

Biopsję węzłów wartowniczych u chorych na raka piersi otrzymujących indukcyjną chemioterapię należy wykonać po zakończeniu chemioterapii

Renata Duchnowska

Biopsja węzła wartowniczego (SLN — *sentinel lymph node*) u chorych na wczesnego raka piersi leczonych z oszczędzeniem piersi jest obecnie standardowym postępowaniem. Biopsja SLN pozwala u dużej części chorych odstąpić od usuwania pachowych węzłów chłonnych, a tym samym zmniejszyć ryzyko powikłań i poprawić jakość życia chorych. Celem przedoperacyjnej chemioterapii jest zmniejszenie zakresu chirurgii w obrębie zarówno pierwotnego ogniska nowotworu, jak i pachowych węzłów chłonnych. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że biopsja SLN po przedoperacyjnej chemioterapii u chorych z cechą kliniczną N0 i N1–2 jest wiarygodna i u wielu z nich pozwala uniknąć usuwania pachowych węzłów chłonnych. Istnieją zatem racjonalne argumenty uzasadniające wykonanie biopsji SLN po zakończeniu przedoperacyjnej chemioterapii.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 4: 342–344

Słowa kluczowe: węzeł wartowniczy, chemioterapia indukcyjna, rak piersi

Wstęp

Wartowniczy węzeł chłonny (SLN — *sentinel lymph node*) jest pierwszym węzłem chłonnym na drodze spływu chłonki z pierwotnego ogniska nowotworu. Zakłada się, że SLN jest pierwszym miejscem gromadzenia się komórek nowotworowych na etapie powstawania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [1–3]. Najczęściej stosowaną metodą identyfikacji węzła wartowniczego jest przedoperacyjna limfoscyntygrafia z wykorzystaniem radionuklidu ^{99m}Tc na nośniku albuminowym, połączona ze śródoperacyjnym wybarwieniem dróg chłonnych błękitem metylu. W niektórych ośrodkach, w celu zwiększenia czułości identyfikacji SLN, stosuje się techniki hybrydowe, tj. połączenie obrazowania czynnościowego z morfologicznym (SPECT/CT — *single photon emission with a low-dose CT*) [4]. Podczas zabiegu operacyjnego usuwa się węzły chłonne o największej ra-

dioaktywności i najbardziej wybarwione, które uznaje się za SLN. Przyjmuje się, że czułość biopsji SLN powinna wynosić powyżej 90%, a odsetek wyników fałszywie ujemnych poniżej 10%. Na poprawę odsetka zidentyfikowanych SLN zasadniczy wpływ ma liczba wykonanych przez chirurga procedur, czyli doświadczenie i praktyka [5–7].

Przedoperacyjną (indukcyjną) chemioterapię u chorych na raka piersi stosuje się w celu zmniejszenia zaawansowania guza pierwotnego lub/i zajętych węzłów chłonnych, co pozwala na przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś. W przypadkach bardziej zaawansowanych (cecha T4, N2–3) przedoperacyjna chemioterapia ma ułatwić lub umożliwić przeprowadzenie doszczętnego zabiegu operacyjnego [8]. Obecnie u chorych na tzw. fenotypy agresywne, a jednocześnie cechujące się wysoką wrażliwością na chemioterapię lub/i leczenie ukierunkowane molekularnie

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Artykuł w wersji pierwotnej:

Duchnowska R. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with induction chemotherapy should be performed after the completion of chemotherapy. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 270–272.

Należy cytować wersję pierwotną.

(rak trójujemny i HER2-dodatni), leczenie indukcyjne stosuje się często także u chorych z cechą N0, jeśli guz ma średnicę powyżej 2 cm [8, 9]. W tych fenotypach odsetek uzyskiwanych całkowitych regresji guza (pCR — *pathologic complete response*) wpływa na poprawę parametrów przeżycia [9].

Radioterapia vs limfadenektomia pachowa u chorych z kliniczną cechą N0 i przerzutem w węzle wartowniczym

W trzech prospektywnych badaniach klinicznych (ACOSOG Z0011, AMAROS, IBCSG 23-01) wykazano, że u chorych z obecnością przerzutów w SLN można uniknąć usunięcia pachowych węzłów chłonnych. W badaniu ACOSOG Z0011, porównującym leczenie z udziałem lub bez udziału limfadenektomii pachowej u chorych leczonych oszczędzająco zawierającymi pooperacyjną radioterapię polami tangencjonalnymi wykazano, że przy zajęciu przerzutami 1 lub 2 SLN odsetek nawrotów miejscowo-regionalnych, czas do nawrotu choroby i czas całkowitego przeżycia są po 5 latach podobne, pomimo że w grupie poddanej limfadenektomii pachowej u około 30% chorych stwierdzono obecność przerzutów do kolejnych węzłów chłonnych [10]. Badanie AMAROS wykazało, że napromienianie pachy jest równie skuteczne jak zabieg operacyjny, przy znacznie mniejszym ryzyku powikłań [11]. Podobne wyniki przyniosło badanie IBCSG 23-01, które obejmowało chorych z mikroprzerzutami w SLN [12].

