

Biopsję węzłów wartowniczych u chorych na raka piersi otrzymujących indukcyjną chemioterapię należy wykonywać przed chemioterapią

Janusz Piekarski

Współcześnie coraz częściej stosujemy chemioterapię przedoperacyjną u chorych na raka piersi. Stosujemy ją zarówno u chorych nieresekcyjnych, jak i u chorych resekcyjnych, czyli takich, u których możliwe jest podjęcie leczenia operacyjnego bez zastosowania chemioterapii. Biopsję węzła wartowniczego możemy wykonać tylko u chorych sklasyfikowanych jako cN0. W związku z tym dylemat, czy wykonywać biopsję węzła wartowniczego przed chemioterapią czy po chemioterapii przedoperacyjnej, istnieje tylko u chorych, u których przed chemioterapią stwierdzono brak przerzutów w węzłach chłonnych pachowych (cN0). Chociaż pytanie o to, czy wykonywać biopsję węzła wartowniczego przed chemioterapią przedoperacyjną czy po chemioterapii u chorych cN0, nadal pozostaje bez odpowiedzi, to wskaźniki świadczące o jakości uzyskiwanych wyników przemawiają na korzyść biopsji węzła wartowniczego wykonywanego przed chemioterapią. Gdy biopsja węzła wartowniczego jest wykonywana przed chemioterapią, wyższe są odsetki identyfikacji węzła (100% w porównaniu do 95%) i niższe są odsetki wyników fałszywie ujemnych (7,4% w porównaniu do 11,4%) niż ma to miejsce, gdy biopsję wykonuje się po chemioterapii.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 4: 339–341

Słowa kluczowe: rak piersi, biopsja węzła wartowniczego, chemioterapia neoadiuwantowa, odsetek wyników fałszywie ujemnych

Współcześnie coraz częściej stosujemy chemioterapię przedoperacyjną u chorych na raka piersi. Stosujemy ją zarówno u tak zwanych chorych nieresekcyjnych, jak i u chorych resekcyjnych, czyli takich, u których możliwe jest podjęcie leczenia operacyjnego bez zastosowania chemioterapii, ale co do których wiemy, że wyniki naszego leczenia mogą być lepsze, gdy chemioterapię przedoperacyjną stosujemy. Stosujemy chemioterapię przedoperacyjną zarówno u chorych, u których wyjściowo stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych pachowych, jak i tych, u których przerzutów nie stwierdzono. U tych, u których przerzuty były obecne przed chemioterapią, może dojść do całkowitej ich

remisji. U tych, u których przerzutów nie było, mogą one niestety powstać. W związku z tym kluczowym problemem jest ocena stanu węzłów chłonnych pachowych. Gdy przerzuty są jawne, nie ma zazwyczaj wątpliwości diagnostycznych. Wątpliwości te są jednak obecne, gdy badanie fizykalne i badania obrazowe wskazują, że w węzłach chłonnych nie ma przerzutów. Wiemy, że czułość tych badań jest daleka od ideału i że dopiero zastosowanie biopsji węzła wartowniczego pozwoli na dokładne stwierdzenie, czy przerzuty w węzłach chłonnych są obecne, czy też nie.

Biopsję węzła wartowniczego możemy wykonać tylko u chorych sklasyfikowanych jako cN0. W związku z tym dy-

Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł w wersji pierwotnej:

Piekarski J. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with induction chemotherapy should be performed prior to chemotherapy. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 267–269.

Należy cytować wersję pierwotną.

lemat, czy wykonywać biopsję węzła wartowniczego przed chemioterapią czy po chemioterapii przedoperacyjnej, istnieje tylko u chorych, u których przed chemioterapią stwierdzono brak przerzutów w węzłach chłonnych pachowych (cN0). Gdy przed chemioterapią w węzłach chłonnych są obecne przerzuty, dylemat nie istnieje. Nie ma wskazań do biopsji węzła wartowniczego. Można ją wykonać dopiero po chemioterapii, gdy stwierdzi się całkowitą remisję kliniczną przerzutów w węzłach chłonnych. Z tego powodu chorych cN+ przed chemioterapią należy wyłączyć z tej dyskusji. Podobnie nie ma wskazań do biopsji węzła wartowniczego po chemioterapii przedoperacyjnej, gdy klinicznie stwierdza się obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych. O tej sytuacji klinicznej również nie ma co dyskutować.

