

## EVALUAREA LIMFOGANGLIONULUI SANTINELĂ ÎN CANCERUL MAMAR

Victor-Gabriel Rugină<sup>1,2</sup>, Dan Mihalcea<sup>2</sup>

1. Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași

2. Clinica a IV-a Obstetrică-Ginecologie,  
Spitalul Obstetrică Ginecologie Cuza Vodă Iași

**SENTINEL-LYMPH NODE ASSESSMENT IN BREAST CANCER (ABSTRACT):** *Introduction:* Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is an accurate and less invasive technique to assess the lymph node status when compared with axillaries lymph node dissection. *Methods:* The study was performed between 2000 – 2010 on 54 patients with palpable T1Nx or T2Nx invasive breast cancer, all with negative clinical axillaries physical examination diagnosed and treated in the 4<sup>th</sup> Obstetrics and Gynecology Clinic. Only isosulphan blue (Lymphazurin) was used and all patients underwent axillary lymph node dissection (ALND) after SLNB. *Results:* The histopathological assessment of the sentinel lymph node was performed in 46 cases (89.13%). The presence of micrometastases was identified in 12 patients (26.08%), the ratio of false negative results being 18% (IC 95%: 8-33%). The sensitivity of the method was 82% (IC 95%: 67-92%). *Conclusion:* The assessment of the sentinel lymph node decreases the ratio of axillary dissection in patients with stage I and II breast tumors for which conservative surgery is as effective as mastectomy and preferable because it is less mutilated.

KEYWORDS: SENTINEL LYMPH NODE, BREAST CANCER

Correspondență: Dr. Victor-Gabriel Rugină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași, Clinica IV Obstetrică-Ginecologie, Obstetrică Ginecologie Cuza Vodă Iași, e-mail: dr.victorrugina@gmail.com\*.

### INTRODUCERE

Statusul histologic al limfoganglionilor axilari reprezintă factorul de prognostic major al supraviețuirii pacientelor diagnosticate cu cancer mamar, diagnosticarea corectă a invaziei tumorale fiind esențială în vederea stabilirii indicațiilor, etapizării și prognosticului strategiilor terapeutice [1]. Actualmente, disecția axilară, metoda standard de identificare a invaziei limfoganglionare se realizează sub anestezie generală și poate fi invalidantă într-un număr mic, dar semnificativ, de cazuri, cu o rată maximă a complicațiilor imediate de 20%, iar a complicațiilor cronice, de tipul limfedemului brațului, de 20-30% [2,3].

Biopsia limfoganglionului santinelă s-a impus în ultimii ani drept o alternativă la disecția axilară la pacientele cu cancer mamar invaziv. Conceptul de limfoganglion santinelă se bazează pe teoria diseminării limfatice a cancerului mamar, statusul primei stații limfatice având valoare prognostică în progresia metastatică.

Termenul de limfoganglion santinelă a fost introdus în 1977 de Ramón Cabañas care a demonstrat că analiza limfoganglionilor poate fi utilizată pentru decelarea primei stații limfoganglionare invadate metastatic în cancerul penian [4].

---

\* received date: 21.05.2011

accepted date: 22.07.2011

În 1992, Morton a demonstrat valabilitatea acestei tehnici în cazul melanoamelor cutanate [5]. Actualmente, mai multe grupuri de studiu au extins această metodă în vederea identificării pacientelor cu cancer mamar operabil.