Przedoperacyjna chemioterapia u chorych z cechą kliniczną N0

Przed rozpoczęciem przedoperacyjnej chemioterapii u chorych z cechą cN0 należy wykonać szereg dodatkowych badań, w tym m.in. ultrasonografię dołu pachowego, połączoną w przypadku podejrzenia przerzutów z biopsją pachowych węzłów chłonnych, a także oznaczyć guz pierwotny za pomocą klipsów lub tatuażu. W niektórych ośrodkach, w celu oceny zaawansowania, wykonuje się dodatkowo badanie piersi rezonansem magnetycznym lub pozytonową tomografię emisyjną połączoną z tomografią komputerową (PET/CT). Odroczenie wykonania biopsji SLN do czasu ukończenia przedoperacyjnej chemioterapii nie zmniejsza istotnie dokładności badania; odsetek zidentyfikowanych SLN wynosi w tej grupie ponad 90%, a wyniki fałszywie ujemne dotyczą 6–9% chorych [13–15]. Dlatego też w zaleceniach międzynarodowych, w tym w najnowszych zaleceniach konferencji dotyczącej leczenia wczesnego raka piersi — St. Gallen, u chorych z cechą N0 zaleca się wykonanie biopsji SLN po zakończeniu przedoperacyjnej chemioterapii [8] (www.oncoconferences.ch/BCC).

Przedoperacyjna chemioterapia u chorych z cechą kliniczną N+

W przypadku stwierdzenia klinicznej cechy cN+ i jej potwierdzenia biopsją cienkoigłową nie ma potrzeby wyko-

Tabela 1. Odsetek pCR w obrębie węzłów chłonnych po przedoperacyjnej chemioterapii

Badanie	N	Odsetek pCR w węzłach chłonnych
ACOSOG Z1071 (cT0–4N1/2) ¹⁶	649	41%
SN FNAC (cT0–3N1/2) ¹⁷	145	35%
Mamtani (cT0–3N1/2) ¹⁸	195	49%

nywania biopsji SLN przed przedoperacyjną chemioterapią, bowiem zabieg ten wykonuje się wyłącznie u chorych bez klinicznych lub patologicznych cech zajęcia przerzutami pachowych węzłów chłonnych. Niezależnie od tego wykonanie biopsji SLN przed przedoperacyjną chemioterapią nie zmieniłoby zaawansowania klinicznego i nie wpływało na wybór rodzaju zabiegu chirurgicznego, natomiast zwiększałoby ryzyko powikłań i koszty diagnostyki. Należy także pamiętać, że głównym celem przedoperacyjnej chemioterapii, obok możliwości wykonania zabiegu z zachowaniem piersi, jest uniknięcie limfadenektomii pachowej. W kilku badaniach wykazano, że odsetek pCR w obrębie węzłów chłonnych po przedoperacyjnej chemioterapii, zwłaszcza w fenotypach: trójujemnym i HER2-dodatnim, wynosi 40–50% [16–18] (tab. I). Co ważne, limfadenektomii pachowej można uniknąć u około 50% chorych z potwierdzoną pCR w SLN po przedoperacyjnej chemioterapii, zwłaszcza że większość z nich, w związku z wyjściowym zajęciem przerzutami pachowych węzłów chłonnych, otrzyma radioterapię na pola węzłowe [8, 16–18] (www.oncoconferences.ch/BCC). Wpisuje się to w obecnie szeroko akceptowaną tendencję do ograniczania limfadenektomii pachowej u chorych na raka piersi (www.oncoconferences.ch/BCC). Co więcej, pomimo wcześniejszych obaw dotyczących identyfikacji SLN po przedoperacyjnej chemioterapii i wysokiego ryzyka wyników fałszywie ujemnych analiza prospektywnych badań ACOSOG Z1071 i SENTINA wykazała, że czułość biopsji SLN w przypadku usunięcia co najmniej 3 SLN przekracza 90%, a odsetek wyników fałszywie ujemnych mieści się w granicach 10% [19, 20].

Podsumowanie

Przedoperacyjną chemioterapię stosuje się głównie w celu zmniejszenia zakresu chirurgii, w tym również w odniesieniu do pachowych węzłów chłonnych. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że biopsja SLN po przedoperacyjnej chemioterapii jest wiarygodna i u dużej części chorych pozwala uniknąć limfadenektomii pachowej. Możliwość takiej nie stwarza wykonanie SLN przed rozpoczęciem przedoperacyjnej chemioterapii. W konsekwencji standardowym postępowaniem staje się obecnie wykonanie biopsji SLN po zakończeniu chemioterapii, niezależnie od wyjściowego stanu pachowych węzłów chłonnych [8, 19–21], (www.oncoconferences.ch/BCC).

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska

Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
04–141 Warszawa
e-mail: rdt@wp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 7 maja 2017 r.

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

Piśmiennictwo

1. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D i wsp. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 126–130.
2. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V i wsp. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864–1867.
3. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C i wsp. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818–1822.
4. Chen SL, Iddings DM, Scheri RP i wsp. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 292–309.
5. Taft L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001; 182: 347–350.
6. Sanidas EE, de Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am J Surg* 2003; 185: 202–210.
7. Kuehn T, Bembek A, Decker T i wsp.; Consensus Committee of the German Society of Senology. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103: 451–461.
8. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A i wsp. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–1546.
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M i wsp. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–172.
10. Giuliano AE, Ballman K, McCall L i wsp. 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; 264: 413–420.
11. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME i wsp. 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; 15: 1303–1310.
12. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S i wsp. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
13. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA i wsp. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009; 250: 558–566.
14. Classe JM, Bordes V, Campion L i wsp. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinel et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 726–732.
15. Geng C, Chen X, Pan X i wsp. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0162605.
16. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA i wsp. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–1461.
17. Boileau JF, Poirier B, Basik M i wsp. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 258–264.
18. Mamtani A, Barrio AV, King TA i wsp. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3467–3474.
19. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T i wsp. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618.
20. Fu JF, Chen HL, Yang J i wsp. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e105316.
21. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O i wsp. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg* 2016; 212: 969–981.