STRAŽARSKI LIMFNI NODUSI *prošlost, sadašnjost, budućnost*

Radan Džodić¹, Ivan Marković¹

¹ Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Istorijski pregled

„Kurativna hirurgija epitelnih malignih tumora podrazumeva hirurgiju organa ishodišta i hirurgiju regionalnih limfnih nodusa”
(W.S.Halsted, Ann Surg, 1894)

Ovaj postulat bio je osnov mehaničke hipoteze o širenju raka.

Disekcija regionalnih limfnih nodusa kod epitelnih malignih tumora dugo je prihvatana kao sastavni deo hirurškog lečenja u cilju postizanja dobre lokoregionalne kontrole bolesti. Disekcije su imale dvostruki značaj:

- Dijagnostički, u stažiranju bolesti, jer zahvaćenost limfnih nodusa metastazama predstavlja najznačajniji prognostički parametar.
- Terapijski značaj, jer se uklanjanjem metastatskih limfnih nodusa smanjuje rizik od „metastaziranja iz metastaza”.

Hipoteza „kaskade”, prema kojoj je rani, minimalni rak još uvek lokalna bolest i da u samom početku limfni nodusi nisu obavezno zahvaćeni metastazama, navela je neke autore na razmišljanje o mogućnosti pronalaženja manje mutilantnih metoda dijagnostike klinički nezahvaćenih limfnih nodusa.

Stražarski limfni nodus predstavlja prvi limfni nodus u pripadajućem limfnom drenažnom području koji prima aferentnu limfnu drenažu iz malignog tumora. Gould i saradnici, iz Washington Hospital Centra, su 1960. godine, prvi upotreбили termin „stražarski limfni nodus” (engl. *sentinel lymph node*, SLN) radeći biopsije najbližeg limfnog nodusa u sklopu parotidektomije zbog karcinoma parotidne plućne žlezde [1].

Koncept SLN i njegov prediktivni značaj u stažiranju regionalne proširenosti malignog tumora najčešće se vezuje za Ramona Cabanasa, južnoafričkog hirurga, i njegov pionirski rad (1977) o limfatičkoj drenaži ubrizgavanjem vitalne boje kod 100 bolesnika sa karcinomom penisa. Cabanas je definisao stražarski limfni nodus ili noduse kao prve koji „primaju” ćelije kancera iz primarnog tumora i da bi njihovo uklanjanje minimalnom hirurškom biopsijom i patohistološki pregled odredili njihov status, i pomogli u odluci za kom-

pletnu limfadenektomiju te drenažne regije [2].

Iako je Cabanas prvi prikazao korisnost ovog koncepta, mnogi autori su u poslednjih 100 godina prepoznali i dokumentovali koncept stražarskih limfnih nodusa.

Braithwaite i saradnici su još 1915. godine u Engleskoj prepoznali „stražarske žlezde” (*sentinel glands*) koje su predstavljale inicijalnu limfnu drenažu pojedinih lokalizacija u abdominalnoj duplji [3].

Posle ovog fundamentalnog zapažanja, drenaža u specifične grupe limfnih nodusa prikazana je za tumore želuca [4], pluća [5], testisa [6, 7], dojke [8] i digestivnog trakta [9, 10]. Morton (1992) je svojom studijom otvorio vrata selektivnim disekcijama regionalnih limfatika kod intermedijarnog melanoma kože aplikujući isosulphan plavo oko melanoma ili u ožiljak od ekscizije, ukoliko su SLN zahvaćeni metastazama, dok su elektivne („iz principa”) disekcije odbačene u većini centara [11].

Tehniku mapiranja upotrebom radiokoloida obeleženog tehnecijumom (Tc99m) predstavili su James Alex i David Krag sa Univerziteta Vermont Medical Center, i prvi su ovu tehniku koristili kod melanoma kože, karcinoma dojke i tumora glave i vrata. Sledile su brojne kliničke studije koje su analizirale korisnost ove metode [12].

Ranih devedesetih godina prošlog veka, Guliano i drugi autori, započeli su prospektivne studije primene metode mapiranja SLN kod karcinoma dojke, koristeći najpre vitalnu boju, a nešto kasnije i radioaktivni koloid, odnosno kombinaciju radiokoloida i vitalne boje - tehnika dvojnog kontrasta [13-15]. Kelemen je, 1998. godine, objavio prve rezultate mapiranja i biopsije SLN kod 17 bolesnika sa karcinomom štitaste žlezde [16].

Metodologija mapiranja SLN

Postoje različite metode i tehnike mapiranja stražarskih limfnih nodusa. Na početku je korišćena samo vitalna boja, peri- ili intratumorskom aplikacijom. Koriste se metilen plavo, patent plavo V, isosulfan plavo i druge, u dozama od 0,1 do 0,8 ml po injekciji.

