

# Kontroverze kod operacija na limfnom sustavu u bolesnica s karcinomom dojke

---

**Bradić, Antonio**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:287826>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonio Bradić**

**Kontroverze kod operacija na limfnom sustavu u bolesnica s  
karcinomom dojke**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju KB Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Rade Žica i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

IMLN – internal mammary lymph node chain

SLNM – sentinel lymph node mapping

SLNB – sentinel lymph node biopsy

SLN- sentinel lymph node

ALND – axillary lymph node dissection

LS – lymphoscintigraphy

FNR – false negative rates

DCIS – ductal carcinoma in situ

NACT- neoadjuvant chemotherapy

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. Sažetak  |    |
| 2. Summary  |    |
| 3. Uvod .....   | 1  |
| 3.1 Anatomija i fiziologija limfnog sustava .....         | 1  |
| 3.1.1 Limfni sustav dojke.....                            | 2  |
| 3.1.2 Anatomija aksile.....                               | 3  |
| 3.1.3 Unutarnji mamarni lanac limfnih čvorova .....       | 4  |
| 4. Sentinel limfni čvor.....                              | 5  |
| 4.1 Biopsija sentinel čvora .....                         | 5  |
| 4.2 Dijagnostika sentinel limfnog čvora.....              | 8  |
| 4.2.1 Radiofarmaci .....                                  | 9  |
| 4.2.2 Administracija agensa za limfno mapiranje .....     | 10 |
| 4.3 Dvojbe vezane uz biopsiju sentinel limfnog čvora..... | 11 |
| 5. Zaključak .....  | 15 |
| 6. Zahvale .....  | 16 |
| Literatura .....  | 17 |

# 1. Sažetak

**Naziv rada: Kontroverze kod operacija na limfnom sustavu u bolesnica s karcinomom dojke**

**Ime i prezime: Antonio Bradić**

Rak dojke je najučestalija maligna novotvorina u žena. Metastaze raka dojke glavni su uzrok smrti u pacijenata, a njihov najčešći način širenja je putem limfnog sustava. Dva glavna smjera širenja metastaza su limfni čvorovi unutarnjeg mamarnog lanca i aksila. Iznimno je važno odrediti koji limfni čvorovi su zahvaćeni metastazama radi definiranja stadija bolesti i ispravne terapije. Više od 100 godina disekcija aksilarnih limfnih čvorova (ALND) bila je glavna metoda utvrđivanja metastatskog širenja bolesti u limfne čvorove i regionalne kontrole bolesti. Iako je bila efektivna metoda, bila je povezana s brojnim komplikacijama kao što su limfedem, smanjena pokretljivost ramenog obruča, bol i parastezije. Zatim je 1990. uvedena biopsija sentinel limfnog čvora (SLNB) kao metoda s kojom bi se moglo provoditi regionalno stupnjevanje tumora, a da se izbjegne disekcija limfnih čvorova aksile i njezine nuspojave. SLNB se temelji na pretpostavci da se limfa, koja nosi metastatske stanice, drenira po određenom redoslijedu. Ako nije zahvaćen sentinel čvor (koji se definira kao prvi čvor na putu raka) mala je vjerojatnost da su metastaze zahvatile ostale čvorove u nizu. Mnogobrojna istraživanja dokazala su da je SLNB jednako učinkovita kao i ALND u vidu regionalne kontrole bolesti, ali s puno manje nuspojava.

Ključne riječi: rak dojke, biopsija sentinel limfnog čvora, aksilarna disekcija limfnih čvorova,

## **2. Summary**

**Title of work: Lymphatic system surgery controversies in breast cancer patients**

**Name and surname: Antonio Bradić**

Breast cancer is the most common malignant neoplasm in women. Cancer metastases are the main cause of death in these patients. The most common way of metastases spreading is through the lymphatic system. Two main directions of spread of metastases are the lymph nodes of the internal mammary chain and the axilla. It is extremely important to determine which lymph nodes are affected by metastases in order to define the stage of the disease and the correct therapy. For more than 100 years, axillary lymph node dissection (ALND) has been the main method of determining metastatic spread of disease to the lymph nodes and regional disease control. Although it was an effective method, ALND was associated with numerous complications such as lymphedema, reduced mobility of the shoulder zone, pain and paresthesia's. Then, in 1990, sentinel lymph node biopsy (SLNB) was introduced as a method that could be used to perform regional staging of tumors while avoiding axillary lymph node dissection and its side effects. SLNB assumes that lymph, which carries metastatic cells, is drained in a certain order. If the sentinel node (which is defined as the first node on the cancer path) is not affected, there is little possibility that the metastases have affected the other nodes in the series. Numerous studies have proven that SLNB is as effective as ALND in terms of regional disease control, but with much fewer side effects.

