

Biopsja węzła chłonnego wartowniczego jest metodą coraz szerzej stosowaną u chorych na raka piersi. Pozwala ona na odstępianie od wykonywania u wybranych chorych elektywnej limfadenektomii pachowej, co ma zasadnicze znaczenie dla redukcji powikłań. Nasuwa się pytanie, czy u chorych na raka piersi odstępianie od limfadenektomii pachowej na podstawie ujemnego wyniku biopsji węzła chłonnego wartowniczego nie wpłynie niekorzystnie na wyniki leczenia? Aby odpowiedzieć na to pytanie, dokonaliśmy przeglądu piśmiennictwa dotyczącego odsetka nawrotów w okolicy pachowej po biopsji węzła chłonnego wartowniczego bez limfadenektomii pachowej. W medianie czasu obserwacji od 24 do 46 mies. częstość nawrotów w tej okolicy wynosiła od 0 do 1,4 proc., co jest porównywalne do odsetka nawrotów po limfadenektomii pachowej. Sprawdziliśmy, jaki wpływ mogą mieć wyniki fałszywie ujemne na podjęcie decyzji o zastosowaniu leczenia uzupełniającego. W analizowanej przez nas pracy Nano i wsp. wykazano, że jedynie 0,7 proc. chorych na skutek uzyskanego wyniku fałszywie ujemnego nie otrzymałoby optymalnego leczenia uzupełniającego. Przyjrzelśmy się również badaniom randomizowanym, porównującym wyniki leczenia chorych po biopsji węzła wartowniczego bez limfadenektomii pachowej z wynikami po standardowej limfadenektomii pachowej. W opublikowanym w 2003 r. przez Veronesiego i wsp. badaniu randomizowanym, przeprowadzonym na grupie chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego bez limfadenektomii, nie stwierdzono w ciągu 46 mies. obserwacji większej liczby zdarzeń niekorzystnych i zgonów w porównaniu z grupą chorych po limfadenektomii pachowej. Aktualnie na świecie prowadzonych jest 9 prospektywnych badań randomizowanych na dużych grupach chorych dotyczących różnych aspektów biopsji węzła wartowniczego i dopiero po ich zakończeniu w pełni można będzie odpowiedzieć na postawione przez nas pytanie.

Słowa kluczowe: rak piersi, biopsja węzła chłonnego wartowniczego, nawrót w okolicy pachowej, leczenie uzupełniające, badania randomizowane.

Czy biopsja węzła chłonnego wartowniczego nie zmniejsza szansy na wyleczenie chorych na raka piersi?

Does sentinel lymph node biopsy not reduce a chance to cure breast cancer patients?

Piotr Pluta, Janusz Piekarski, Dariusz Nejc, Arkadiusz Jeziorski

Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi

WSTĘP

Pierwsza praca dotycząca biopsji węzła chłonnego wartowniczego u chorych na raka piersi ukazała się ponad 10 lat temu [1]. Od tego czasu powstało wiele publikacji oceniających użyteczność tej metody. W celu określenia czułości i swoistości biopsji węzła wartowniczego oraz liczby wyników fałszywie ujemnych u wszystkich chorych po biopsji węzła chłonnego wartowniczego wykonywano standardową limfadenektomię pachową. Badania te nie dają informacji o wynikach leczenia chorych, u których po biopsji węzła chłonnego wartowniczego i uzyskaniu wyniku ujemnego odstąpiono od limfadenektomii pachowej. Usunięcie węzłów chłonnych pachowych u chorych na raka piersi zmniejsza liczbę nawrotów w tej okolicy [2], a uzyskany wynik histopatologiczny pozwala na określenie stopnia zaawansowania choroby – informacji wpływającej na decyzję o podjęciu leczenia uzupełniającego [3, 4]. Zabieg ten ma również wpływ na przeżycia odległe chorych [5]. Jednak wykonanie limfadenektomii pachowej obarczone jest wieloma powikłaniami, taki-

