

SENTINELOVÁ BIOPSIE U KARCINOMU PRSU A NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

SENTINEL NODE BIOPSY AND NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER

FAIT, V.¹, CHRENKO, V.¹, GATĚK, J.²

¹ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO, ODDĚLENÍ CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

² NEMOCNICE ATLAS, ZLÍN

Souhrn: Sentinelová biopsie se stává standardem u časných karcinomů prsu a umožňuje vypustit disekci axilly u značného procenta pacientek. Otázkou je možnost využití tohoto konceptu v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií, která je dalším moderním trendem léčby mamárních nádorů. V zásadě je možné vyhledání sentinelové uzliny před a po chemoterapii. Řada studií prokazuje, že schůdné jsou obě cesty, větší pozornost je věnována možnosti sentinelové biopsie po chemoterapii, jak odpovídá klinické potřebě. Analýza studií ukazuje, že sentinelová biopsie po chemoterapii je ve zkušených rukou bezpečná a přesná metoda, plně srovnatelná se standardní sentinelovou biopsií a přehnaná skeps vůči tomuto postupu je zbytečná.

Klíčová slova: karcinom prsu, neoadjuvantní chemoterapie, sentinelová biopsie

Summary: Sentinel node biopsy is becoming a standard procedure in early breast cancer and allows to omit axillar dissection in a substantial percentage of patients. The use of this concept in combination with neoadjuvant chemotherapy, which represents another modern therapeutic trend, is being discussed. There are two possible ways of such sentinel node biopsy application: before and after chemotherapy. Numerous studies show that both are usable. Greater attention is given to the post-chemotherapy way, according to the clinical need. Study analysis demonstrates that sentinel node biopsy after chemotherapy in experienced hands is a safe and accurate procedure, fully comparable with standard sentinel biopsy. An exaggerated scepticism towards this procedure appears unnecessary.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, sentinel node biopsy

Úvod

Neoadjuvantní chemoterapie je standardem léčby pro pacientky s pokročilejším karcinomem prsu a je stále častěji uplatňována i u časnějších stádií.

Dalším moderním přístupem k terapii karcinomu prsu je aplikace sentinelové biopsie s možností vypuštění disekce axilly. Důslednou aplikací sentinelové biopsie lze u časných karcinomů disekci axilly vypustit u 70-80% pacientek. Vzhledem k tomu, že disekce axilly je hlavní příčinou pooperační morbidit pacientek s karcinomem prsu s mnohdy velmi komplikovanou a jen částečně účinnou léčbou, je toto číslo zajímavé jak z hlediska prospěchu jednotlivých pacientek, tak i z hlediska celospolečenského.

Oba tyto přístupy se v některých případech vzájemně kříží, a při současném trendu posunu neoadjuvantní chemoterapie do časnějších stádií se s těmito situacemi setkáváme stále častěji. Běžný je spíše skeptický přístup k použití sentinelové biopsie v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií, ve starších publikacích je předchozí chemoterapie přímo udávána jako kontraindikace k sentinelové biopsii. Indikace sentinelové biopsie se stále rozšiřují a donedávna jasné kontraindikace jsou již jen relativní, nebo dokonce vůbec neplatí. Skutečností je i to, že některé pacientky v těchto případech i samy aktivně použití sentinelové biopsie vyžadují. Je tedy na místě stručně zmapovat současný stav problematiky.

Za jakých situací nám tedy může být sentinelová biopsie nápomocna v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií?

Vyhledání a vyšetření sentinelové uzliny je přínosné pro diagnostiku a terapii v případech, kdy nejsou klinicky ani subklinicky detekovatelné uzlinové metastázy.

V kombinaci s neoadjuvantní systémovou terapií může tato situace nastat ve dvou případech:

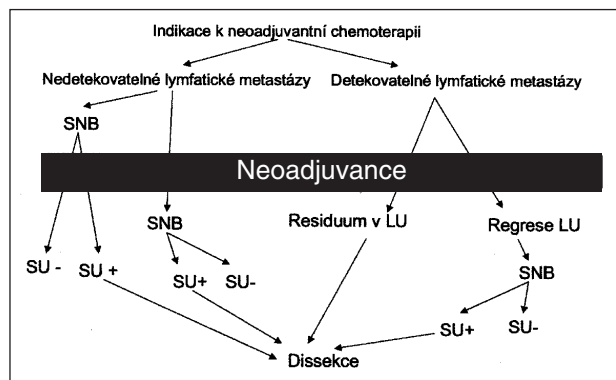
1. Velký primární tumor, bez metastáz v axille
2. Stav po úspěšné systémové terapii s kompletní regresí uzlinových metastáz.

V případě sub 1. se nabízejí dvě možnosti:

- a) předřadit sentinelovou biopsii systémové terapii
 - b) sentinelovou biopsii použít po skončení systémové terapie
- V případě sub 2. je pak pochopitelně možností pouze sentinelovou biopsii zařadit po systémové terapii.

Každý z předestřených postupů má svoji logiku, ale také své specifické problémy.