## 3. Uvod

### 3.1 Anatomija i fiziologija limfnog sustava

Limfni sustav, koji se sastoji od limfnih čvorova i limfnih žila, ima važnu ulogu u balansiranju količine tekućine u međustaničnom tkivu, prometu imunskih stanica i reakciji imunološkog sustava. Za razliku od kardiovaskularnog sustava, žile limfnog sustava su krhke, prozirne i teško ih je vizualizirati i obilježiti (1). Oko 10% tekućine u međustaničnom tkivu drenira se natrag u sistemsku cirkulaciju putem limfnog sustava. Anatomski, limfne žile dijelimo na kapilare, prije-skupljajuće i skupljajuće žile. Limfne kapilare nalaze se ispod epidermisa, nemaju zalistke i građene su od jednog sloja limfatičnih endotelnih stanica koje su međusobno povezane labavim i propusnim strukturama nazvanim sidreni filamenti. Povećanjem tlaka u međustaničnom tkivu dolazi do otvaranja prostora između limfatičnih endotelnih stanica, omogućavajući međustaničnoj tekućini ulazak u lumen kapilare. Nakon ulaska u limfne kapilare, limfna tekućina se drenira prema prije-skupljajućim žilama. Prije-skupljajuće žile imaju zalistke koji reguliraju jednosmjernu tok limfne tekućine. Ove žile nalaze se u dubokom sloju dermisa i šire se prema supkutanom tkivu gdje se spajaju sa skupljajućim žilama. Skupljajuće žile građene su od tri sloja: limfatičnih endotelnih stanica, glatkih mišićnih stanica i kolagenih vlakana. Limfne skupljajuće žile dijelimo na površinske i duboke s obzirom na njihov položaj u odnosu na duboku fasciju (2). Površinske i duboke skupljajuće limfne žile najčešće nisu međusobno povezane, ali uočena je njihova neuobičajena povezanost nakon aksilarne disekcije (2,3). Skupljajuće limfne žile gornjeg ekstremiteta putuju aksijalno od prstiju prema dorzalnoj strani šake, nastavljaju prema laktu i anteromedijalnom području nadlaktice i na kraju



se ulijevaju u lateralnu skupinu aksilarnih limfnih čvorova. Alternativni put limfnih žila gornjeg ekstremiteta putuje s lateralne strane nadlaktice, paralelno s cefaličnom venom, i ulijeva se u supraklavikularne limfne čvorove (2,4). Sve limfne žile, prije nego što se spoje s venama, moraju se spojiti barem s jednim limfnim čvorom. Limfni čvor je organ čija je funkcija hvatanje patogenih organizama ili stanica raka i posljedično izazivanje imunosne reakcije kako bi se zaštitio organizam (4). Limfna tekućina ulazi u limfni čvor putem aferentnih limfnih žila, a izlazi kroz eferentne limfne žile. Limfni čvorovi mogu sadržavati limfatično-venoznu komunikaciju koja drenira limfnu tekućinu iz okolnog tkiva u čvor i onda u intranodalnu venu (2).

Nadalje, limfne čvorove s obzirom na njihov položaj možemo svrstati u regionalne i intervalne čvorove. Regionalni limfni čvorovi su grupa čvorova koji formiraju limfatične bazene u koje se ulijeva limfna tekućina iz različitih regija kože i organa. Ova skupina čvorova je meta disekcije limfnih čvorova kao dio liječenja raka kako bi se zaustavilo daljnje širenje. Intervalni limfni čvorovi locirani su u ekstremitetima i kroz njih prolaze limfne žile koje putuju prema regionalnim limfnim čvorovima (4).

### **3.1.1 Limfni sustav dojke**

Limfni sustav dojke građen je od površinskog i dubinskog spleta limfnih žila. Površinski splet limfnih žila drenira limfu iz kože dojke, a dubinski splet limfnih žila drenira područje parenhima dojke (5). Međusobno su ova dva spleta limfnih žila povezana bogatom mrežom žila (5,6). Limfa iz dojke drenira se predominantno u ipsilateralnu aksilu, manji dio (otprilike oko 3%) drenira se u limfne čvorove unutarnjeg mamarnog lanca, a još manji udio limfe drenira se u interkostalne, interpektoralne, periklavikularne, paramamarne i abdominalne čvorove (6).