Pytanie o to, czy wykonywać biopsję węzła wartowniczego przed chemioterapią przedoperacyjną czy po chemioterapii u chorych cN0, nadal pozostaje bez odpowiedzi [1]. Współczesne zalecenia nie pomagają w rozstrzygnięciu tego dylematu. Zalecenia NCCN wskazują, że biopsję można wykonać przed chemioterapią lub po chemioterapii [2]. Oznacza to, że decyzje ma podjąć zespół leczący w każdym przypadku indywidualnie.

Co przemawia za wykonywaniem biopsji węzła wartowniczego przed chemioterapią? Przede wszystkim to, że wykonanie biopsji przed leczeniem pozwala na precyzyjne określenie stopnia zaawansowania choroby przed leczeniem. Gdy w węzle wartowniczym nie ma przerzutów, możemy bezpiecznie odstąpić od limfadenektomii pachowej po chemioterapii. Znajduje to potwierdzenie w zaleceniach NCCN [2]. Jeżeli przerzuty są w węzle wartowniczym, możemy właściwie zakwalifikować chorą do limfadenektomii pachowej i właściwie zaplanować zakres uzupełniającej radioterapii. W tym aspekcie ujawnia się przewaga biopsji węzła wartowniczego wykonanej przed chemioterapią. Wiemy, że chemioterapia spowoduje całkowitą remisję przerzutów w węzłach chłonnych u 20–40% chorych, u których przerzuty były obecne przed wdrożeniem leczenia [3]. U takich chorych, nawet gdy dojdzie do remisji zmian w węzłach pachowych, powinno się zastosować radioterapię. Jeżeli nie wykonaliśmy biopsji węzła wartowniczego przed chemioterapią, nie będziemy wiedzieli, że u chorej przerzuty były, a zatem nie będziemy wiedzieli, że są wskazania do radioterapii pachy. Wykonanie biopsji węzła wartowniczego tylko „po” to ryzyko pominięcia istotnej części leczenia u niektórych chorych.

Nasuwa się oczywiste pytanie: Dlaczego nie zrobić biopsji węzła wartowniczego dwukrotnie, to znaczy przed chemioterapią i po chemioterapii przedoperacyjnej? Mogłoby to być optymalne rozwiązanie. Niestety, nie jest. Wyniki badań są w tej kwestii bezlitosne.

Pierwsze badanie, które trzeba przytoczyć, to badanie SENTINA — wielośrodkowe badanie przeprowadzone w 103 placówkach leczniczych w Niemczech i Austrii [1].

Badaniem objęto ponad 2200 pacjentek. W jednym z ramion badania u chorych, u których wykryto przerzuty w węzle wartowniczym przed chemioterapią neoadiuwantową, stosowano chemioterapię, a następnie wykonano ponownie biopsję węzła wartowniczego wraz z limfadenektomią pachową. Dzięki temu możliwa była nie tylko ocena odsetka skutecznych identyfikacji węzłów wartowniczych, ale również ocena odsetka wyników fałszywie ujemnych ponownych biopsji węzła wartowniczego. Podczas powtórnej biopsji węzeł chłonny wartowniczy zidentyfikowano w 61% przypadków. To dramatycznie niski odsetek. W 52% przypadków uzyskano wyniki fałszywie ujemne, co oznacza, iż pomimo tego, że w węzle wartowniczym nie było przerzutów, znaleziono je w innych węzłach pachowych, usuniętych podczas limfadenektomii. To z kolei dramatycznie wysoki odsetek.

Drugie, nowsze badanie, przeprowadzone zostało przez Szwedów [4]. Wskaźniki jakości drugiej biopsji węzła wartowniczego można uznać za trochę lepsze niż w badaniu SENTINA, ale wciąż są to wskaźniki nie do zaakceptowania. Badanie przeprowadzone u 224 kobiet wykazało że odsetek skutecznych identyfikacji wynosił 70%, a odsetek wyników wynosił 25%.