mi jak chłonnokotok, obrzęk chłonny, zaburzenia ruchu i czucia obręczy barkowej z towarzyszącymi bólami; powikłania te mogą pojawić się nawet u ponad 80 proc. chorych po zabiegu [6–8]. Z kolei powikłania po biopsji węzła chłonnego wartowniczego są dużo rzadsze [9, 10]. Zmniejszenie odsetka powikłań nie może stanowić podstawowego argumentu, przemawiającego za możliwością odstępiania od limfadenektomii pachowej w oparciu o wynik biopsji węzła chłonnego wartowniczego, gdyż nie powinno odbyć się to kosztem pogorszenia wyników leczenia. Dlatego też, biorąc pod uwagę możliwość uzyskania wyniku fałszywie ujemnego biopsji węzła chłonnego wartowniczego, autorzy postanowili na podstawie dostępnego piśmiennictwa ocenić, jakie mogą być konsekwencje kliniczne odstępiania od limfadenektomii pachowej u chorych, u których w pobranych węzłach chłonnych wartownicznych nie stwierdzono obecności przerzutów. Autorzy sprawdzili także, czy znane są wyniki randomizowanych badań, w których porównywano wyniki odległe po limfadenektomii pachowej i po biopsji węzła chłonnego wartowniczego.

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a technique gaining popularity in the treatment of breast cancer patients. This procedure allows to avoid performing elective axillary dissection (AD) in a specified group of patients, which has an important implication for reducing morbidity. Nevertheless, the decision of abandonment AD in sentinel lymph node negative patients raises some concerns about compromising the chances of cure in this group of patients. This review examines data regarding axillary recurrences after SLNB without AD. Clinical trials showed that during follow-ups ranging from 24 to 46 months, axillary recurrence developed in 0 to 1.4% of patients after SLNB alone, and these data are similar to outcomes after AD. We were concerned with the implications of false-negative biopsies for adjuvant treatment. Nano et al demonstrated that owing to a false-negative SLNB, only 0.7% of patients in that study would not have received adjuvant systemic therapy, which could have potentially jeopardized their survival prospects. We also looked through the randomized trials comparing SLNB alone with AD. In the randomized trial conducted by Veronesi et al there were no significant differences between SLNB-alone group and AD group in the rate of unfavorable events and deaths during 46 months of follow-up. However, before large clinical randomized trials concerning different aspects of sentinel lymph node biopsy are finalized, we are not able to provide a complete answer to the title question.

Key words: breast cancer, sentinel lymph node biopsy, axillary recurrence, adjuvant treatment, randomized trials

WYNIKI FAŁSZYWIE UJEMNE

Obawy związane z biopsją węzła chłonnego wartowniczego wynikają z możliwości uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Terminem tym określa się sytuację, w której w badaniu histopatologicznym w pobranych węzłach wartowniczych nie stwierdza się przerzutów, ale są one obecne w pozostałych regionalnych węzłach chłonnych. Przyczyny prowadzące do uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych nie są do końca jasne, niemniej przyjmuje się, że mogą one wynikać z błędnego wykonania zabiegu przez chirurga (związanego z brakiem doświadczenia w tego typu zabiegach lub błędami w podaniu znacznika i/lub barwnika), obecności w naczyniach i węzłach chłonnych zatorów z komórek nowotworowych zaburzających przepływ znacznika/barwnika z ogniska pierwotnego do węzła chłonnego wartowniczego (kwalifikowanie do zabiegu chorych z klinicznymi cechami N1) lub nieprecyzyjną oceną patologiczną [11–13]. Odsetek wyników fałszywie ujemnych u chorych, u których po biopsji węzła chłonnego wartowniczego wykonywano limfadenektomię pachową, sięga nawet 40 proc. [14]. Jednak badania wskazują również, że wraz z nabyciem doświadczenia przez chirurgów wykonujących ten zabieg, odsetek ten zmniejsza się do ok. 5 proc. [14, 15].