### 3.1.2 Anatomija aksile

Aksila je piramidalni prostor smješten između lateralnog dijela torakalne stijenke i nadlaktice. Aksila sadrži brojne vaskularne, živčane i limfatičke strukture. Baza piramide je široka i sastoji se od kože i fascije. Razlikujemo četiri granice aksile. Prednju granicu tvore m. pectoralis major i minor, stražnju granicu m. subscapularis, m. teres major i m. latissimus dorsi, medijalnu granicu omeđuju m. serratus anterior i torakalna stijenka te lateralnu granicu tvore humerus i intertuberkularni žlijeb. Limfne čvorove aksile dijelimo u 6 skupina :

1. Skapularna skupina limfnih čvorova koja se proteže uz lateralni rub aksile sa supskapularnim žilama
2. Prednja skupina limfnih čvorova smještena ispod lateralnog ruba velikog pektoralnog mišića
3. Centralna skupina limfnih čvorova locirana je u središtu aksile unutar masnog tkiva. Ovo je najbrojnija skupina čvorova u aksili koja u prosjeku sadržava oko 12 limfnih čvorova po osobi. Klinički su važni jer su u njima najčešće smještene metastaze.
4. Interpektoralna skupina limfnih čvorova (tzv. Rotterovi čvorovi) nalazi se između velikog i malog pektoralnog mišića, a pored čvorova prolaze pektoralne grane torakoakromijalnih žila. Limfni čvorovi iz ove skupine su mali i malobrojni.
5. Limfni čvorovi aksilarne vene su druga po veličini skupina limfnih čvorova koja u prosjeku sadržava oko 10 čvorova po osobi. Nalaze se s lateralne strane aksilarne vene.
6. Subklavikularna skupina limfnih čvorova smještena je u vrhu aksile. Za pristup ovoj skupini limfnih čvorova uglavnom treba ukloniti mali pektoralni mišić. Sve

ostale skupine aksilarnih limfnih čvorova dreniraju se u ovu skupinu limfnih čvorova (5).

Kirurzima podjela aksilarnih limfnih čvorova na 6 skupina nije bila praktična, stoga je Berg 1955. godine napravio podjelu aksilarnih limfnih čvorova temeljenu na njihovom odnosu prema malom pektoralnom mišiću. Prema toj podjeli, aksilarni limfni čvorovi dijele se u 3 razine:

1. Razina I: limfni čvorovi infero-lateralno od malog pektoralnog mišića (Bergova razina 1).
2. Razina II: Limfni čvorovi iza malog pektoralnog mišića (Bergova razina 2)
3. Razina III: Limfni čvorovi supero-medijalno od malog pektoralnog mišića (Bergova razina 3) (5).

Površinski limfni splet dojke drenira se u aksilu, najčešće u razinu II. Duboki limfni splet dojke drenira se u aksilu i anastomozira s perforirajućim sustavom koji se drenira u unutarnji mamarni lanac limfnih čvorova (7).

### **3.1.3 Unutarnji mamarni lanac limfnih čvorova**

Osim u aksilu, limfa iz dojke može se drenirati i u unutarnji mamarni lanac limfnih čvorova (IMLN). IMLN kreće se od prednjih freničnih čvorova na dijafragmi do svojeg završetka u torakalnom venskom sustavu s desne strane i torakalnog kanala s lijeve strane, a prati tok unutarnje mamarne arterije i vene između pleure/endotorakalne fascije i zida prsnog koša blizu ruba prsne kosti. Limfni čvorovi lanca nalaze se od prvog do šestog interkostalnog prostora, a najveći čvorovi su u prva tri prostora. Normalna veličina ovih limfnih čvorova je manja od 6 mm. Metastaze IMN općenito se

javljaju nakon što je tumor već metastazirao u aksilu što se klasificira kao nodalni stupanj N3b i stoga ukazuje na bolest stadija IIIC. Ako nisu prisutne metastaze u aksili, uključenost limfnih čvorova unutarnjeg mamarnog lanaca ukazuje na N2 stadij.

Prošla istraživanja proširene radikalne mastektomije u operabilnom raku dojke, dokazala su prevalenciju pozitivnih IMN u 8% do 20% pacijenata, ali je kod većine ovih pacijenata bila zahvaćena i aksila. Izolirane metastaze u IMN javljaju se u 1%-5% tumora dojke i najčešće potječu iz dubokih ili medijalno smještenih tumora. Nema povećanja preživljenja kod kirurškog liječenja metastaza u IMN, a zbog morbiditeta, disekcija čvorova se uglavnom ne provodi. Dugoročno preživljenje pacijenta smanjuje se ako su prisutne izolirane metastaze u IMN, a preživljenje se još više smanjuje ako su istovremeno prisutne i aksilarne metastaze (7,8).

