vartijaimusolmukkeet eroavat ensimmäisen injektion jälkeen tunnistetuista.

Menetelmät

Tutkimuspopulaatio

Tutkimukseen sisällytettiin potilaat, joille tehtiin primaarinen rintasyöpäleikkaus ja SLNB peritumoraalisella isotooppi-injektiolla invasiivisen rintasyövän vuoksi Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2010–2022. Potilastiedot kerättiin Auria kliinisen informaatiikan rekisteristä.

Tutkimusprotokolla hyväksyttiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä (T537/2022).

Vartijaimusolmukebiopsian protokolla

SLNB:tä varten radioaktiivinen jäljittäjäaine injisoiitiin rintakudokseen kasvaimen ympärille. Palpoitavissa kasvaimissa injektio voitiin tehdä palpaatio-ohjauksessa, kun taas ei-palpoitavissa kasvaimissa käytettiin ultraääni- tai stereotaktista ohjausta. Injektion suoritti rintakuvantamiseen erikoistunut radiologi.

Injektion jälkeen annettiin riittävä aika (noin 2 tuntia), jotta jäljittäjäaine siirtyi imunestekiertoan ja alueellisiin imusolmukkeisiin. Lymfoskintigrafia tehtiin kaikille potilaille, ja visualisoitujen vartijaimusolmukkeiden sijainti merkittiin iholle ennen leikkausta.

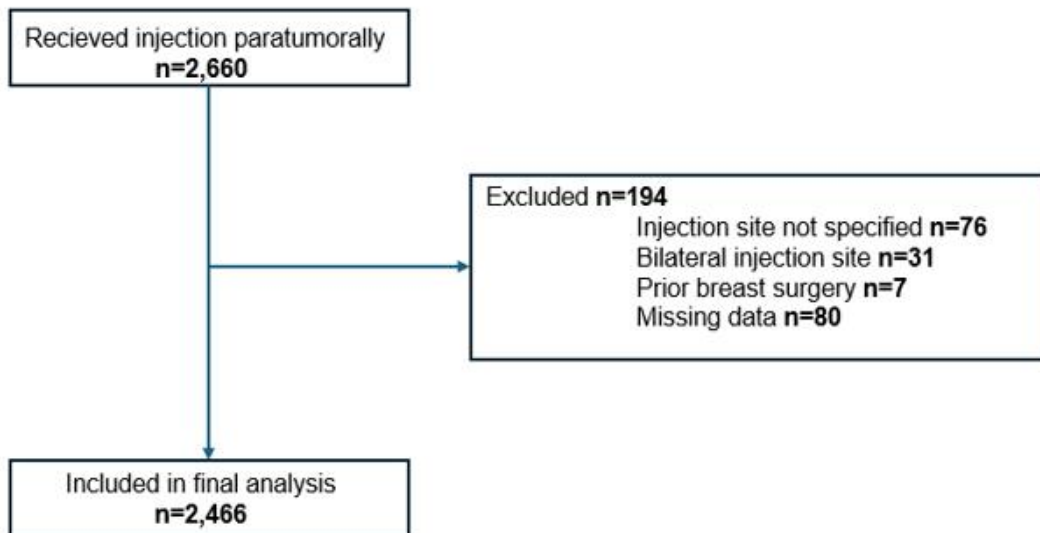
Mikäli vartijaimusolmukkeita ei visualisoitu alkuperäisessä kuvantamisessa, voitiin antaa lisäinjektio täljittäjäainetta, mikäli se ei häirinnyt primaarikasvaimen paikantamista. Toinen injektio annettiin subareolaarisesti. Uusintakuvantaminen tehtiin mahdollisuuksien mukaan.

Vähintään viisi minuuttia ennen leikkausta annettiin subareolaarinen siniväriaine injektio intraoperatiivisen tunnistamisen helpottamiseksi. Leikkauksessa vartijaimusolmukkeet paikannettiin gamma-koetimella ja visuaalisesti. Kaikki radioaktiiviset tai sinivärjäytyneet imusolmukkeet poistettiin.

SLNB katsottiin onnistuneeksi, jos vähintään yksi imusolmuke tunnistettiin ja poistettiin. Mikäli näin ei tapahtunut, tehtiin ALND.

Tulokset

Alun perin tunnistettiin 2660 potilasta, joille oli tehty peritumoraalinen injektio lymfoskintigrafiaa varten. Poissulkujen jälkeen 2466 potilasta täytti sisäänottokriteerit ja sisällytettiin lopulliseen analyysiin (Kuva 1).