Nawroty w okolicy pachowej

Nawroty w okolicy pachowej po standardowej limfadenektomii pa-

chowej są zjawiskiem rzadkim i dotyczą 1 proc. chorych [16]. W tab. 1. przedstawiono odsetek wznów w okolicy pachowej po biopsji węzła chłonnego wartowniczego bez limfadenektomii pachowej. Podczas obserwacji, której mediana wynosiła od 24 do 46 mies., częstość nawrotów w tej okolicy zawarta była w zakresie od 0 do 1,4 proc. Są to zatem wyniki zbliżone do obserwowanych po limfadenektomii pachowej. Czas tych obserwacji jest stosunkowo krótki, przez co istnieje możliwość wzrostu liczby nawrotów wraz z upływem czasu. Jednak w obserwacjach długoterminowych, prowadzonych u chorych na raka piersi, u których wykonano limfadenektomię pachową zaobserwowano, że mediana czasu do nawrotu w okolicy pachowej wynosiła od 17 do 19 mies. [16, 17]. Mediana czasu do nawrotu była krótsza niż czas obserwacji w badaniach nad zastosowaniem biopsji węzła chłonnego wartowniczego. Na podstawie przedstawionych publikacji wydaje się zatem, że odstąpienie od limfadenektomii pachowej w oparciu o wynik biopsji węzła chłonnego wartowniczego nie wpływa na wzrost liczby wznów w okolicy pachowej w porównaniu ze standardową limfadenektomią pachową, wykonywaną u wszystkich chorych na raka piersi.

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Podstawowym wskazaniem do zastosowania leczenia uzupełniającego u chorych na raka piersi

Tab. 1. Odsetek nawrotów w okolicy pachowej u chorych, u których ze względu na ujemny wynik biopsji węzła chłonnego wartowniczego odstąpiono od limfadenektomii pachowej
Table 1. Axillary recurrence rate after sentinel lymph node biopsy without axillary dissection

Badanie	Liczba chorych	Mediana czasu obserwacji (mies.)	Odsetek nawrotów (proc.)
Giuliano i wsp. [25]	67	39	0 (0/67)
Roumen i wsp. [26]	100	24	1 (1/100)
Chung i wsp. [27]	208	26	1,4 (3/208)
Veronesi i wsp. [20]	167	46	0 (0/167)
Reitsamer i wsp. [28]	200	36	0 (0/200)

jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych [3, 4]. Biorąc pod uwagę możliwość uzyskania wyniku fałszywie ujemnego, istnieje obawa, że biopsja węzła chłonnego wartowniczego spowoduje, że część chorych nie otrzyma leczenia uzupełniającego, pomimo obecności przerzutów w węzłach chłonnych pachowych.

Odpowiedź na pytanie, jak duża grupa chorych narażona jest na odstąpienie od zastosowania leczenia uzupełniającego z powodu wyników fałszywie ujemnych biopsji węzła chłonnego wartowniczego, można znaleźć w badaniu przeprowadzonym przez Nano i wsp. [12]. Wykazali oni, że jedynie u 2 (0,7 proc.) z 285 chorych, u których wykonano biopsję węzła wartowniczego, wynik fałszywie ujemny mógłby wpłynąć na zastosowanie leczenia, które nie jest optymalne dla danej grupy chorych.

Również inni autorzy sugerują, że przy braku informacji o stanie histologicznym węzłów chłonnych pachowych decyzje o zastosowaniu leczenia uzupełniającego można podjąć w oparciu o dane o ognisku pierwotnym [18, 19]. Wydaje się zatem, że biopsja węzła chłonnego wartowniczego, nawet przy ryzyku uzyskania wyniku fałszywie ujemnego, nie powinna znacząco przyczyniać się do zmniejszenia szansy na wyleczenie chorych na raka piersi z powodu błędnej decyzji o odstąpieniu od leczenia uzupełniającego.

BADANIA RANDOMIZOWANE

Do pełnej oceny możliwości odstąpienia od wykonywania standardowej limfadenektomii pachowej u chorych z ujemnym wynikiem biopsji węzła chłonnego wartowniczego niezbędne są prospektywne badania randomizowane, przeprowadzone na dużych grupach chorych, z długim czasem obserwacji. W sierpniu 2003 r. na łamach *New England Journal of Me-*