## **4. Sentinel limfni čvor**

Sentinel limfni čvor (SLN) predstavlja prvi limfni čvor koji prima limfom nošene metastatske stanice tumora. SLN je limfni čvor s direktnom limfnom drenažom iz primarnog tumora (6).. Ako sentinel čvor nije zahvaćen metastazama, mala je vjerojatnost (<10%) da su metastaze zahvatile ostale čvorove u određenoj regiji (9).

### **4.1 Biopsija sentinel čvora**

Glavni cilj SLN mapiranja (SLNM) i SLN biopsije (SLNB) u pacijenata s karcinomom dojke je određivanje proširenosti bolesti u aksili. Mapiranje SLN-a i SLNB-a prikladne su zamjene za aksilarnu disekciju limfnih čvorova (ALND) u pacijenata s ranim stadijem biopsijski dokazanog raka dojke, s citološki ili histološki nepoznatim statusom

aksilarnih limfnih čvorova. Biopsija SLN danas je standardna tehnika koja se koristi za liječenje raka dojke, pridonoseći češće provedbi manje invazivnih kirurških zahvata. Biopsija SLN može se primijeniti sa sigurnošću u žena s tumorima manjima od 2 cm i bez kliničkih znakova metastatske bolesti (6) Istraživanje NSAB B-32 u kojem su pacijentice s rakom dojke bile nasumično raspoređene u grupu u kojoj se istodobno provodila SLN resekcija i ALND (Grupa 1) i u grupu u kojoj se provodila samo SLN resekcija (grupa 2). Pokazalo se da je ukupno preživljenje, preživljene bez bolesti i regionalna kontrola bolesti bilo statistički jednako u obje grupe. Nakon 8 godina praćenja nije bilo značajnije razlike u preživljenju (91,8% grupa 1 prema 90,3% grupa 2) i lokalnom povratu bolesti (0,4% grupa 1, 0,7% grupa 2). U grupi 1 postojala je gotovo dvostruko veća pojavnost limfedema (14%) u odnosu na grupu 2 (8%). Ovo istraživanje dokazalo je sigurnost i efektivnost SLN operacije kod SLN negativnih slučajeva raka dojke (10,11). ACOSOG Z0011 istraživanje imalo je cilj odrediti učinke ALND-a na preživljenje pacijenata s metastazama raka dojke u SLN. U ACOSOG Z0011 istraživanje uključene su pacijentice s T1-T2 invazivnim rakom dojke, bez palpabilne adenopatije i s 1 do 2 SLN koji sadrži metastaze. Pacijentice su bile podvrgnute SLNB-u i nakon toga su metodom randomizacije raspoređene u grupu gdje će se provoditi ALND ili u grupu gdje se neće provoditi daljnje kirurško liječenje. Ujedno većina pacijentica iz ovog istraživanja izložene su parcijalnoj mastektomiji, zračenju dojke i sistemskej adjuvantnoj terapiji. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da nema značajne razlike u petogodišnjem preživljenju u grupi koja je bila podvrgnuta ALND - u (91,8%) i grupi koja nije bila podvrgnuta ALND-u (92,5%). Pratilo se i petogodišnje preživljenje bez bolesti koje je iznosilo 82,2% u grupi s ALND-om, te 83,9% u grupi gdje nije obavljen ALND. Ovo istraživanje pokazalo je da SLNB nije inferioran u preživljenju i razdoblju bez bolesti u usporedbi s ALND-om (12). Zahvaljujući

sistemskej adjuvantnoj terapiji, zračenju dojke i SLNB može se postići odlična dugoročna lokoregionalna kontrola raka dojke i bez ALND-a (čime se poboljšava kvaliteta života bez smanjenja preživljenja), za žene koje imaju klinički stadij T1-T2 raka dojke i hematoksilin-eozin–otkrivene metastaze u SLN-u (13). Nadalje, provedeno je AMAROS istraživanje s kojim se nastojalo procijeniti pruža li aksilarna radioterapija usporedivu regionalnu kontrolu kao i ALND. Iako ALND pruža izvrsnu regionalnu kontrolu, povezana je s brojnim nuspojavama. Pacijentice s T1–2 primarnim karcinomom dojke, bez palpabilne limfadenopatije i s pozitivnim SLN nasumično su raspoređene u grupe koje su izložili ili ALND-u ili aksilarnoj radioterapiji. Nakon 5 godina provođenja istraživanja, nije bilo značajne razlike u aksilarnom recidivu (0,43% u grupi izloženoj ALND naspram 1,19% kod grupe koja je primala aksilarnu radioterapiju) ili ukupnom preživljenju (93,3% u grupi izloženoj ALND-u u odnosu na 92,5% u grupi koja je primala aksilarnu radioterapiju). Međutim, postojala je značajna razlika u učestalosti limfedema kod ALND grupe (23%) u odnosu na grupu u kojoj su pacijentice primile aksilarnu radioterapiju (11%). Rezultati ispitivanja AMAROS potvrđuju da je vrsta aksilarne terapije (aksilarna radioterapija ili disekcija aksilarnih limfnih čvorova) u bolesnika s pozitivnim sentinel čvorom nema utjecaja na preživljavanje, što znači da je aksilarna radioterapija važeća opcija s manjom stopom morbiditeta od ALND-a (14). Biopsija SLN se uobičajeno izvodi zajedno s operacijom odstranjenja primarnog tumora. Ako je tumor dojke već odstranjen i dokazana je prisutnost invazivnog/mikroinvazivnog tumora, tada se SLNB mora izvršiti u drugoj operaciji. SLNB unutarnjeg mamarnog lanca nije opravdana jer rezultati takvog postupka imaju mali učinak na daljnje liječenje pacijenta.