Z obu tych badań wynika, że powtórna biopsja węzła wartowniczego u chorych poddawanych chemioterapii przedoperacyjnej jest zupełnie niewiarygodna.

Biopsję węzła wartowniczego możemy wykonać raz. Trzeba zatem podjąć decyzję, kiedy ją wykonać?

Jak napisałem powyżej, za wykonaniem biopsji węzła wartowniczego przed chemioterapią przedoperacyjną u chorych cN0 przemawia możliwość oceny stopnia zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia. Drugą przyczyną, która przemawia za wykonywaniem biopsji węzła wartowniczego przed chemioterapią przedoperacyjną u chorych cN0, a nie po chemioterapii, są wskaźniki, którymi oceniamy wiarygodność wyników biopsji: odsetek identyfikacji oraz odsetek wyników fałszywie ujemnych.

Pod względem odsetka skutecznych identyfikacji wykonywanie biopsji węzła wartowniczego przed chemioterapią przedoperacyjną przynosi bezkonkurencyjne wyniki. Odsetek ten wynosi 99–100%. To wyniki z badania SENTINA [1], w którym przed chemioterapią wykonano 1022 biopsje, i badania szwedzkiego [4], w którym wykonano 224 biopsje.

Gdy biopsja węzła wartowniczego wykonywana jest po chemioterapii przedoperacyjnej, wyniki są dużo gorsze. Do porównania wykorzystałem wyniki metaanalizy obejmującej 17 badań, w których wzięło udział ponad 1700 chorych na raka piersi [5]. Odsetki identyfikacji zawierały się w przedziale od 83% do 100%. Autorzy wyliczyli zbiorczo, że średni odsetek identyfikacji wyniósł 95%. Analiza poszczególnych badań wykorzystanych w tej metaanalizie wskazała, że badania w których osiągnięto 100% identyfikacji, były badaniami bardzo „małymi”. W każdym z tych badań biopsję

wykonano po chemioterapii u 17 chorych, co oznacza, że wiarygodność tych wyników jest również bardzo mała [6, 7].

Drugim wskaźnikiem, który trzeba przeanalizować, jest odsetek wyników fałszywie ujemnych. We wczesnych badaniach nad zastosowaniem biopsji węzła wartowniczego przed chemioterapią przedoperacyjną odsetek wyników fałszywie ujemnych był bardzo niski i wyniósł w niektórych badaniach nawet 0%. Wynik taki jest wręcz doskonały, ale niestety, mało wiarygodny. Badania, w których je uzyskano, obejmowały np. 11 lub 15 biopsji, więc nie można na ich podstawie wyciągać wiarygodnych wniosków [8, 9].

Wiarygodne wyniki uzyskano w cytowanym już badaniu szwedzkim, przeprowadzonym u 224 chorych [4]. W tym badaniu odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 7,4%, czyli wcale nie ma. Należy podkreślić, że do przypadków, które uznano za fałszywie ujemne, wliczono również te, w których stwierdzono jedynie mikroprzerzuty. Nie wiadomo, jaka jest ich istotność kliniczna po chemioterapii, dlatego potraktowano je dla bezpieczeństwa chorych jako istotne. Co było przyczyną tak wysokiego odsetka wyników fałszywie ujemnych? Nie można wykluczyć progresji choroby, i dlatego autorzy wysnuli wniosek, że można odstąpić od limfadenektomii pachowej, gdy w węzle wartowniczym pobranym przed chemioterapią nie ma przerzutów i gdy odpowiedź na chemioterapię jest dobra.

Odsetek wyników fałszywie ujemnych jest dużo wyższy, gdy biopsję węzła wartowniczego wykonuje się po chemioterapii przedoperacyjnej. W wykorzystanej już przeze mnie metaanalizie, której wyniki opublikowano w 2013 roku, obliczono, że zbiorczo odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 11,4% [5], jednakże w poszczególnych badaniach uwzględnionych w tej metaanalizie odsetki wyników fałszywie ujemnych wynosiły nawet 14%, 16%, 17% czy wręcz 28% [5].