dicine ukazała się praca Veronesiego i wsp. [20], w której zaprezentowano wyniki badania randomizowanego, porównującego wyniki leczenia chorych na raka piersi po biopsji węzła chłonnego wartowniczego bez limfadenektomii z wynikami po standardowej limfadenektomii pachowej. Badanie to obejmowało grupę 516 chorych z pierwotnym rakiem piersi o średnicy do 2 cm; mediana czasu obserwacji wynosiła 46 mies. W grupie chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego bez limfadenektomii nie stwierdzono większej liczby zdarzeń niekorzystnych (tj. miejscowych nawrotów choroby, przerzutów odległych, rozwoju innych nowotworów i zgonów) w porównaniu z grupą chorych po limfadenektomii pachowej. Ze względu na niewielką liczbę chorych zakwalifikowanych do badania oraz krótki okres obserwacji nie można na podstawie tej pracy wyciągnąć ostatecznych wniosków co do możliwości bezpiecznego odstąpienia od standardowej limfadenektomii pachowej na rzecz biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka piersi.

Aktualnie na świecie prowadzonych jest 9 prospektywnych badań randomizowanych, dotyczących różnych aspektów biopsji węzła wartowniczego [21, 22]. Część z tych badań ma na celu porównanie odległych wyników leczenia, uzyskanych po biopsji węzła wartowniczego i po standardowej limfadenektomii pachowej.

W Europie w 2000 r. rozpoczęto badanie KiSS (*German Clinical Interdisciplinary Sentinel Study*), w którym udział bierze 128 oddziałów ginekologicznych [23]. W badaniu tym chorzy (docelowo w liczbie 1 912), z ujemnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, losowo kwalifikowani są do standardowej limfadenektomii pachowej lub do obserwacji. Celem badania jest określenie 5-letnich

przeżyć całkowitych oraz przeżyć wolnych od objawów nawrotu choroby, a także chorobowości i jakości życia chorych w obu badanych grupach.

W maju 2001 r. w Stanach Zjednoczonych *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* we współpracy z *University of Vermont* rozpoczął randomizowane badanie III fazy (NSABP – 32), mające na celu porównanie biopsji węzła wartowniczego ze standardową limfadenektomią pachową u chorych na raka piersi bez klinicznych cech przerzutów do węzłów chłonnych [24]. Badanie ma obejmować 4 500 chorych, którzy są losowo kwalifikowani do grupy, w której po biopsji węzła chłonnego wartowniczego wykonuje się limfadenektomię pachową, z usunięciem węzłów chłonnych piętra I i II, bądź do grupy chorych, u których limfadenektomię pachową wykonuje się jedynie w wypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym, określonych w badaniu śródoperacyjnym odciskowych preparatów cytologicznych lub po ocenie trwałych preparatów barwionych eozyną – hematoksyliną. Wykonywane jest również badanie z użyciem techniki immunohistochemicznej, ze znakowanymi przeciwciałami antycytkeratynowymi. W celu ustalenia wartości prognostycznej mikroprzerzutów, w przypadku ich wykrycia, nie wykonuje się uzupełniającej limfadenektomii pachowej. Obecnie w badaniu tym bierze udział 217 chirurgów z 73 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.

Być może badania te pozwolą w pełni odpowiedzieć na pytanie, czy biopsja węzła wartowniczego jest metodą dającą wyniki leczenia porównywalne z limfadenektomią pachową.

PODSUMOWANIE

Biopsja węzła chłonnego wartowniczego jest metodą bardzo obiecującą. W żadnym z dotychczas opublikowanych przez duże ośrod-

ki badań nie znaleziono przesłanek, wskazujących na możliwość uzyskania gorszych wyników leczenia po biopsji węzła chłonno-wartowniczego w porównaniu z limfadenektomią pachową. Wyniki fałszywie ujemne są stosunkowo rzadkie, a ich liczba maleje wraz z nabywaniem przez chirurgów doświadczenia. Wynik fałszywie ujemny może być przyczyną odstąpienia od optymalnego leczenia uzupełniającego jedynie u niewielkiej grupy chorych, gdyż jego zastosowanie w dużej mierze zależy od cech patologicznych ogniska pierwotnego. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że u chorych, u których w oparciu o ujemny wyniki biopsji węzła chłonno-wartowniczego odstąpiono od limfadenektomii pachowej, nie doszło do większej liczby nawrotów w okolicy pachowej. Niemniej do momentu zakończenia wieloośrodkowych badań randomizowanych, oceniających przeżycia odległe chorych nie można jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy biopsja węzła chłonno-wartowniczego daje chorym na raka piersi takie same szanse na wyleczenie, co limfadenektomia pachowa. Jednak wszystkie przesłanki napawają optymizmem i zachęcają do prowadzenia dalszych badań klinicznych nad zastosowaniem tej metody u wybranych chorych na raka piersi.

