

**СЕНТИНЕЛНА ЛИМФНА БИОПСИЯ – ПОДХОД НА АКСИЛАРНО ЛИМФНО
СТАДИРАНЕ ПРИ РАКА НА ГЪРДАТА**

**Нурхан Юсеин¹, Г. Минков^{1,2}, Евг. Димитров^{1,2}, Емил Енчев^{1,2}, Ал. Петров¹, Ив.
Димитров^{1,2}, Й. Йовчев^{1,2}**

*1. Клиника по Хирургически Болести при УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович, гр. Стара
Загора*

*2. Катедра по Хирургически болести и Анестезиология при МФ на Тр Университет, Стара
Загора*

*Адрес: УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД, гр Стара Загора, 6000, ул. Столетов 2,
Клиника по Хирургически Болести*

Абстракт

Въведение

В наши дни сентинелната лимфна биопсия при пациенти с рак на млечната жлеза е стандартен подход на аксиларно лимфно стадиране при клинично отрицателни аксиларни лимфни възли.

Методи

Анализирахме ефективността и резултатите от извършването на сентинелната лимфна биопсия при пациентки с рак на гърдата.

Резултати

Анализирахме рандомизирани, контролирани проучвания и мета-анализи, при които сентинелната лимфна биопсия се утвърждава като надежден и достоверен метод на стадиране. При пациентки с клинично отрицателни аксиларни лимфни възли в ранен стадий на рак на гърдата, сентинелната лимфна биопсия с индоцианин зелено е сравнително безопасен и приемлив метод.

Извод

Сентинелната лимфна биопсия е ефективен и безопасен метод на аксиларно лимфно стадиране при правилно подбрани пациенти. Относително ниският процент на следоперативните усложнения, информативността и бързият възстановителен период при този подход на стадиране са голямо предимство.

Ключови думи: сентинелна лимфна биопсия, рак на млечна жлеза, индоцианин зелено

Сентинелна лимфна биопсия и рак на млечна жлеза

Ракът на млечната жлеза представлява 25% от всички ракови заболявания при жените и е най – често срещаното злокачествено заболяване при тях. Обща преживяемост на пациентите, диагностицирани с рак на гърдата за 5 години, се подобрява стабилно през последните 10 години, като смъртността намалява с 1,8% на година от 2005 г. насам. Около 90% от пациентите, диагностицирани с рак на гърдата, оцеляват до 5 години, като преживяемостта е силно свързана със стадия по време на диагностицирането (1). При засягане на аксиларните лимфни възли 5 – годишната преживяемост намалю с до 40% (2). От пациентките с клинично отрицателна аксиларна лимфна възли 70% - 80% са и с патологично отрицателна аксиларна лимфна възли, подлагането на тези пациенти на аксиларна лимфна дисекция ги излага на ненужни болезнени резултати, лимфедем на ръката, изтръпване, ограничени движения на рамото, сером, по-голям белег, по-дълъг възстановителен период (3). При аксиларното лимфно стадиране последните тенденции се изместили от аксиларна лимфна дисекция към биопсия на сентинелен лимфен възел при тези с клинично отрицателна аксила (3). Сентинелната лимфна биопсия има нисък фалшиво отрицателен процент от 5 до 10% и високата степен на чувствителност от 90 до 95% при разпространение на злокачественото заболяване в басейна на лимфните възли, поради тези факти тази минимално инвазивна операция се превърна в стандартен метод на стадиране при рак на млечната жлеза (4). Следоперативните усложнения са сведени до минимум, без да се компроментират хистологичните резултати (5). СЛБ е един от най-важните прогностични фактори при пациенти с диагностициран рак на млечната жлеза, през последните десетилетия все повече се

утвърждава мястото на този нов метод на стадиране при рака на гърдата. Сентинелните лимфни възли са първите възли, които директно получават лимфен дренаж от първичния тумор. Ако първият лимфен възел, дрениращ тумор е без метастази, има голяма вероятност останалите лимфни също да бъдат отрицателни. По този начин идентифицирането и оценката на СЛВ предоставя точен анализ на прилежащия лимфен басейн (6).