Podsumowując to porównanie, oba wskaźniki przemawiają na korzyść biopsji węzła wartowniczego wykonywanej przed chemioterapią. Gdy biopsja węzła wartowniczego jest wykonywana przed chemioterapią, wyższe są odsetki identyfikacji (100% w porównaniu do 95%) i niższe są odsetki wyników fałszywie ujemnych (7,4% w porównaniu do 11,4%), niż ma to miejsce, gdy biopsję wykonuje się po chemioterapii.

Jak już wspominałem, przeciw biopsji węzła wartowniczego wykonywanej przed chemioterapią przemawia możliwość uzyskania całkowitej remisji klinicznej w obrębie węzłów chłonnych u 20–40% chorych poddanych chemioterapii. Oznacza to, że gdy wykonamy biopsję węzła wartowniczego przed chemioterapią i stwierdzimy przerzut, to powinniśmy po chemioterapii wykonać limfadenektomię pomimo tego, że u 20–40% chorych mogło dojść do całkowitej remisji przerzutów. To z kolei oznacza, że u części chorych leczenie może być nadmierne. Jak duży jest to problem? Wśród chorych cN0 zakwalifikowanych do badania SENTINA, u 40% chorych biopsja węzła wartowniczego wykonana przed chemiotera-

pią wykazała istnienie przerzutów. Jeżeli do remisji doszło w 20–40% przypadków, to ryzyko nadmiernego leczenia chirurgicznego dotyczyło 8–16% chorych. Interpretacja, czy to dużo czy mało, zależy od tego, czego boimy się bardziej: leczenia tych, które mogą tego nie potrzebować, czy nieleczenia tych, które mogą tego leczenia bezwzględnie wymagać.

Co jeszcze oprócz wskaźników przemawia przeciw biopsji węzła wartowniczego wykonywanej po chemioterapii przedoperacyjnej? Biologia. Badania wskazują, że po chemioterapii w naczyniach chłonnych powstają zmiany, np. o typie włóknienia, które mogą zaburzać spływ chłonny. Entuzjaści biopsji wykonywanej po chemioterapii wskazują, że tylko w 5% przypadków spływ jest inny [5]. Ale to właśnie o te 5% chodzi. Taka właśnie jest różnica w odsetku identyfikacji węzłów wartowniczych oraz w odsetku wyników fałszywie ujemnych między biopsjami wykonywanymi przed chemioterapią i po chemioterapii — na korzyść biopsji wykonywanej przed chemioterapią przedoperacyjną.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Prof. dr hab. n. med. Janusz Piekarski

Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi

ul. Paderewskiego 4

93–509 Łódź

e-mail: janusz.piekarski@umed.lodz.pl

Otrzymało i przyjęło do druku: 10 kwietnia 2017 r.

Na podstawie wystąpienia podczas V Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory Journal of Oncology*, „Debaty onkologiczne”, Warszawa, 7–8 kwietnia 2017 r.

Piśmiennictwo

1. Kuehn T, Bauerfeind T, Fehm T i wsp. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618.
2. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines: Breast cancer, Version II*, 2016. www.nccn.org.
3. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK i wsp. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230: 72–78.
4. Zetterlund L, Celebioglu F, Axelsson R i wsp. Swedish prospective multicenter trial on the accuracy and clinical relevance of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163: 93–101.
5. Fontein DBY, van de Water W, Mieog JSD i wsp. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy — recommendation for clinical guidance. *EJSO* 2013; 39: 417–424.
6. Tanaka Y, Meada H, Ogawa Y i wsp. Sentinel node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2006; 15: 927–931.
7. Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L i wsp. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2003; 84: 63–67.
8. Schrenk P, Tausch G, Wolf S i wsp. Sentinel node mapping performed before preoperative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes. *Am J Surg* 2008; 196: 176–183.
9. Menard JP, Extra JM, Jacquemier J i wsp. Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *EJSO* 2009; 35: 916–920.