Kuva 1: Potilaiden valinta tutkimukseen.

Potilaiden ja kasvainten lähtötilanteen ominaisuudet on esitetty taulukossa 1.

Age (years), median (IQR)	(n= 2466)
<50	242 (9.8)
<u>50-69</u>	1668 (67.6)
70+	556 (22.6)
BMI (kg/m ²), median (IQR)	27.0 (<u>23.9-31.2</u>)
ASA classification	Total (2461)
ASA 1	436 (17.7)
ASA 2	1406 (57.1)
ASA 3	593 (24.1)
ASA 4	26 (1.1)
Tumor Quadrant	Total (2446)
Upper medial	479 (19.4)
Upper lateral	1417 (57.5)
Central	97 (3.9)
Lower medial	177 (7.2)
Lower lateral	296 (12.0)
Cancer type	Total (2446)
Ductal	2059 (83.5)
Lobular	269 (10.9)
Other	138 (5.6)
Cancer tumor diameter (mm), median (IQR)	14 (<u>10-20</u>)
TNM-T category	Total (2446)
T1a	90 (3.6)
T1b	629 (25.5)
T1c	1157 (47.0)
T2	563 (22.8)
T3	25 (1.0)
Multifocality	Total (2466)
Yes	417 (16.9)
No	2049 (83.1)
HR	Total (2457)
Positive	2321 (94.5)
Negative	136 (5.5)
HER2	Total (2457)
Positive	185 (7.5)
Negative	2272 (92.5)
Proliferation index Ki-67 (%), median (IQR)	15 (<u>8-25</u>)
Grade	Total (2329)
1	566 (24.3)
2	1236 (53.1)
3	527 (22.6)
N Missing	137

Lymfoskintigrafia epäonnistui ja toinen subareolaarinen jäljittäjä-injektio annettiin 397 potilaalle (16,1 %) 2466 potilaasta. Aineisto jaettiin ryhmiin ensimmäisen LS:n onnistumisen perusteella. Suhteelliset osuudet laskettiin ensimmäisen injektion onnistumisen mukaan ryhmien vertailun helpottamiseksi.

Total (2466)	Successful LS	Failed LS	Univariate analysis	Multivariate analysis + odds ratio, CI (95%)
Age (years)			p=0.0188	p=0.0140
<50	216 (10.4)	26 (6.6)		Reference
50-69	1401 (67.7)	267 (67.3)		1.61 (1.04-2.47)
70+	452 (21.9)	104 (26.2)		1.93 (1.21-3.07)
BMI category (kg/m²)			p=0.0061	NS*
15-20	50 (3.9)	6 (2.2)		
20-25	400 (31.1)	62 (29.7)		
25-30	467 (36.3)	98 (36.3)		
30-35	243 (18.9)	60 (22.2)		
35-40	88 (6.8)	30 (11.1)		
>40	38 (3.0)	14 (5.2)		
ASA class			p<0.0001	NS*
ASA 1	398 (19.3)	38 (9.6)		
ASA 2	1180 (57.1)	226 (57.1)		
ASA 3	465 (22.5)	128 (32.3)		
ASA 4	22 (1.1)	4 (1.0)		
Tumor Quadrant			p=0.0004	p=0.0002
Lower lateral	252 (12.2)	44 (11.1)		Reference
Lower medial	151 (7.3)	26 (6.5)		0.96 (0.57-1.63)
Central	91 (4.4)	6 (1.5)		0.38 (0.16-0.93)
Upper lateral	1200 (58.0)	217 (54.7)		1.04 (0.73-1.48)
Upper medial	375 (18.1)	104 (26.2)		1.63 (1.11-2.41)
Cancer type			p=0.705	
Ductal	1723 (83.3)	336 (84.6)		
Lobular	227 (11.0)	42 (10.6)		
Other	119 (5.7)	19 (4.8)		
TNM-T class	2464		p=0.5750	
T1a	75 (3.6)	15 (3.8)		
T1b	513 (24.8)	116 (29.3)		
T1c	976 (47.2)	181 (45.7)		
T2	483 (23.4)	80 (20.2)		
T3	21 (1.0)	4 (1.0)		
Multifocality	2466		p=0.0013	p=0.0468
No	1698 (82.1)	351 (88.4)		Reference
Yes	371 (17.9)	46 (11.6)		1.65 (1.19-2.30)
HR			p=0.8348	
Negative	115 (5.6)	21 (5.3)		
Positive	1947 (94.4)	374 (94.7)		
HER2			p=0.3834	
Negative	1911 (92.7)	361 (91.4)		
Positive	151 (7.3)	34 (8.6)		
Proliferation			p=0.8659	
<20	1215 (59.0)	235 (59.5)		
≥20	843 (40.1)	160 (40.5)		
Grade			p=0.7311	
1	473 (24.2)	93 (24.7)		
2	1043 (53.4)	193 (51.3)		
3	437 (22.4)	90 (24.0)		