Най-голямото проучване, проведено за оценка на ролята на СЛБ при ранен рак на гърдата е National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 (7).

При него 5611 жени с инвазивен рак на гърдата са разпределени на случаен принцип в две групи, първа група 2807 – сентинелна лимфна биопсия + аксиларна лимфна дисекция и втора група 2804 – сентинелна лимфна биопсия, като всички пациентки са с клинично отрицателни аксиларни лимфни възли. При СЛБ са използвани серен колоид на Технеций-99m инжектиран в гърдата около тумора и интрадермално върху тумора от 30 минути до 8 часа преди операцията, също така и изосулфаново синьо е инжектиран в гърдата около тумора 5 минути преди разреза. Проследени са 3986 – 71% пациентки които са с доказани патологично отрицателни лимфни възли за 95 месеца. Адювантна химиотерапия са получили 85% от пациентите от група 1 и 84,1% от група 2. Лъчелечение са получили 82,3% от група 1 и 82,2% от група 2. Петгодишните оценки на Kaplan-Meier за обща преживяемост са 96,4% в група 1 и 95,0% в група 2, оценките за 8 години са съответно 91,8% и 90,3%. Съотношение локални рецидиви – 54 локални рецидива в група 1 и 49 в група 2. Среден годишен процент на смъртност: 0,99% към 1,02%. Резултатите от протокол B-32 потвърждават, че проблемите, свързани с обхвата на движение, отока, болката и сензорните дефекти, са по-ниски в групата със сентинелен възел в сравнение с групата с аксиларна дисекция. Алергични реакции се съобщават при 46 пациенти (0,8%) и 24 са реакции от степен 1,9 от степен 2,3 от степен 3 и 10 от степен 4. Повечето от тези реакции са свързани с изосулфаново синьо (8). Резултатите от проучването показват, че общата преживяемост, преживяемостта без заболяване и регионалният контрол са статистически еквивалентни при пациенти с отрицателен сентинелен лимфен възел, които са претърпели СЛБ + АЛД или само СЛБ. Утвърждава се идеята за СЛБ като подходяща, безопасна и ефективна терапия за пациенти с рак на гърдата с клинично отрицателни лимфни възли (8).

В проучването Z0011 на Американския колеж по онкология на хирурзите са изследвани пациентки с T1–T2 инвазивен рак на млечната жлеза, без палпируеми аксиларни лимфни възли и 1–2 метастази в сентинелните лимфни възли. На случаен принцип се разпределят 445 пациентки за АЛД и 446 за СЛБ, като всички жени са преминали през лумпектомия и облъчване на цялата гърда. Средният брой отстранени възли е 17 с АЛД и 2 със СЛБ. При проследяване от 6,3 години, 5-годишната преживяемост е 91,8% с АЛД и 92,5% със СЛБ. При изследваните пациентки с рак на гърдата, без далечни метастази, лекувани с органосъхраняваща операция и системна терапия, употребата на СЛБ в сравнение с АЛД не е довела до по-ниска преживяемост (9).

Индоцианиново зелено при СЛБ

При СЛБ обикновено се използва както технеций 99m (99mTc), така и на синьо багрило (СБ, състоящо се от изосулфаново синьо или метиленово синьо). Докато 99mTc е до голяма степен безопасен, изосулфаново синьо и метиленово синьо имат потенциални странични ефекти като кожна некроза, анафилактична реакция, татуиране на кожата (10). Радиоактивният колоид излага пациента и персонала на радиация, също така изисква чести апликации поради кратък полуживот (11).

Автори на метаанализ са констатирани, че при използването на синьо багрило в комбинация с радиоколоид за откриване на сентинелни лимфни възли успеваемостта е 91,9%, 83,1% само за синьо багрило и 89% само за радиоколоид (3).

Индоцианиново зелено (ИЦЗ) се очертава като потенциално допълнение, дори алтернатива на синята боя за откриване на сентинелни лимфни възли (12).