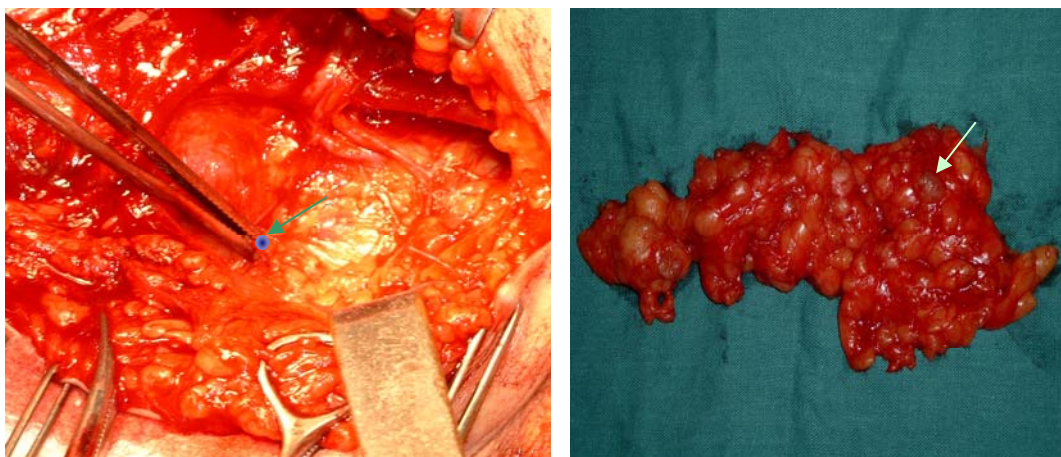
Primul studiu histologic al limfoganglionilor santinelă în cancer mamar, publicat în 1993, s-a bazat pe utilizarea limfoscintigrafiei izotopice pentru localizare [6]. În 1994, albastrul de izosulfan a fost propus drept alternativă la metoda scintigrafică [7]. Sunt propuse variante și tehnici combinate, precum injectarea intradermică a colorantului în plexul subareolar, injectarea subdermică sau injectarea subareolară a radioizotopului asociată cu injectarea peritumorală a albastrului de izosulfan [8].

Conform studiilor raportate în fluxul principal de publicații, axate asupra evaluării limfoganglionului santinelă, limfoscintigrafia permite identificarea în 92% din cazuri, cu o rată a rezultatelor fals negative de 6%, iar injectarea de albastru de izosulfan decelează limfoganglionul santinelă în 77% din cazuri, cu rată a rezultatelor fals negative de 4% [9,10].

În contextul datelor existente în literatura de specialitate, studiul nostru a vizat evaluarea valorii diagnostice a examenului histologic al limfoganglionului santinelă.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a inclus 54 de paciente diagnosticate cu cancer mamar în stadiile clinice T1Nx și T2Nx, în Clinica a IV-a, Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie Cuza Vodă Iași, în perioada 2000-2010. Protocolul studiului a fost realizat respectând principiile de etică a cercetării medicale, în baza consimțământului informat al pacientelor. Metoda a fost aplicată la cazurile care au prezentat tumori cu dimensiuni de maxim 5 cm (Fig. 1). Au fost excluse pacientele cu cancer local avansat sau tumori multifocale.



**Fig. 1** Disecție axilară, identificarea limfoganglionului santinelă (neoplasm mamar, stadiul I)

Identificarea limfoganglionului santinelă s-a realizat prin injectarea a 5 cmc de albastru de izosulfan 1% (Lymphazurin) la nivelul tumorii, urmată de disecția acestuia prin intermediul unei incizii de aproximativ 4 cm efectuată la nivelul axilei, astfel încât să poată fi extinsă în cazul evidării limfoganglionare.

Evaluarea histologică a limfoganglionilor santinelă excizați s-a realizat prin examen extemporaneu, realizat intraoperator, urmat de examen standard la parafină.

Datele obținute au fost prelucrate statistic cu programul SPSS 8.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Diferențele dintre valorile medii ale parametrilor investigați au fost analizate prin intermediul testelor t student și ANOVA, iar asocierile dintre diferiți factori, au fost interpretate cu ajutorul testelor de corelație și regresie. Metoda a fost evaluată în termeni de sensibilitate, specificitate, rata rezultatelor fals pozitive și fals negative.

## REZULTATE

Din totalul celor 54 de paciente incluse inițial în studiu, două cazuri au prezentat tumori nepalpabile, iar un caz a fost diagnosticat drept carcinom ductal *in situ*, motive pentru care au fost excluse din lot. În 5 cazuri nu s-a reușit identificarea limfoganglionului santinelă. Evaluarea histopatologică a limfoganglionilor santinelă a fost realizată în 46 de cazuri, ale căror caracteristici sunt sintetizate în Tabel 1.