Table 2: Comparison of patients with successful and failed lymphoscintigraphy. Values are n (%) unless specified otherwise. (LS = lymphoscintigraphy, IQR = interquartile range, BMI = body mass index, ASA = American Society of Anesthesiologists, HR = hormone receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, NS = not significant)

Yksimuuttuja-analyysissä useat tekijät liittyivät visualisoitumattomuuteen ensimmäisen injektion jälkeen, mukaan lukien ikä (p=0,0188), BMI (p=0,0061), ASA-luokka (p<0,0001), kasvaimen sijaintikvadrantti (p=0,0004) sekä kasvaimen multifokaalisuus (p=0,0013). Potilaat, joilla LS epäonnistui, olivat keskimäärin iäkkäämpiä ja kuuluivat useammin korkeampiin BMI-luokkiin.

Monimuuttuja-analyysissä todettiin, että toisen subareolaarisen injektion saaneet potilaat olivat iäkkäämpiä kuin ne, joille annettiin vain yksi injektio (≥70-vuotiaiden osuus 26,2 % vs. 21,9 %, p=0,0140). Myös kasvaimen sijainti oli merkitsevä tekijä (p=0,0002), ja ylämediaalinen kvadrantti oli yleisempi epäonnistuneen LS:n ryhmässä (26,2 % vs. 18,1 %), kun taas sentraaliset kasvaimet olivat aliedustettuina (1,5 % vs. 4,4 %). Lisäksi multifokaaliset kasvaimet liittyivät useammin onnistuneeseen LS-kuvantamiseen (17,9 % vs. 11,6 %, p=0,0468).

LS:n onnistumisen ja aksillaarikirurgian tulosten välinen yhteys on esitetty taulukossa 3.

	Total (2466)	LS successful	LS failed	Univariate analysis p<0.0001
SLNB outcome				
SLNB with negative lymph nodes	1945 (78.9)	1599 (77.3)	346 (87.2)	
Positive lymph nodes and subsequent ALND	460 (18.7)	419 (20.2)	41 (10.3)	
Unsuccessful SLNB and subsequent ALND	61 (2.5)	51 (2.5)	10 (2.5)	
Number of metastases (SLN)	Total (2382)			p<0.0001
0	1849 (77.6)	1518 (75.8)	332 (87.1)	
1	414 (17.3)	381 (19.0)	33 (8.7)	
2	97 (4.1)	84 (4.2)	13 (3.4)	
3	20 (0.1)	19 (1.0)	1 (0.3)	
4	2 (0.04)	0 (0)	2 (0.5)	
Examined axillary sentinel lymph nodes, mean (SD)	2384	1.87 (0.93)	2.00 (1.00)	p=0.0211
TNM-pN-class (including ALND)	2466			p<0.0001
pN0	1887 (76.5)	1551 (74.9)	336 (84.6)	
pN1	514 (20.8)	463 (22.4)	51 (12.9)	
pN2	512 (20.7)	45 (2.2)	6 (1.5)	
pN3	14 (0.6)	10 (0.5)	4 (1.0)	

Table 3: Sentinel lymph node biopsy outcomes in entire patient cohort. Values are n (%) unless specified otherwise. (LS = lymphoscintigraphy, IQR = interquartile range, SLN = sentinel lymph nodes, SLNB = sentinel lymph node biopsy, ALND = axillary lymph node dissection)

Mielenkiintoisesti LS:n epäonnistuminen ja toisen jäljitinaine-injektion antaminen eivät vaikuttaneet SLNB:n onnistumiseen, sillä toimenpide epäonnistui 2,5 %:ssa tapauksista molemmissa ryhmissä. Toisen injektion ryhmässä poistettiin kuitenkin hieman enemmän vartijaimusolmukkeita (2,00 vs.

1,87, p=0,021), kun taas pN+ -potilaiden osuus oli tässä ryhmässä merkittävästi pienempi (15,4 % vs. 25,1 %, p<0,0001).