ИЦЗ е водоразтворимо зелено багрило с флуоресцентни свойства в близката инфрачервена област, одобрено от Американската администрация по храните и лекарствата за определяне на сърдечния дебит, чернодробен клирънс и офталмологична перфузия. Той абсорбира светлина при дължина на вълната приблизително 800 nm и я излъчва при 830 nm. Чрез устройство за изобразяване биопсирането на сентинелен възел може да се извърши след дермално инжектиране на ИЦЗ (13).

СЛБ с ИЦЗ съчетава използването на флуоресцентен контрастен агент заедно със специализирани камери, предназначени да уловят флуоресценцията, както и видимата светлина, излъчвана от този агент. ИЦЗ е флуоресцентен контрастен агент, специално багрило, което може да абсорбира и след това да излъчва светлина при определени дължини на вълната, която се открива чрез специална сонда или камера. Използването на ИЦЗ е нейонизираща и бърза техника, с възможности за макроскопска визуализация за улесняване на хирургичното насочване (14).

Съществуват редица проучвания сравняващи ефективността на ИЦЗ с технеций 99 m (99 mTc), и синьото багрило. Мета-анализ обхващащ 10 проучвания, сравняващи ефективността на ИЦЗ с двойния метод (Tc 99 и синьо багрило) стига до следните изводи:

- при използване на ИЦЗ по време на СЛБ 8,89 пъти по-вероятно да идентифицира сентинелен възел, отколкото само със синьо багрило, и 4,22 пъти по-вероятно от двойната техника.
- флуоресцентното изобразяване за идентифициране на аксиларен сентинелен възел с ИЦЗ е еквивалентно на изследването с радиоколоид - Tc99 и превъзхожда двойната комбинация (радиоколоид РК + синьо багрило СБ) и СБ самостоятелно (15).

Проспективно изследване сравняващо СЛБ с използване на ИЦЗ и СБ, публикува 100% успеваемост при откриване на СЛВ при използване на ИЦЗ и 93% със СБ. Общият брой на СЛВ, открити от ИЦЗ и СБ, е съответно 243 и 169. Средният брой отстранени СЛВ е $3,5 \pm 1,73$ за ИЦЗ, в сравнение с $2,4 \pm 1,49$ за СБ. Броят на СЛВ отстранени с ИЦЗ флуоресценция, е значително по-висок от този с СБ (16).

При локално приложение на ИЦЗ нежеланите реакции за минимални, при редица проучвания не са настъпили локални кожни промени като алергични реакции или постоянно кожно оцветяване (17).

Оптимален брой лимфни възли при СЛБ

При какъв брой на сентинелните лимфни възли може да се прекрати процедурата без да се засяга точността? Отговор на този въпрос търсят учените от проучване, включващо 1197 пациентки на University of Michigan и Mayo Clinic, преминали през СЛБ. Близко 40% от всички пациентки са имали положителен СЛВ. При 98% пациентите с метастази те са открити в първите 3 сентинелни лимфни възли, докато 100% са идентифицирани в първите 4. Заключение на авторите е че прекратяването на СЛБ при четвъртия възел, може да намали нежеланите реакции без да се намали точността (18). Близки са резултатите на друго проучване, при което са включени 182 изследвани (19).

Сентинелна лимфна биопсия след неoadювантна химиотерапия

Неoadювантната химиотерапия понижава стадия на заболяването при повечето пациенти, като пълен патологичен отговор се постига при 20% до 50% от пациентите (20).

Основното безпокойство по отношение на СЛБ след НАХ е затрудненото идентифициране на сентинелните лимфни възли поради възможна промяна на лимфните пътища в резултат на НАХ. Друго безпокойство е високият ФОР, тъй като предварителната химиотерапия може да покаже различни ефекти върху сентинелни и несентинелни възли,

злокачественото заболяване може да бъде унищожено в сентинелни възли, но да персистира в останалите аксиларнилимфни възли (5).

Kahler-Ribeiro-Fontana и съавтори публикуваха своето 10-годишно проследяване на 222 пациенти с палпируеми аксиларни лимфни възли (cN1/N2), след неоадювантна химиотерапия тези възли са станали непалпируеми (cN0). От всички пациенти 123 са имали отрицателни СЛБ, като са били подложени само на СЛБ. Въпреки неоптималния брой извлечени СЛБ (74% от пациентите са имали ≤ 2 СЛБ отстранени), само двама (1,6%) от 123 пациенти са развили аксиларен рецидив при средно проследяване от 9,2 години (21).