Obeležavanje stražarskih limfnih nodusa radiofarmakom omogućila su i prethodna iskustva limfoscintigrafija još od samih početaka upotrebe gama kamere

(1958) u vizuelizaciji limfnih puteva i nodusa (**slika 1**) [17].

Ručna gama kamera omogućila je intraoperativnu detekciju radioaktivnih, „vrućih“, odnosno stražarskih limfnih nodusa (**slika 2**).

Slika 1. Preoperativna limfoscintigrafija (strelicama obeleženi radioaktivni, „vrući“ SLN u aksili).

Slika 2. Ručna gama kamera za intraoperativnu detekciju „vrućih“ SLN.

Idealni radiokoloid mora biti sastavljen od čestica dovoljno malih da bi mogao da prolazi kroz limfatike, a dovoljno velikih da se zadrže u limfnom nodusu. Do sada najviše korišćeni agensi imaju su u svojoj osnovi Tc 99m sa poluživotom od 6 sati, što omogućava brz prodor u limfatike posle aplikacije. Optimalne doze radioaktivnosti kreću se od 22 do 37MBq po injekciji [14, 18, 19].

Novije studije su pokazale da se najbolji rezultati u mapiranju SLN postižu kombinacijom vitalne boje (**slika 3**) i limfoscintigrafije.

Slika 3. Prebojen SLN u aksili.

SLN: ciljevi metode

Koncept mapiranja i detekcije stražarskih limfnih nodusa ima za cilj:

- Precizno patohistološko stažiranje klinički nezahvaćenih limfnih nodusa (N0);
- Pravovremenu selektivnu disekciju kod patohistološki potvrđenih metastaza (pN1);
- Smanjiti stopu hirurških komplikacija kod ekstenzivnih elektivnih disekcija;
- Izbegavanje potencijalno zakasnelih odloženih disekcija;
- Detekcija SLN koji nisu dostupni standardnim operacijama;
- Detekcija mikrometastaza i optimizacija terapije.

Ostvarenju ovih ciljeva prethodi konsenzus oko izbora markera i mesta aplikacije kojima se postiže najveća pouzadnost metode prikazana stopom detekcije (*identification rate*) i lažno negativnih patohistoloških nalaza (*false negatives*).

Stopa detekcije lažno negativnih rezultata, kao i ukupna pozdanost metode isključivo zavise od kontinuiranog i dugotrajnog treninga celog tima – hirurga, specijaliste nuklearne medicine i patologa. Neophodno je da svaki tim uradi sopstvenu validacionu studiju. Stopa detekcije od 90-95% i lažno negativnih nalaza od 5-10% smatraju se prihvatljivim [20-23].

SLN vs. limfonodalna disekcija

Dalji pravci u istraživanjima bili su usmereni na prospektivno praćenje bolesnika sa karcinomom dojke i melanomom kože i traženjem odgovora na pitanje: može li biopsija stražarskih limfnih nodusa da zameni disekciju u stažiranju, regionalnoj kontroli bolesti i boljem preživljavanju?

Nekoliko velikih kliničkih studija je dugogodišnjim praćenjem bolesnika nedvosmisleno pokazalo da je koncept SLN kod ranog karcinoma dojke i intermedijarnog melanoma kože prihvatljiva alternativa disekcijama jer je efikasna, bezbedna, pozdana i manje mutilantna kod pacijenata sa patohistološki nezahvaćenim SLN. Štaviše, detekcija mikrometastaza, koje su standardnim patohistološkim pregledom disektata često bile neprepoznate, omogućilo je rano i precizno stažiranje bolesti i pravovremenu selektivnu disekciju kod pacijenata sa klinički nezahvaćenim limfnim nodusima (cN0), pa time poboljšanu regionalnu kontrolu bolesti i preživljavanje [24-28].

Ovakvi rezultati omogućili su validaciju koncepta SLN kod ranog karcinoma dojke i melanoma kože i prihvatanje metode kao standardne procedure u sedmom izdanju Međunarodne TNM klasifikacije malignih tumora [29, 30].

SLN: pravci razvoja

Imajući u vidu uspešnost i pouzdanost koncepta SLN kod karcinoma dojke i melanoma kože, mnogi autori testiraju primenu metode i kod drugih epitelnih malignih tumora – karcinoma.

Dobar primer je primena koncepta SLN kod dobro diferentovanih tireoidnih karcinoma. Od pionirskog rada Kelemena i saradnika (1998), nekoliko desetina autora ispitalo je mogućnost i pouzadnost metode, pre svega kod papilarnog tireoidnog karcinoma (PTK). Visoka učestalost limfonodalnih mikrometastaza (i do 80%), uz relativno indolentan prirodni tok bolesti, nedostatak konsenzusa oko značaja i indikacija za profilaktičke centralne i lateralne disekcije vrata, navelo je neke autore da primene koncept SLN.

Do 2012. godine objavljene su tri metaanalize koje su sumirale rezultate relevantnih studija u upotrebi različitih markera, uticaj prediktivnih faktora i pouzdanost metoda detekcije SLN kod tireoidnih karcinoma.