Yhden ja kahden injektion ryhmien välisten kirurgisten tulosten erojen tarkemmaksi arvioimiseksi suoritettiin propensiteettipistevertailu käyttäen taulukossa 1 esitettyjä muuttujia. Koska epäonnistuneen LS:n tapauksia oli huomattavasti vähemmän kuin onnistuneita, matchaus tehtiin suhteessa 3:1, jolloin muodostui 1040 potilaan aineisto. Kuten taulukosta 4 ilmenee, propensiteettisäätö tasapainotti tehokkaasti ryhmien lähtötilanteen erot.

	Total (1040)	LS successful	LS failed	Univariate
<u>Age category (years)</u>				p=0.2863
<50	57 (5.5)	41 (5.3)	16 (6.2)	
50-69	688 (66.2)	508 (65.1)	180 (69.2)	
70+	295 (28.4)	231 (29.6)	64 (24.6)	
<u>Surgery (breast)</u>	1040			p=0.0657
Breast Conserving Surgery	962 (92.5)	715 (91.7)	247 (95.0)	
Mastectomy	78 (7.5)	65 (8.3)	13 (5.0)	
<u>BMI categories (kg/m²)</u>				p=0.9175
15-20	27 (2.6)	21 (2.7)	6 (2.3)	
20-25	266 (25.6)	204 (26.2)	62 (23.8)	
25-30	372 (35.8)	275 (35.3)	97 (37.3)	
30-35	233 (22.4)	174 (22.3)	59 (22.7)	
35-40	103 (9.9)	75 (9.6)	28 (10.8)	
>40	39 (3.7)	31 (4.0)	8 (3.1)	
<u>ASA class</u>				p=0.0784
ASA 1	123 (11.9)	102 (13.1)	21 (8.1)	
ASA 2	588 (56.7)	430 (55.3)	158 (61.0)	
ASA 3	311 (30.0)	233 (29.9)	78 (30.1)	
ASA 4	15 (1.4)	13 (1.7)	2 (0.8)	
<u>Quadrant</u>				p=0.9792
Lower lateral	131 (12.6)	99 (12.7)	32 (12.3)	
Lower medial	71 (6.8)	52 (6.7)	19 (7.3)	
Middle	18 (1.7)	14 (1.8)	4 (1.5)	
Upper lateral	555 (53.4)	419 (53.7)	136 (52.3)	

Upper medial	265 (25.5)	196 (25.1)	69 (26.6)	
Cancer type				p=0.9712
Ductal	881 (84.7)	660 (84.6)	221 (85.0)	
Lobular	112 (10.8)	85 (10.9)	27 (10.4)	
Other	47 (4.5)	35 (4.5)	12 (4.6)	
TNM-T class				p=0.2095
T1a	37 (3.5)	25 (3.2)	12 (4.6)	
T1b	276 (26.5)	197 (25.2)	79 (30.4)	
T1c	477 (45.7)	357 (45.8)	120 (46.1)	
T2	237 (22.8)	191 (24.5)	46 (17.7)	
T3	13 (1.3)	10 (1.3)	3 (1.2)	
Multifocality				p=0.1060
No	867 (83.4)	642 (82.3)	225 (86.5)	
Yes	173 (16.6)	138 (17.7)	35 (13.5)	
HR				p=0.8873
positive	969 (93.6)	727 (93.7)	242 (93.4)	
negative	66 (6.4)	49 (6.3)	17 (6.6)	
HER2				p=0.5052
positive	78 (7.5)	56 (7.2)	22 (8.5)	
negative	957 (92.5)	720 (92.8)	237 (91.5)	
Proliferation (%), mean (IQR)	14 (8-25)	14 (8-25)	15 (7-25)	p=0.8342
Grade				p=0.2520
1	234 (24.0)	174 (23.9)	60 (24.2)	
2	525 (53.8)	401 (55.1)	124 (50.0)	
3	217 (22.2)	153 (21.0)	64 (25.8)	

Table 4: Comparison of baseline characteristics in propensity matched cohorts. Values are n (%) unless specified otherwise. (LS = lymphoscintigraphy, IQR = interquartile range, BMI = body mass index, ASA = American Society of Anesthesiologists, HR = hormone receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, SLNB = sentinel lymph node biopsy, ALND = axillary lymph node dissection)

SLNB:n tuloksia verrattiin uudelleen näiden sovitettujen ryhmien välillä, ja tulokset on esitetty taulukossa 5.