Галимберти и съавтори проучват 147 пациента с положителни възли, като всички преминават през неоадювантна химиотерапия, 48% от пациентите с cN1-2 са имали отрицателни възли при СЛБ и не е наблюдаван аксиларен рецидив по време на средно проследяване от 61 месеца (22).

При проучването SENTINA са изследвани 592 пациентки, с метастази в аксиларни лимфни възли, които след НАХ стават отрицателни. При 80% от пациентките лимфните възли се откриват при СЛБ, при останалите се извършва АЛД. В сравнение с АЛД при СЛБ, фалшиво отрицателният процент за СЛБ е 14,2 процента. Колкото броят на възлите, събрани при СЛБ е по-малък, толкова по-висок е фалшивият отрицателен процент. При биопсирани до два възела, фалшиво отрицателният процент беше приблизително 20% (23).

Проучването Alliance се цели да определи честотата на фалшиво отрицателни резултати при СЛБ при пациенти преминали от клинично положителни аксиларни лимфни възли в отрицателни след неоадювантна химиотерапия. Подобно на проучването SENTINA, проучването ALLIANCE потвърди, че ФОР изглежда намалява, когато се изследва повече от един СЛБ; 31,5% с един, 21% с две и 9,1% с три или повече (24).

Дискусия

Тенденцията през последните десетилетия е СЛБ все повече да се прилага в ежедневната хирургична практика. Все повече литература определя биопсията на сентинелен лимфен възел като безопасна, надеждна и лесно приложима процедура, която осигурява точна оценка на аксиларните лимфни възли при пациенти с рак на гърдата. Този съвременен подход допринася за намаляване на смъртността от рак на гърдата, увеличава качеството на живот чрез по-малка по обем хирургична намеса (5).

СЛБ еволюира през последните десетилетия и доказва своята полезност не само при ранния рак на гърдата. Лесната приложимост и ефикасност при пациенти с клинично положителна аксила, които са имали пълен клиничен отговор след неоадювантна химиотерапия е в етап на натрупване на все повече доказателства (9).

Онкологичната безопасност и ефективност на СЛБ при тези пациенти се проучва активно. Wong и съавтори съобщават за 11,3% рецидив сред 211 жени, които са претърпели само СЛБ по време на средно проследяване от 36 месеца. Процентът на локални рецидиви при 5 годишно проследяване е 5,7% за пациенти с клинично отрицателна аксила и 4,1% за пациенти с пълен отговор към неоадювантна химиотерапия (25).

При клинично отрицателна аксила, само биопсия на сентинелен възел без допълнителна аксиларна дисекция е подходящ, безопасен и ефективен метод на аксиларно лимфно стадиране (8).

Използването на ИЦЗ е ценна техника при извършване на СЛБ, в висока точност, с висок потенциал да замени Тс 99, с предимството на по-ниски разходи и избягване на радиоактивност (26).

Заклучение

СЛБ е приложим, надежден, ефективен метод на аксиларно лимфно стадиране при пациенти с отрицателна аксила. Общата преживяемост, преживяемостта без заболяване и

регионалният контрол са статистически еквивалентни при пациенти с отрицателен сентинелен лимфен възел, които са претърпели СЛБ + АЛД или само СЛБ. Броят на биопсирани лимфни възли до 4 възела, допринася за намаляване на ФОР и увеличаване на достоверността на резултатите. СЛБ при пациенти с положителна аксила с пълно клинично повлияване след НАХ е в етап на натрупване на доказателства, като по-големият брой биопсирани лимфни възли е пряко свързан с ФОР. Резултатите при прилагането на ИЦЗ са с обещаваща прогноза за все повече утвърждаване в хирургичната практика.