**Tabel 1**  
Caracteristicile clinice și patologice ale pacientelor evaluabile

Parametru	Valoare
<b>Vârsta (medie și valori extreme)</b>	<b>59 ani (30-89 ani)</b>
<b>Stadiul tumoral</b>	
<i>T1</i>	27 cazuri (58,7%)
<i>T2</i>	19 cazuri (41,3%)
<b>Localizare</b>	
<i>Cadranele externe</i>	24 cazuri (52,17%)
<i>Cadranele interne</i>	10 cazuri (21,74%)
<i>Unirea cadranelor superioare</i>	7 cazuri (15,22%)
<i>Unirea cadranelor inferioare</i>	3 cazuri (6,52%)
<i>Retroareolar</i>	2 (4,34%)
<b>Diagnostic histopatologic</b>	
<i>Carcinom ductal invaziv</i>	38 cazuri (82,6%)
<i>Carcinom lobular invaziv</i>	4 cazuri (8,69%)
<i>Altele</i>	4 cazuri (8,69%)
<b>Diagnosticul histopatologic al limfoganglionului santinelă</b>	
<i>Absența invaziei metastatice</i>	34 cazuri (73,91%)
<i>Prezența invaziei metastatice</i>	12 cazuri (26,08%)
<b>Statusul axilar</b>	
<i>Axilă cu limfoganglioni negativi</i>	31 cazuri (67,39%)
<i>Axilă cu limfoganglioni invadați metastatic</i>	15 cazuri (32,61%)

Vârsta medie a celor 46 de paciente la care s-a reușit identificarea limfoganglionului santinelă a fost de 59 de ani (valori maxime de 30 și 89 de ani), iar dimensiunea medie a tumorii mamare a fost de 20 mm (3 – 50 mm).

Tumora a fost localizată în cadranele externe la 24 de paciente, în cadranele interne în 10 cazuri, la unirea cadranelor superioare în 7 cazuri și la unirea cadranelor inferioare la 3 paciente. În 2 cazuri tumora a fost identificată retroareolar.

Tipul histologic mai frecvent întâlnit a fost carcinomul ductal invaziv (82,6%).

Limfoganglionul santinelă a fost invadat metastatic la 12 paciente (26,08%), cu o rată a rezultatelor fals negative de 18% (IC 95%: 8-33%).

Sensibilitatea metodei a fost de 82% (IC 95%: 67-92%).

Rezultatele tehnicii de identificare a limfoganglionului santinelă sunt redată în Tabel 2. În ceea ce privește toxicitatea metodei, o singură pacientă a prezentat o reacție cutanată alergică atribuabilă injectării de albastru de izosulfan.

**Tabel 2**  
Rezultatele identificării limfoganglionului santinelă

<i>Rata de identificare</i>	<i>41 cazuri (89,13%)</i>
<i>Cazuri evaluabile</i>	<b>46</b>
<i>Rezultate adevărat pozitive (AP)</i>	12 cazuri (26,08%)
<i>Rezultate fals negative (FN)</i>	2 cazuri (4,35%)
<i>Rezultate adevărat negative (AN)</i>	32 cazuri (69,57%)
<i>Rata rezultatelor fals negative (FN/AP+FN)</i>	18%
<i>Sensibilitate (AP/AP+FN)</i>	82%
<i>Valoarea predictivă pozitivă (AP/AP+FP)</i>	100%
<i>Valoarea predictivă negativă (AN/AN+FN)</i>	93,93%

## DISCUȚII

Limfoganglionii santinelă sunt definiți ca limfoganglioni cu drenaj limfatic direct al tumorii primare. Identificarea și evaluarea lor permite decelarea situsurilor de metastazare regională la nivelul căror pot fi prezente metastaze oculte. Statusul limfoganglionului santinelă certifică statusul limfoganglionilor axilari, acest procedeu reprezentând o alternativă pentru disecția axilară, scutind pacientele de morbiditatea asociată acesteia [11].

Selecția adecvată a cazurilor reprezintă un pas important în diagnostic.