Rezultati metaanaliza, kao i nekoliko studija objavljenih posle 2011. godine pokazali su da stopa detekcije i pouzdanosti metode raste pre svega sa brojem učinjenih procedura i krivom učenja, kako hirurga, tako i patologa, radiologa i specijalista nuklearne medicine. Stopa detek-

cije i ukupna pouzdanost metoda u većini studija nisu se značajno razlikovale u odnosu na izbor markera i tehnike detekcije, uz ogradu da ti podaci često nisu bili dostupni za statističku analizu i da je bio relativno mali broj pacijenata i procedura [31-33].

Rezultati naše prve studije u Srbiji (2006) uključeni su u sve tri metaanalize i hronološki se nalaze u prvih 10 studija SLN kod tireoidnih karcinoma. Takođe, do 2011. godine, naš koncept SLN biopsije u lateralnoj regiji vrata bio je jedini do tada objavljen u relevantnoj literaturi [34].

Metoda SLN biopsije je bezbedna i izvodljiva, sa visokom pouzdanošću u predviđanju okultnih limfonodalnih metastaza u diferentovanom tireoidnom karcinomu. Senzitivnost metode je u značajnom porastu, dok se komplementarne imunohistoheмиjske i molekularne tehnike razvijaju. SLN za tireoidni karcinom može pokazati praktičnu korist u preciznom stažiranju limfonodalnog statusa, detekciji limfonodalnih metastaza van centralne regije vrata, selekciji pacijenata kod kojih će se uraditi adekvatna i pravovremena disekcija vrata i optimizovati primenu ablativne terapije koristeći J-131.

Kontrolisane prospektivne kliničke studije na većem broju pacijenata i u dužem vremenskom praćenju odrediće klinički značaj okultnih limfonodalnih metastaza i njihovu ranu detekciju metodom SLN kod pacijenata sa epitelnim malignim tumorima.

Literatura

1. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH: Observations on a „Sentinel Node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.
2. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
3. Braithwaite LR: The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg* 7:7-26, 1923.
4. Weinberg J, Greaney EM: Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 90:561-567, 1950.
5. Weinberg JA: Identification of regional lymph nodes in the treatment of bronchiogenic carcinoma. *Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics: A preliminary report.* *J Urol* 89:106-110, 1963.
6. Busch FM, Sayegh ES, Chenault OW: Some uses of lymphangiography in the management of testicular tumors. *J Urol* 490-493, 1964.
7. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna, et al: Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 123:10-14, 1966.
8. Halsell JT, Smith JR, Bentlage CR, et al: Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and

- radiography. *Ann Surg* 162:221-226, 1965.
9. Drinkwater DC Jr, Whittnigh C, Bethune DC, et al: Endoscopic gastrointestinal lymphoscintigraphy. *Curr Surg*, pp 67-71, January-February 1981.
 10. Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M, et al: Progress in the assessment of lymphatic spread in rectal cancer: Rectal endoscopic lymphoscintigraphy. *Dis Colon Rectum* 33:398-401, 1990
 11. Morton DL, Wen D-R, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
 12. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB (2001b). History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 3:109-12.
 13. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther GM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer using a gamma probe. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
 14. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-40.
 15. O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbini AM, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer; initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-7.
 16. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133(3): 288-92.
 17. Sage H, Gozun BV: Lymphatic scintigrams: A method for studying the functional pattern of lymphatics and lymph nodes. *Cancer* 11:200-203, 1958.
 18. Alex JC, Krag DN: Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 2:137-143, 1993.
 19. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al: Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 2:303-308, 1993.
 20. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer - a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998, 339:941-946.
 21. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, de Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:368-373.
 22. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997, 15:2345-2350.
 23. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993, 2:335-340.
 24. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC,
 25. Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7703-20. Epub 2005 Sep 12.
 26. White RL Jr, Wilke LG. Update on the NSABP and ACOSOG breast cancer sentinel node trials. *Am Surg*. 2004 May;70(5):420-4.
 27. Veronesi, U. et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553
 28. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004 May-Jun;54(3):131-49; quiz 182-4.
 29. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
 30. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C eds. (2010) UICC: TNM classification of malignant tumors, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell.
 31. Balasubramanian S., Harrison B. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg*. 2011; 98:334-344.
 32. Rajmakers P.G.H.M., Paul M.A., Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: A meta-analysis. *World J Surg*. 2008; 32:1961-1967.
 33. Kaczka K., Celnik A., Luks B., Jasion J., Pomorski L. Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies - a meta-analysis. *Endocrinol Pol*. 2012;63(3):222-31.
 34. Dzodic R., Markovic I., Inic M., Jokic N., Djuricic I., Zegarac M., Pupic G., Milovanovic Z., Jovic V., Jovanovic N. Sentinel Lymph Node Biopsy May be Used to Support Decision to Perform Modified Radical Neck Dissection in Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. 2006; 30: 841-846