	Total (1040)	LS successful (780)	LS failed (260)	Univariate
SLNB unsuccessful	27 (2.7)	22 (2.8)	5 (1.9)	p=0.43
Examined sentinel lymph nodes (mean, 95% CI)		1.87 (1.78-1.96)	1.99 (1.84-2.14)	p=0.15
Metastatic sentinel lymph nodes				p<0.0001
0	786 (77.8)	562 (74.1)	224 (87.8)	
1	173 (17.0)	152 (20.0)	21 (8.3)	
2	45 (4.4)	37 (4.9)	8 (3.1)	
3	8 (0.8)	7 (0.9)	1 (0.4)	
4	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.4)	
Information missing	1	0	1	
TNM-pN class				p<0.0001
N0	799 (76.8)	573 (73.5)	226 (86.9)	
N1	214 (20.6)	185 (23.7)	29 (11.2)	
N2	22 (2.1)	19 (2.4)	3 (1.1)	
N3	5 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.8)	

Table 5: Axillary surgery outcomes in propensity matched cohorts. Values are n (%) unless specified otherwise. (LS = lymphoscintigraphy, SLNB = sentinel lymph node biopsy)

Myös propensiteettimatchatussa aineistossa epäonnistuneen LS:n ryhmässä, joka sai toisen injektion, pN0-potilaiden osuus oli selvästi suurempi verrattuna ryhmään, jossa LS onnistui ensimmäisellä injektioilla. Tutkittujen vartijaimusolmukkeiden määrä oli samansuuntainen kuin koko aineistossa, mutta pienemmän otoskoon vuoksi ero ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä.

Kun aksillaarisesti positiivisen taudin riskitekijöitä analysoitiin propensiteettimatchatussa aineistossa, saatiin taulukossa 6 esitetyt tulokset.

Total (1040)	pN0 (n=799)	pN+ (n=241)	Univariate	Multivariate + odds ratio, 95% CI
LS			p<0.0001	p<0.0001
Successful	573 (71.7)	207 (85.9)		Reference
Failed	226 (28.3)	34 (14.1)		0.42 (0.28-0.64)
Age category (years)			p=0.4430	
<50	41 (5.1)	16 (6.6)		
50-69	536 (67.1)	152 (63.1)		
70+	222 (27.8)	73 (30.3)		

Surgery (breast)			p=0.0023	NS*
Breast Conserving Surgery	750 (93.9)	212 (88.0)		
Mastectomy	49 (6.1)	29 (12.0)		
BMI categories (kg/m²)			p=0.0092	NS*
15-20	17 (2.1)	10 (4.2)		
20-25	210 (26.3)	56 (23.2)		
25-30	302 (37.8)	70 (29.1)		
30-35	172 (21.5)	61 (25.3)		
35-40	74 (9.3)	29 (12.0)		
>40	24 (3.0)	15 (6.2)		
ASA class			p=0.2038	
ASA 1	90 (11.3)	33 (13.7)		
ASA 2	465 (58.4)	123 (51.0)		
ASA 3	231 (29.0)	80 (33.2)		
ASA 4	10 (1.3)	5 (2.1)		
Quadrant			p=0.0721	
Lower lateral	102 (12.8)	29 (12.0)		
Lower medial	58 (7.3)	13 (5.4)		
Centrat	12 (1.5)	6 (2.5)		
Upper lateral	410 (51.3)	145 (60.2)		
Upper medial	217 (27.2)	48 (19.9)		
Cancer type			p=0.7000	
Ductal	673 (84.2)	208 (86.3)		
Lobular	88 (11.0)	24 (10.0)		
Other	38 (4.8)	9 (3.7)		
TNM-T class			p<0.0001	p<0.0001
T1a	34 (4.3)	3 (1.2)		Reference
T1b	245 (30.7)	31 (12.9)		1.10 (0.31-3.90)
T1c	370 (46.3)	107 (44.4)		2.52 (0.74-8.60)
T2	144 (18.0)	93 (38.6)		5.25 (1.51-18.22)
T3	6 (0.8)	7 (2.9)		18.49 (2.90-117.80)
Multifocality			p=0.0505	
No	676 (84.6)	191 (79.3)		
Yes	123 (15.4)	50 (20.7)		
HR			p=0.3107	
positive	740 (93.2)	229 (95.0)		
negative	54 (6.8)	12 (5.0)		