Detectarea limfoganglionului santinelă utilizează în general colorant albastru vital (izosulfan, Lymphazurin 1%), 5 ml, care se injectează peritumoral sau la nivelul „patului” tumoral. Există diferite opinii privind căroră cantitatea necesară de colorant pentru a obține rezultate pertinente este diferită, variind de la 2 ml până la 3-5 ml. Volumul de colorant pare a fi dependent de distanța tumoră-axilă și de mărimea tumorii. La pacientele cu sâni voluminoși pot fi necesare cantități mai mari de colorant [12,13]. În cazul tumorilor situate în cadranele interne, limfoscintigrafia preoperatorie pune în evidență drenajul limfatic. La aproximativ 5 minute de la injectare se practică incizia axilară și se urmărește traiectul limfatic impregnat în albastru. Se pot identifica mai mulți limfoganglioni sau nici unul (tumori în cadranele interne ce drenează în lanțul mamar intern). Studii realizate în cazul colorării sau radioactivității mai multor limfoganglioni demonstrează că, în vederea unui examen histologic pertinent, trebuie extirpați și analizați toți acești limfoganglioni, pacientele care prezintă invazia mai multor limfoganglioni santinelă având risc crescut de metastazare la nivelul altor limfoganglioni axilari [14-16].

Metoda este destul de fiabilă, dar necesită timp și experiență adecvată. Avantajele metodei sunt determinate de evitarea radioactivității, simplitate și cost scăzut.

În evaluarea histopatologică, cele mai recente probleme legate de limfoganglionul santinelă privesc micrometastazele (0,2-2,0 mm) și submicrometastazele (<0,2 mm) la acest nivel, decelabile prin examen histopatologic, completat de examen imunohistochimic.

Implicațiile clinice ale acestor micrometastaze sunt necunoscute. *Există posibilitatea ca mai mulți limfoganglioni să fie invadați? Este utilă disecția axilară în cazurile cu micrometastaze în limfoganglionul santinelă?*

Studiul imunohistochimic, practicat chiar intraoperator, în cadrul examenului extemporaneu, completează și crește acuratețea diagnosticului [17-20], prin posibilitatea identificării micrometastazelor și a limfangitei carcinomatoasă (emboliile tumorale în vasele aferente, din sinusul subcapsular). Există totuși un dezavantaj important, demn de a fi luat în considerație, și acesta este timpul. Această tehnică implică o perioadă de prelucrare (congelare, secționare la criostat și tehnica imunohistochimică propriu-zisă) prelungită, care poate ajunge până la 40 de minute, timp care trebuie inclus în durata totală a intervenției chirurgicale.

Stadializarea pTNM codifică micrometastazele limfoganglionare, dar nu și submicrometastazele și prezența de celule tumorale izolate, care nu sunt considerate metastaze. În acest context, semnificația micrometastazelor în limfoganglionul santinelă este încă un subiect în dezbatere. S-a pus întrebarea dacă micrometastazele detectate doar imunohistochimic în limfoganglionul santinelă sunt cu adevărat markeri ai potențialului metastatic al tumorii sau sunt artefacte cu efect pasiv, induse de instrumentarea preoperatorie (puncționarea tumorii, injectarea colorantului pentru identificarea limfoganglionului santinelă) a situsului tumoral [20].

Un studiu realizat pe un număr reprezentativ de paciente cu cancer mamar [21], urmărind histopatologia limfoganglionului santinelă (negativ, pozitiv pe secțiuni colorate standard HE sau pozitivi doar prin imunohistochimie), a arătat că prezența micrometastazelor detectate doar imunohistochimic se corelează mai frecvent cu practicarea metodelor invazive de diagnostic (biopsie aspirativă, biopsie chirurgicală). Agregate de celule tumorale în sinusul subcapsular al limfoganglionilor axilari au fost descrise și etichetate ca fiind rezultatul „transportului mecanic” după biopsii [21]. Cheia diagnosticului în astfel de situații este asocierea acestor celule cu hematii alterate și cu siderofage.

Deși sunt încă numeroase controverse în legătură cu semnificația micrometastazelor, există studii care susțin ipoteza că prezența ocultă a bolii metastatice limfoganglionare are efecte semnificative în ceea ce privește riscul recurențelor locale și supraviețuirea generală a pacientelor cu cancer mamar [9,14,16,17].