PIŚMIENNICTWO

- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe*. Surg Oncol 1993; 2: 335-9.
- Orr RK. *The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a Bayesian meta-analysis*. Ann Surg Oncol 1999; 6: 109-16.
- Thuerlimann B. *International consensus meeting on the treatment of primary breast cancer 2001*, St. Gallen, Switzerland. Breast Cancer 2001; 8: 294-7.
- Rak piersi; zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii*. Krzakowski M (red.). *Materiał przedstawiony uczestnikom III Ogólnopolskiej Konferencji Diagnostyka i leczenie raka piersi*. Warszawa – Falenty, 3-5 kwietnia 2003 r.: 14.
- Langlands AO, Prescott RJ, Hamilton T. *A clinical trial in the management of operable cancer of the breast*. Br J Surg 1980; 67: 170-4.
- Yeoh EK, Denham JW, Davies SA, et al. *Primary breast cancer. Complications of axillary management*. Acta Radiol Oncol 1986; 25: 105-8.
- Keramopoulos A, Tsiou C, Minaretzis D, et al. *Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: a multivariate approach*. Oncology 1993; 50: 445-9.
- Petrek JA, Heelan MC. *Incidence of breast carcinoma-related lymphedema*. Cancer 1998; 83: 2776-81.
- Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, et al. *Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma*. Cancer 2000; 88: 608-14.
- Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, et al. *Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy*. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 341-50.
- Farshid G, Pradhan M, Kollias J, et al. *Computer simulations of lymph node metastasis for optimizing the pathologic examination of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma*. Cancer 2000; 89: 2527-37.
- Nano MT, Kollias J, Farshid G, et al. *Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer*. Br J Surg 2002; 89: 1430-4.
- Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. *Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what went wrong?* Eur J Surg Oncol 2003; 29: 336-40.
- Nieweg OE, Jansen L, Valdes Olmos RA, et al. *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. Eur J Nucl Med 1999; 26: S11-6.
- Tafra L. *The learning curve and sentinel node biopsy*. Am J Surg 2001; 182: 347-50.
- Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, et al. *Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer*. Am J Surg 2000; 180: 252-6.
- Fodor J, Polgar C, Major T, et al. *The time-course of metastases from breast cancer after mastectomy and breast-conserving surgery with and without isolated local-regional recurrence*. Breast 2002; 11: 53-7.
- Jamali FR, Kurtzman SH, Deckers PJ. *Role of axillary dissection in mammographically detected breast cancer*. Surg Oncol Clin N Am 1997; 6: 343-58.
- Haffty BG, Ward B, Pathare P, et al. *Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in the conservative treatment of breast cancer*. J Clin Oncol 1997; 15: 691-700.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*. N Engl J Med 2003; 349: 546-53.
- Goyal A, Mansel RE. *Current status of sentinel lymph node biopsy in solid malignancies*. World J Surg Oncol 2004; 2: 9.
- Mansel RE, Goyal A. *European studies on breast lymphatic mapping*. Semin Oncol 2004; 31: 304-10.
- ASCO 2002; abstr 2053. http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002636-00_18-0016-00_19-002053,00.asp
- Krag DN, Harlow S, Weaver D, et al. *Radiolabeled sentinel node biopsy: collaborative trial with the National Cancer Institute*. World J Surg 2001; 25: 823-8.
- Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. *Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer*. J Clin Oncol 2000; 18: 2553-9.
- Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, et al. *Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection*. Br J Surg 2001; 88: 1639-43.
- Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. *Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy*. Am J Surg 2002; 184: 310-4.
- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. *200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection – no axillary recurrences after a 3-year follow-up*. Br J Cancer 2004; 90: 1551-4.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. **Piotr Pluta**

Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
93-509 Łódź
ul. Paderewskiego 4
tel. + 48 42 689 54 41
e-mail: piotrpluta@op.pl