HER2			p=0.6087	
positive	58 (7.3)	20 (8.3)		
negative	736 (92.7)	221 (91.7)		
Proliferation (%) IQR	14 (7-25)	15 (10-25)	p=0.0316	NS*
Grade			p=0.0002	p=0.0066
1	202 (27.0)	32 (14.0)		Reference
2	380 (50.8)	145 (63.6)		1.79 (1.15-2.77)
3	166 (22.2)	51 (22.4)		1.14 (0.67-1.95)

Table 6: Risk factors for pN+ disease in propensity score matched cohorts. Values are n (%) unless specified otherwise. (LS = lymphoscintigraphy, IQR = interquartile range, BMI = body mass index, ASA = American Society of Anesthesiologists, HR = hormone receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, NS = not significant)

Pohdinta

Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että vaikka SLNB onnistuu teknisesti yhtä hyvin sekä ensimmäisen injektion jälkeen että toisen injektion jälkeen epäonnistuneen alkuperäisen yrityksen jälkeen, metastaaseja havaitaan jälkimmäisessä ryhmässä merkittävästi harvemmin ($p < 0,0001$, OR 2,35).

Aiemmin on raportoitu, että epäonnistunut lymfoskintigrafia saattaa liittyä korkeampaan nodaaliseen vaiheeseen (17). Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, ettei tällaista yhteyttä ole (18). Tässä tutkimuksessa nodaalinen vaihe oli matalampi potilailla, joilla LS epäonnistui. Monimuuttuja-analysissä uusintainjektio tuotti samankaltaisen määrän vartijaimusolmukkeita kuin ensimmäinen injektio, mutta metastaasien todennäköisyys oli noin puolet pienempi (OR 0,42).

On huomattava, että varhaiset SLNB:tä koskevat tutkimukset tehtiin aikana, jolloin aksillaarinen kuvantaminen oli nykyistä epätarkempaa. Yksi mahdollinen selitys havainnoille on, että tilanteissa, joissa imunestekierron tukos aiemmin esti onnistuneen LS:n, nykyiset kuvantamismenetelmät tunnistavat paremmin potilaat, joilla on suuri nodaalinen tautitaakka. Näin ollen epäonnistuneen LS:n kliininen merkitys on voinut muuttua. Tässä tutkimuksessa toisen subareolaarisen injektion jälkeen saavutettiin yhtä hyvä vartijaimusolmukkeiden tunnistaminen, mutta aksillaarisia metastaaseja oli vähemmän. Näin ollen primaarin LS:n onnistuminen korreloi aksillaaristen metastaasien esiintymisen kanssa. Johdonmukainen selitys havainnolle on, että vartijaimusolmukkeiden visualisoitumattomuus nykyisessä kliinisessä ympäristössä heijastaa vaihtoehtoista imunestekiertoa teknisen epäonnistumisen sijaan. Tätä tukee havainto, että ero oli suurin mediaalisissa kasvaimissa, joiden tiedetään usein tyhjentyvän parasternalisiin imusolmukkeisiin (19,20).

On huomionarvoista, että ylämediaalisissa kvadrantissa sijaitsevat kasvaimet liittyivät useammin LS:n epäonnistumiseen (26,2 % vs. 18,1 %), kun taas sentraaliset kasvaimet olivat aliedustettuina tässä ryhmässä (1,5 % vs. 4,4 %). Mediaalisten kvadranttien on aiemminkin todettu vaikuttavan LS:n epäonnistumiseen (21). Osa tutkimuksista ei kuitenkaan ole havainnut kasvaimen sijainnilla merkittävää vaikutusta LS:n onnistumiseen, mutta näissä tutkimuksissa pieni otoskoko on voinut vaikuttaa tuloksiin (22,23). Aihe vaatii lisätutkimusta nykyisessä kliinisessä kontekstissa.

Tässä tutkimuksessa ensimmäisen LS:n epäonnistumiseen liittyivät korkeampi ikä, suurempi BMI ja kasvaimen mediaalinen sijainti. Nämä tekijät säilyivät itsenäisinä selittäjinä myös monimuuttuja-analysissä.