Indikacije za biopsiju sentinel limfnog čvora:

1. T1 – T2 stadij tumora

2. Klinički i radiološki negativni aksilarni limfni čvorovi
3. Nakon neoadjuvantnog (primarnog sistemskog) liječenja ako prisutnost aksilarnih metastaza nije potvrđena prije liječenja

Indikacije za biopsiju sentinel limfnog čvora u posebnim slučajevima:

1. Multicentrične i multifokalne lezije
2. T3 stadij tumora
3. Nakon prijašnje aksilarne operacije ili operacije povećanja grudi
4. Rak dojke u muškaraca
5. Tijekom trudnoće koristeći se niskom dozom izotopa
6. Nakon neoadjuvantnog sistemskog liječenja ako je došlo do regresije bolesti kao posljedica liječenja

Kontraindikacije biopsije sentinel limfnog čvora:

1. Inflamatorni tumor dojke
2. T4 stadij tumora
3. Prisutnost metastaza u limfnim čvorovima (metastaze dokazane radiološki ili klinički)
4. Poznata alergijska reakcija na markere (15)

## **4.2 Dijagnostika sentinel limfnog čvora**

Točno gradiranje limfnih čvorova od velike je važnosti za prognozu i terapiju u pacijenata koji boluju od raka dojke. Limfoscintigrafija (LS) omogućava jednostavnu identifikaciju i biopsiju SLN. Postupak za otkrivanje i lokalizaciju SLN može uključivati kombinaciju radiofarmaka, obojenih ili fluorescentnih boja, preoperativno scintigrafsko

snimanje i intraoperativna lokalizacija gama sondom praćena kirurškim uklanjanjem otkrivenih sentinel limfnih čvorova. Iako postoji suglasnost o nekim širokim aspektima SLN protokola kod raka dojke, konsenzus ne postoji za određene detalje. Dvojbe su povezane s veličinom čestica radiolokatora, optimalnom načinu aplikacije injekcije, vremenskim okvirom scintigrafije i intraoperativne detekcije i treba li obratiti pažnju na limfne čvorove koji se nalaze izvan područja aksile (16).

#### **4.2.1 Radiofarmaci**

Karakteristike idealnog radiolokatora su brzi prodor do SLN i prolongirana retencija u limfnom čvoru. Drenaža, distribucija i klirens radioaktivnog koloida može varirati zbog patofizioloških atributa pojedinca i veličine čestica radioaktivne tvari. Studije su pokazale da uspješno identificiranje aksilarnih SLN nije značajno povezano s veličinom čestica radiolokatora, ali postoji generalni dogovor da radiokoloidi s česticama veličine između 100 i 200 nm imaju najbolji kompromis između brzine limfne drenaže i optimalne retencije u limfnom čvoru (6,17). Sentinel čvor se vizualizira unutar 1 do 2 sata, a pacijent bi trebao biti u operacijskoj sali unutar 2 do 30 sati nakon aplikacije koloida. Najčešće primjenjivani radiofarmaci za SLNB su  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid (veličina čestica: 15-5000 nm),  $^{99m}\text{Tc}$ -antimony trisulfide (veličina čestica: 3-30 nm),  $^{99m}\text{Tc}$ -albumin nanocolloid (veličina čestica: 5-100 nm - ovaj radiokoloid je licenciran i preferiran od strane zdravstvenih djelatnika u Europi).  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept (veličina čestica: 7 nm) je alternativni radiofarmak odobren 2013. godine, a njegov ulazak u limfne čvorove ne ovisi o veličini čestice.  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept ima sposobnost brze tranzicije iz područja aplikacije u SLN, dulje se zadržava u limfnom čvoru i tako dovodi do visokog postotka vizualizacije i detekcije SLN (16,18).