În ceea ce privește corectitudinea și certitudinea evaluării micrometastazelor în limfoganglionul santinelă, opinia unitară este că un rezultat fals negativ este critic în comportamentul biologic al bolii [22]. Mai mult, prezența micrometastazelor în limfoganglionul santinelă poate influența semnificativ prognosticul în cazul subevaluării statusului limfoganglionar, prin creșterea riscului recurențelor și scăderea supraviețuirii generale [23,24]. Absența invaziei în limfoganglionul santinelă este un argument pentru renunțarea la disecția axilară. Constatarea invaziei la nivelul limfoganglionului santinelă indică practicarea disecției axilare. În 25% din cazuri limfoganglionul santinelă se poate afla la nivelul II, iar în 2% la nivelul III [12].

Foarte rar, limfoganglionul santinelă este prezent în alte teritorii decât axila, spre exemplu în limfoganglionii mamari interni. Biopsia limfoganglionilor mamari interni și a celor axilari realizează o stadializare relativ corectă a pacientelor deoarece pozitivarea limfoganglionului santinelă axilar determină efectuarea disecției axilare, iar cea a limfoganglionului santinelă mamar intern, iradierea lanțului mamar intern.

Supraviețuirea este mai scăzută în cazurile cu invadare a limfoganglionilor axilari și mamari interni.

## CONCLUZII

Introducerea în practică a evaluării limfoganglionului santinelă a determinat scăderea frecvenței disecției axilare în cazul pacientelor cu tumori în stadiile I și II, pentru care chirurgia conservatoare este la fel de eficientă ca mastectomia, fiind preferabilă deoarece este mai puțin mutilantă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Pricop M. *Chirurgie ginecologică. Puncte de vedere*. Institutul European, 2006.
2. Ivens D, Hoe A L, Podd TJ et al. Assessment of morbidity from complete axillary nodes dissection. *Br J Cancer* 1992; 66(1): 136-138.
3. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(5): 292-307.
4. Cabañas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39(2): 456-466.
5. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392-399.
6. 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(6): 335-339.
7. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220(3): 391-401.
8. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276(22): 1818-1822.
9. Boolbol SK, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy: an American perspective. *Breast* 2001; 10(4): 287-290.
10. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997; 349(9066): 1668-1669.
11. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary node dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349(9069): 1864-1867.
12. Treseler PA, Tauchi PS. Pathologic analysis of the sentinel node. *Surg Clin N Am* 2000; 80(6): 1695-1719.
13. Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA et al. Halsted revisited: Internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001; 234(1): 79-84.
14. Chua B, Ung O, Taylor et al. Treatment implications of a positive sentinel node biopsy for patient with early stage breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(7): 1769-1774.
15. Gemigani ML, Borgen PI. Is there a role for selective axillary dissections in breast cancer? *World J Surg* 2001; 25(6): 809-818.
16. Wong SL, Edwards MS, Chao C et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of number of sentinel lymph nodes removed on false negative rate. *J Am Coll Surg* 2001; 192(6): 684-691.
17. Cody HS 3<sup>rd</sup>, Borgen PI. State-of-the-art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique, and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Surg Oncol* 1999; 8(2): 85-91.
18. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2345-2350.
19. Nahrig J, Richter T, Kowolik J et al. Comparison of different histopathological methods for the examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Anticancer* 2000; 20(3B): 2209-2212.
20. Moore KH, Thaler HT, Tan LK et al. Immunohistochemically detected tumor cells in the sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma. Biologic metastasis or procedural artifact? *Cancer* 2004; 100(5): 929-934.
21. 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(2): 259-265.
22. Cox CE, Yeatman T, Salud CJ, Bass SS. Significance of sentinel node micrometastasis. *Cancer Control* 1999; 6(6): 601-605.
23. Fisher B. Lumpectomy versus quadrantectomy for breast conservation: a critical appraisal. *Eur J Canc* 1995; 31A(10): 1567-1569.