Tulostemme perusteella tietyt potilaskohtaiset tekijät, erityisesti BMI, vaikuttavat merkittävästi LS:n onnistumiseen. Suuri BMI on aiemmin yhdistetty heikentyneeseen kuvantamisherkkyyteen, mikä johtuu todennäköisesti radioisotoopin gammasäteilyn vaimenemisesta ja imunestekierron muutoksista (21,24). Havaintomme tukevat tätä käsitystä ja korostavat potilaan kehon koostumuksen huomioimista kuvantamistuloksia tulkittaessa. Myös iän todettiin olevan merkittävä tekijä LS:n visualisoitumattomuuden kannalta. Ikääntymisen on osoitettu aiheuttavan muutoksia imunestekierrossa, kuten virtauksen heikkenemistä ja rakenteellisia muutoksia imusolmukkeissa, mikä voi heikentää jäljitinaineen kulkeutumista ja visualisoitumista (25,26).

Rajoitukset

Tällä tutkimuksella on useita rajoituksia. Ensinnäkin retrospektiivinen asetelma rajoittaa kausaalipäätelmien tekemistä ja altistaa valikoitumisharhalle. Toiseksi valmiiksi kerättyjen tietojen käyttö voi johtaa puuttuviin tai epätarkkoihin tietoihin. Kaikkia mahdollisia sekoittavia tekijöitä ei voitu kontrolloida, mikä jättää mahdollisuuden jäännössekoittumiselle. Tutkimuspopulaatio on peräisin yhdestä keskuksista, mikä voi rajoittaa tulosten yleistettävyyttä. Lisäksi kliinisten käytäntöjen muutokset ajan myötä ovat voineet vaikuttaa tuloksiin.

Johtopäätökset

Toinen injektio epäonnistuneen lymfoskintigrafian jälkeen johtaa vartijaimusolmukkeiden tunnistamiseen yhtä usein kuin onnistuneen ensimmäisen injektion jälkeen, mutta näissä imusolmukkeissa esiintyy metastaaseja merkittävästi harvemmin. On mahdollista, että nykyaikaiset kuvantamismenetelmät tunnistavat potilaat, joilla epäonnistunut LS johtuu kasvaimen aiheuttamasta imunestekierron tukoksesta, ja että LS:n epäonnistuminen liittyy enemmän imunestekierron variaatioihin kuin edenneeseen aksillaariseen tautiin.

1. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003 Aug 7;349(6):546–53. doi:10.1056/nejmoa012782
2. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Biopsy: Results From a Prospective International Cooperative Group Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2006 13:4. 2006 Mar 2;13(4):491–500. doi:10.1245/ASO.2006.05.013 PubMed PMID: 16514477.
3. Zhang-Yin J, Mauel E, Talpe S. Update on Sentinel Lymph Node Methods and Pathology in Breast Cancer. *Diagnostics*. 2024 Feb 1;14(3):252. doi:10.3390/DIAGNOSTICS14030252 PubMed PMID: 38337768.
4. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Lymphatic Drainage Patterns From the Breast. *Ann Surg*. 2004 Feb;239(2):232. doi:10.1097/01.SLA.0000109156.26378.90 PubMed PMID: 14745331.
5. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1995;222(3):394. doi:10.1097/00000658-199509000-00016 PubMed PMID: 7677468.
6. Heuts EM, Van Der Ent FWC, Van Der Pol HAG, Von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Additional Tracer Injection to Improve the Technical Success Rate of Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Biopsy