#### 4.2.2 Administracija agensa za limfno mapiranje

Optimalna tehnika ubrizgavanja agensa za limfno mapiranje uzrok je još uvijek predmetom rasprava. Razlikuje se površinsko injiciranje (subdermalno, intradermalno, subareolno i periareolno) i dubinsko injiciranje (intratumoralno i peritumoralno). Ako je cilj mapiranja prikazati limfne čvorove aksile preporuča se površinsko injiciranje agensa. Prednosti površinske tehnike ubrizgavanja agensa je njegova lagana primjena. Istodobno ova metoda je bolnija u odnosu na duboko ubrizgavanje. Dubokim injiciranjem agensa za mapiranje, osim aksilarnih limfnih čvorova, prikazuju se i ekstra-aksilarni limfni čvorovi. Lokalizacija primarnog raka dojke može imati utjecaj na odabir odgovarajuće tehnike injiciranja agensa. Konkretno, površinske tehnike ubrizgavanja mogu biti prikladne za pacijente s malim ili površinski smještenim tumorima u gornjem lateralnom kvadrantu dojke (gdje je svrha poštediti od nepotrebnog ALND), dok se primjena dubinskog injiciranja razmatra u slučaju dubokog ili mediokaudalno smještenog tumora dojke gdje je poželjno vizualizirati i obilježiti SLN izvan aksile. Kombinacija površinskog i dubokog ubrizgavanja agensa poboljšava otkrivanje SLN i smanjuje lažno negativne nalaze (FNR) (6,15). Također, razmatra se koja količina radiofarmaka je potrebna za optimalno prikazivanje SNL. Preporuča se upotreba malih količina radiofarmaka s visokom specifičnom aktivnošću za optimalno otkrivanje SLN-a. Ubrizgavanje velikih količina može značajno povećati međustanični tlak na mjestu ubrizgavanja. Time se može promijeniti obrazac kretanja limfne drenaže koji se razlikuje od drenažnih putova koji prevladavaju u uvjetima normalnog međustaničnog tlaka (6).

### 4.3 Dvojbe vezane uz biopsiju sentinel limfnog čvora

Stadij T3 i T4 tumora dojke – dokazi o učinkovitosti SLNB baziraju se na istraživanjima koji su uključivali samo T1 i T2 tumore. Međutim, pokazalo se da SLNB može biti pouzdan i u pacijenata s višim stadijima tumorima (6,19).

Multifokalni i multicentrični tumori – multifokalni tumor definira se kao 2 ili više odvojena žarišta duktalnog karcinoma koji su udaljeni više od 2 cm unutar istog kvadranta dojke, a multicentrični tumor dojke definira se kao prisutnost više žarišta karcinoma u različitim kvadrantima dojke. Navedeni tipovi tumora imaju visoku prevalenciju aksilarnih metastaza, ali i visoku FNR (16,19).

Inflamatorni tumori dojke – pacijenti s ovim tipom tumora i invazijom tumora u okolnu kožu ili prsište imaju visoki FNR (otprilike 40%), vjerojatno zbog promijenjene limfne drenaže (6,15).

Duktalni karcinom in situ (DCIS) –DCIS nije invazivni tumor, što po definiciji znači da nema mogućnost metastaziranja u limfne čvorove. S druge strane, istraživanja su pokazala da u pojedinim slučajevima postoji mogućnost nastanka metastaza u SLN (<10% slučajeva s DCIS razvije metastaze). Ovo se događa u slučajevima kada je prisutna opsežna veličina tumora (>50 mm), kada postoji prisutnost histološki slabo diferenciranog tumora, mikroinvazivna žarišta. Ako se planira mastektomija, preporučuje se biopsija sentinel limfnog čvora (15). Nakon mastektomije, dolazi do anatomskih promjena limfne drenaže, a naknadni SLNB ne mora biti točan ako je invazivni rak identificiran na histološkom preparatu (20). Pacijenti podvrgnuti lumpektomiji za DCIS u području koje bi ugrozilo budući SLNM (npr. aksilarni rep ili središnja dojka) mogu biti podvrgnuti SLNB za vrijeme lumpektomije kako bi se izbjegla potreba za dodatnim operacijskim postupkom procjene stanja aksile (6).

Filodes tumor - za mali filodes tumor (<5 cm) široka ekscizija do negativnih rubova (1 cm makroskopski resekcijski rub) je dovoljna, jer ova vrsta tumora metastazira hematogenim putem, a ne limfnim putem. Ovo se ne odnosi na slučajeve u kojima je prisutnost metastaza u pazušnim limfnim čvorovima potvrđena prije operacije (15).