Референции

- (1) National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Cancer stat facts: female breast cancer. [Accessed August 12th, 2017]
- (2) Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45:2917–2924
- (3) Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106:4–16
- (4) Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*. 1998;186(3):275–83.
- (5) Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251(4):595–600
- (6) Zahoor S, Haji A, Battoo A, Qurieshi M, Mir W, Shah M. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Clinical Review and Update. *J Breast Cancer*. 2017 Sep;20(3):217–227. doi: 10.4048/jbc.2017.20.3.217. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28970846; PMCID: PMC5620435.)
- (7) Moncayo VM, Aarsvold JN, Alazraki NP. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes. *J Nucl Med* 2015;56:901–7.
- (8) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:927–933
- (9) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–33. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2. PMID: 20863759; PMCID: PMC3041644.
- (10) Chatterjee A, Serniak N, Czerniecki BJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a work in progress. *Cancer J*. 2015 Jan-Feb;21(1):7–10. doi: 10.1097/PPO.0000000000000090. PMID: 25611773; PMCID: PMC4304410.
- (11) Bhakta PS, Farnand AW, Osipova MA, Connolly MM. Use of indocyanine green in detection of breast axillary sentinel lymph nodes. *Ann Breast Surg* 2020;4:9.
- (12) S. L. Stratmann, T. M. McCarty, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am. J. Surg*. 1999;178(6):454–57.
- (13) Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012;2012:940585
- (14) Joseph Lin, Li-Sheng Lin, Dar-Ren Chen, Kuo-Juei Lin, Yu-Fen Wang, Yu-Jun Chang, Indocyanine green fluorescence method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer, *Asian Journal of Surgery*, Volume 43, Issue 12, 2020, Pages 1149–1153, ISSN 1015-9584
- (15) Zheng Y, Yang H, Wang H, Kang K, Zhang W, Ma G, et al. Fluorescence-guided surgery in cancer treatment: current status and future perspectives. *Ann Transl Med*. 2019;7 Suppl 1:S6

- (15) Kedrzycki, M.S., Leiloglou, M., Ashrafian, H. et al. Meta-analysis Comparing Fluorescence Imaging with Radioisotope and Blue Dye-Guided Sentinel Node Identification for Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* 28, 3738–3748 (2021).
- (16) Wang Z, Cui Y, Zheng M, Ge H, Huang Y, Peng J, Xie H, Wang S. Comparison of indocyanine green fluorescence and methylene blue dye in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Gland Surg.* 2020 Oct;9(5):1495-1501. doi: 10.21037/gs-20-671. PMID: 33224824; PMCID: PMC7667080.
- (17) Grischke EM, Röhm C, Hahn M, Helms G, Brucker S, Wallwiener D. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Sep;75(9):935-940. doi: 10.1055/s-0035-1557905. PMID: 26500370; PMCID: PMC4596694.
- (18) Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, Diehl KA, Cimmino VM, Chang AE, Newman LA, Sabel MS. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: how many nodes are enough? *J Surg Oncol.* 2007 Dec 1;96(7):554-9. doi: 10.1002/jso.20878. PMID: 17685432.
- (19) Pang, S., Yong, W., Wong, C. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: how many nodes to stop at? Experience at a tertiary centre in Singapore. *Breast Cancer Res* 11 (Suppl 1), P22 (2009).
- (20) Zarebczan Dull B, Neuman HB. Management of the axilla. *Surg Clin North Am.* 2013;93:429–444
- (21) S. Kahler-Ribeiro-Fontana, E. Pagan, F. Magnoni et al., “Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 4, pp. 804–812, 2021.
- (22) V. Galimberti, S. Ribeiro Fontana, P. Maisonneuve et al., “Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 42, no. 3, pp. 361–368, 2016.
- (23) Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609–18.
- (24) Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455–61.
- (25) S. M. Wong, M. Basik, L. Florianova et al., “Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 28, no. 5, pp. 2621–2629, 2021.
- (26) Thomas Papatthemelis, Evi Jablonski, Anton Scharl, Tanja Hauzenberger, Michael Gerken, Monika Klinkhammer-Schalke, Matthias Hipp, Sophia Scharl, "Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients by Means of Indocyanine Green Using the Karl Storz VITOM® Fluorescence Camera", *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 6251468, 8 pages, 2018.