- in Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2009 16:5. 2009 Mar 4;16(5):1156–63. doi:10.1245/s10434-009-0403-y PubMed PMID: 19259741.
7. Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004 32:3. 2004 Oct 5;32(3):286–93. doi:10.1007/s00259-004-1681-z PubMed PMID: 15791437.
 8. Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Does Failure to Visualize a Sentinel Node on Preoperative Lymphoscintigraphy Predict a Greater Likelihood of Axillary Lymph Node Positivity? *J Am Coll Surg*. 2007 Jul 1;205(1):66–71. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.064 PubMed PMID: 17617334.
 9. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast Journal*. 2002 Mar 1;8(2):88–91. doi:10.1046/j.1524-4741.2002.08203.x PubMed PMID: 11896753.
 10. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifirò G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jan;89(2):159–63. doi:10.1007/s10549-004-1719-8 PubMed PMID: 15692758.
 11. Goyal A, Douglas-Jones AG, Newcombe RG, Mansel RE. Effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast Journal*. 2005 May 1;11(3):188–94. doi:10.1111/j.1075-122X.2005.21591.x PubMed PMID: 15871704.
 12. Estourgie SH, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Hoefnagel CA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Excision biopsy of breast lesions changes the pattern of lymphatic drainage. *British Journal of Surgery*. 2007 Aug 13;94(9):1088–91. doi:10.1002/bjs.5763 PubMed PMID: 17514636.
 13. Estourgie SH, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Hoefnagel CA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Excision biopsy of breast lesions changes the pattern of lymphatic drainage. *British Journal of Surgery*. 2007 Aug 13;94(9):1088–91. doi:10.1002/bjs.5763 PubMed PMID: 17514636.
 14. Meretoja TJ, Joensuu H, Heikkilä PS, Leidenius MH. Safety of sentinel node biopsy in breast cancer patients who receive a second radioisotope injection after visualization failure in lymphoscintigraphy. *J Surg Oncol*. 2010 Nov 1;102(6):649–55. doi:10.1002/JSO.21637 PubMed PMID: 20976732.
 15. Leikola JP, Leppänen EA, Von Smitten KAJ, Leidenius MHK. A second radioisotope injection enhances intraoperative sentinel node identification in breast cancer patients without visualized nodes on preoperative lymphoscintigraphy. *Acta radiol*. 2006 Oct 1;47(8):760–3. doi:10.1080/02841850600830654 PubMed PMID: 17050353.
 16. Celliers L, Mann GB. Alternative sites of injection for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *ANZ J Surg*. 2003 Aug 1;73(8):600–4. doi:10.1046/J.1445-2197.2003.02705.X;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:14452197;WGROU:STRING:PUBLICAT ION PubMed PMID: 12887529.
 17. Zhu S, Aghdam RA, Liu S, Thornhill RE, Zeng W. Non-visualization of axillary pathological lymph nodes in breast cancer patients on SPECT/CT and during operation. *Research in diagnostic and interventional imaging*. 2024 Mar;9:100040. doi:10.1016/j.redii.2024.100040 PubMed PMID: 39076581.

18. Hellingman D, de Wit-van der Veen BJ, Wan OY, van der Ploeg IM, Rutgers EJT, Stokkel MPM. Sentinel lymph node nonvisualization after intratumoral radioisotope tracer injection in breast cancer is not associated with a higher nodal metastasis rate or worse outcomes. *J Surg Oncol*. 2019 Mar 15;119(4):421–9. doi:10.1002/JSO.25339 PubMed PMID: 30582611.
19. Bräutigam E, Track C, Seewald DH, Feichtinger J, Spiegl K, Hammer J. Medial Tumor Localization in Breast Cancer – an Unappreciated Risk Factor? *Strahlentherapie und Onkologie* 2009 185:10. 2009 Oct 6;185(10):663–8. doi:10.1007/S00066-009-1984-X PubMed PMID: 19806331.
20. Zucali R, Mariani L, Marubini E, Kenda R, Lozza L, Rilke F, et al. Early breast cancer: evaluation of the prognostic role of the site of the primary tumor. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1363–6. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1363 PubMed PMID: 9552038.
21. Straalman K, Kristoffersen US, Galatius H, Lanng C. Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery. *Breast*. 2008;17(2):167–71. doi:10.1016/j.breast.2007.08.008 PubMed PMID: 17933536.
22. Shoher A, Diwan A, Teh BS, Lu HH, Fisher R, Lucci A. Lymphoscintigraphy Does Not Enhance Sentinel Node Identification or Alter Management of Patients With Early Breast Cancer. *Curr Surg*. 2006 May 1;63(3):207–12. doi:10.1016/J.CURSUR.2006.02.008 PubMed PMID: 16757375.
23. Khoo HY, Tsukabe M, Sota Y, Tokui R, Mishima C, Yoshinami T, et al. The Impact of Lymphoscintigraphy Visualization on the Prognosis of Early Breast Cancer Patients Undergoing Sentinel Node Biopsy: A 20-year, Single-center Experience. *Cancer Diagnosis & Prognosis*. 2025;5(4):506. doi:10.21873/CDP.10465 PubMed PMID: 40600227.
24. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Jan 1;41(2):238–43. doi:10.1016/J.EJCA.2004.05.008 PubMed PMID: 15661548.
25. Shang T, Liang J, Kapron CM, Liu J. Pathophysiology of aged lymphatic vessels. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(16):6602. doi:10.18632/AGING.102213 PubMed PMID: 31461408.
26. Rojas Velazquez MN, Gousopoulos E, Wolf S, Zurfluh CE, Lindenblatt N. Ageing and the lymphatic system: Implications for immunity, brain health, and possible therapeutic interventions. *Ageing Res Rev*. 2026 Jun 1;118:103126. doi:10.1016/J.ARR.2026.103126