Sumnjivi palpabilni limfni čvorovi – u oko 40% slučajeva tumora, aksilarni palpabilni limfni čvorovi mogu biti tumor - negativni. Široko uvriježena praksa za procjenu sumnjivih palpabilnih čvorova je prijeoperacijski aksilarni ultrazvučni pregled s aspiracijskom citologijom tankom iglom ili biopsijskom iglom. Druga prihvaćena praksa je izvođenje SLNB ako su palpabilni čvorovi negativni nakon prijeoperacijske procjene. Tada je potrebno sumnjivi opipljivi limfni čvor uzeti za patohistološku procjenu (7, 16).

Recidiv tumora dojke - u pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji dojke ili operaciji u području aksile, postoji velika vjerojatnost da je došlo do promijene u toku limfne drenaže. Uočena je češća pojava ekstra-aksilarne limfne drenaže kod ponovljene SLNB u odnosu na primarni SLNB (6). Rezultati studija pokazuju da reoperacijski SLNB nije imao utjecaja na preživljenje. Također, ne postoje dokazi da pacijenti imaju koristi od primjene ALND (21,22). Ako je SLNB ili ograničena aksilarna disekcija (uklanjanje manje od deset limfnih čvorova) izvedena prethodno, a trenutno nema klinički prisutnih metastaza u limfnim čvorovima, preporučuje se reoperacijski SLNB ili ALND. U slučaju da su klinički prisutne metastaze u limfnim čvorovima, ALND je tretman izbora. U slučaju da je ALND proveden prije (uklonjeno više od 10 limfnih čvorova), a aksila je klinički pozitivna potrebno je napraviti eksploraciju aksile i ukloniti preostale limfne čvorove (15).

Neoadjuvantna kemoterapija – (NACT) koristi se u liječenju lokalno uznapredovalog raka dojke. Svrha NACT je smanjiti veličinu primarnog tumora što omogućuje izvođenje manje ekstenzivnih operacijskih zahvata. Nadalje, ovim pristupom postiže

se izbjegavanje totalne mastektomije u određenim slučajevima i postizanje određenog stupnja lokalne kontrole tumora čime se smanjuje mogućnost povrata bolesti (23). Liječenje tumora u aksili u kontekstu primjene neoadjuvantne terapije, predmet je daljnjih dvojbi. Nejasno je treba li pacijente tretirati na temelju njihovog kliničkog stadija prije upotrebe neoadjuvantne terapije, ili kliničkog i patološkog stadija nakon upotrebe neoadjuvantne terapije (24). Na temelju stanja aksile prije i nakon primjene NACT razlikuje se 3 glavne skupine pacijenata:

1. klinički čvor-negativni (cN0) prije i nakon primjene NACT
2. klinički čvor-pozitivni s niskim opterećenjem bolesti (cN1) koji su ostali pozitivni nakon primjene NACT (ycN1)
3. klinički čvor-pozitivni (cN1) koji su postali čvor-negativni (ycN0) nakon NACT (10).

Za pacijente koji su cN0 prije i nakon primjene NACT prikladno je podvrgnuti ih SLNB. Ako SLNB pokaže negativni rezultat, nije potrebna daljnja operacija, a ako SLNB prikaže prisutnost metastaza izbor terapije je ALND. Grupa kod koje je prisutan cN1 stadij i koji su ostali pozitivni nakon NACT preporuča se ALND kao terapija (25). Najkontroverznija grupa pacijenata je ona koja se prije NACT prezentirala kao cN1, a nakon terapije su dijagnosticirani kao ycN0 stadij (26). Provede su studije kako bi se odredila pouzdanost SLNB-a nakon primjene NACT-a. SENTINA studija provedena je na pacijentima s rakom dojke koji su primili NACT. Pacijente su podijelili u 4 skupine. Skupine A i B sadržavale su pacijente s cN0 stadijem bolesti i oni su bili podvrgnuti SLNB-u prije NACT-a. Skupina A bila je SLN negativna i nisu zahtijevali daljnje liječenje aksile. Skupina B imala je pozitivan SLN i oni su bili podvrgnuti ponovnoj SLNB nakon primitka NACT. Skupine C i D sastojale su se od klinički pozitivnih čvorova (cN+) dijagnosticiranih palpacijom ili ultrazvukom. Skupina C postala je klinički

čvor-negativna nakon NACT-a (ycn0) te su podvrgnuti SLNB-u i ALND-u. Skupina D ostala je čvor pozitivna nakon NACT-a (ycN1) te su podvrgnuti ALND-u. Glavni cilj SENTINA studije bio je odrediti FNR biopsije sentinel limfnog čvora kod pacijenata koji su se konvertirali iz cN1 u ycN0 stadij nakon primjene NACT-a (skupina C). Rezultati su pokazali visoku FNR (14, 2%) i nižu stopu detekcije (80,1%) u skupini C. Međutim, uklanjanje 3 ili više limfnih čvorova smanjilo je FNR (<10%) (27).

## 5. Zaključak

Manje invazivni dijagnostički i operacijski postupci sve više zamjenjuju tradicionalnu disekciju aksilarnih limfnih čvorova. Disekcija aksilarnih limfnih čvorova pouzdana je metoda kontrole bolesti u aksili, ali je povezana s brojnim morbiditetima poput limfedema, boli u području ramena, parastezijama i smanjenom opusu pokreta u ramenu. SLNB postala je zlatni standard za pacijente s klinički negativnim aksilarnim limfnim čvorovima. T1 ili T2 stadijem tumora dojke i s 1 do 2 SLN-a pozitivna na metastaze.

## **6. Zahvale**

Srdačno zahvaljujem svojem mentoru prof.dr.sc. Radi Žicu na strpljenju, savjetima i uloženom trudu prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi pružali bezuvjetnu potporu za vrijeme studiranja.

## Literatura

1. Natale G, Stouthandel MEJ, van Hoof T, Bocci G. The lymphatic system in breast cancer: Anatomical and molecular approaches. Vol. 57, *Medicina (Lithuania)*. MDPI; 2021.
2. Brahma B, Yamamoto T. Breast cancer treatment-related lymphedema (BCRL): An overview of the literature and updates in microsurgery reconstructions. Vol. 45, *European Journal of Surgical Oncology*. W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 1138–45.
3. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: Radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Sep;120(4):982–91.
4. Suami H, Scaglioni MF. Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. *Semin Plast Surg*. 2018 Feb 1;32(1):5–11.
5. Wai CJ. Axillary Anatomy and History. *Curr Probl Cancer*. 2012 Sep;36(5):234–44.
6. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. Vol. 52, *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders; 2022. p. 551–60.
7. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist*. 2020 Feb 1;25(2):e231–42.
8. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: What the radiologist should know. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1589–612.
9. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: A systematic review. Vol. 310, *JAMA*. American Medical Association; 2013. p. 1385–94.
10. Gutnik L, Fayanju OM. Controversies in Breast Cancer Surgery. Vol. 101, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 1033–44.
11. N Krag UD, Anderson SJ, Julian TB, Brown ScD AM, Harlow SP, Costantino DrPH JP, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project 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. *Articles Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11:927–60. Available from: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology)
12. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K v, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
13. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from



- the American college of surgeons oncology group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2016 Sep 1;264(3):413–9.
14. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov 1;15(12):1303–10.
  15. Mátrai Z, Kelemen P, Kósa C, Maráz R, Paszt A, Pavlovics G, et al. Modern Breast Cancer Surgery 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathology and Oncology Research.* 2022 Jun 15;28.
  16. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Dec 1;40(12):1932–47.
  17. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. Vol. 23, *Journal of Clinical Oncology.* 2005. p. 7703–20.
  18. Vidal-Sicart S, Rioja ME, Prieto A, Goñi E, Gómez I, Albala MD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer with 99mTc-Tilmanocept: A Multicenter Study on Real-Life Use of a Novel Tracer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2021 May 10;62(5):620–7.
  19. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma - A systematic review. Vol. 37, *European Journal of Surgical Oncology.* 2011. p. 371–85.
  20. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: The experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg.* 2008 Feb;247(2):315–9.
  21. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. Vol. 38, *European Journal of Surgical Oncology.* 2012. p. 8–15.
  22. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Roumen RMH, Rutten HJT, Maaskant-Braat AJG, et al. Prognostic impact of repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral breast tumour recurrence. *British Journal of Surgery.* 2019 Apr 1;106(5):574–85.
  23. Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer.
  24. Gallagher KK, Ollila DW. Indications for Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. Vol. 53, *Advances in Surgery.* Academic Press Inc.; 2019. p. 271–92.
  25. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 May 1;17(55):552–5.
  26. Contents. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Feb;52(2):ix–x. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827809008319>
  27. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, 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 Jun;14(7):609–18.

## **7. Životopis**

Rođen sam 16. studenog 1997. godine u Rijeci. Pohađao sam Osnovnu školu Voltino, te nakon toga X. gimnaziju ( Ivan Supek) u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2016. godine. U slobodno vrijeme pratim sport i družim se s prijateljima.