Obrázek: Schéma možností použití sentinelové biopsie v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií.



Sentinelová biopsie před aplikací neoadjuvance

U velkého tumoru v prsu bez detekovatelných metastáz může zařazení sentinelové biopsie před neoadjuvancí znamenat získání asi nejpřesnější možné informace o skutečném patologickém předléčebném stadiu.

Problémem však může být samotné technické uskutečnění u rozměrného tumoru. To, že i při rozměrném tumoru je identifikace sentinelové uzliny přesně prokázali například Bedrosian a spol.(2), kteří ve skupině pacientek s tumorem od 2 do 5 cm našli sentinelovou uzlinu (kombinací barvení a radio-navigace) a u 87 pacientek doplnili disekci, při falešné negativitě 2 %.

Dalším nezanedbatelným problémem je operační výkon navíc. V případě negativního nálezu a úspěchu systémové terapie by bylo hodnocení asi nejjednodušší. Otázka však vzniká, co dělat v případě pozitivní sentinelové uzliny? Doplnit disekci axilly po neoadjuvanci?

Přesnost tohoto postupu hodnotí Schrenk et al, kteří u 21 pacientek před aplikací chemoterapie našli sentinelovou uzlinu, (u 11 pacientek pomocí barvíva, u 10 pacientek kombinací s radionavigací) se 100% úspěšností nálezu, s 9 pozitivními nálezy. Po chemoterapii následoval definitivní chirurgický výkon na prsu s disekcí axilly. Další axilární uzliny byly negativní u všech pacientek s negativní sentinelovou uzlinou a u tří pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou (25).

Sabel et al. metodu zavedli do praxe, pacientky podstupují sentinelovou biopsii před chemoterapií, dle výsledku sentinelové biopsie pak po aplikaci chemoterapie je nebo není doplňována disekce axilly, hodnotí 55 pacientek s 56 karcinomy prsu, s úspěšností nálezu 100 %.(23)

Tab. 1.

Autor	Rok	Počet pacientů	Identifikace %	Falešná negativita %
Schrenk et al.	2003	21	100	0
Sabel et al.	2003	25(26)	100	nehodnoceno

Sentinelová biopsie po neoadjuvanci

a) Pokud u velkého tumoru bez primárně detekovatelných uzlinových metastáz bude aplikována sentinelová biopsie po neoadjuvanci, lze se domnívat, že bude nalezena skutečná sentinelová uzlina a nález v této bude pravděpodobně odrážet skutečný stav v axille, byť s jistou pochybností.

b) Logicky nejobtížněji interpretovatelná situace nastává v situaci, kdy dojde k regresi detekovatelných lymfatických metastáz. Logicky vznikají další otázky:

1. Může po neoadjuvantní terapii dojít k patologické regresi lymfatických metastáz? Pokud ano, tak jak často?
2. Je lymfatický systém po regresi tumoru anatomicky odpovídající stavu před terapií?
3. Může sentinelová uzlina, byť správně identifikovaná skutečně odrážet stav všech uzlin v axille po neoadjuvantní terapii? Jinak řečeno, jestliže kompletně regredovala metastáza v sentinelové uzlině, učinila nutně totéž i metastáza v uzlině jiné?
4. Otázka heretická: potřebujeme v tomto případě vůbec informaci o stavu uzlin?

Může po neoadjuvantní terapii dojít k patologické regresi lymfatických metastáz? Pokud ano, tak jak často?

První otázka je poměrně zásadní. Odpověď lze najít ve studii Kuerera et al.(1999). Souboru 191 pacientek s klinicky a cytologicky verifikovanými lymfatickými metastázami v axille byla podána neoadjuvantní chemoterapie s doxorubicinem. Následoval chirurgický výkon s disekcí axilly. 43 (23%) pacientek již nemělo histologický průkaz metastáz v axille. Při revizi histologických nálezů u negativních uzlin byly extenzivním vyšetřením nalezeny další 4 (10%) okultní metastázy(12).

Je lymfatický systém po regresi tumoru anatomicky odpovídající stavu před terapií?

Tato otázka souvisí především se stavem lymfatického systému a tudíž s tím, zda uzlinu lze vůbec technicky identifikovat a dále, zda identifikujeme skutečně sentinelovou uzlinu nebo alternativní cestu.

Některé studie ukazují, že problém s nalezením sentinelové uzliny a s její přesností nastává především u pacientek s původně inflamatorním karcinomem. Počty těchto pacientek ve studiích jsou poměrně malé, je však u nich největší procento neúspěšných identifikací i nejvyšší falešná negativita.

Může sentinelová uzlina, byť správně identifikovaná skutečně odrážet stav všech uzlin v axille po neoadjuvantní terapii? Jinak řečeno, jestliže kompletně regredovala metastáza v sentinelové uzlině, učinila nutně totéž i metastáza v uzlině jiné?

Pokud je otázka formulována takto sugestivně, pak se asi nevyhneme negativní odpovědi. De facto se však jedná o nejčastější klinickou situaci a umožnění redukce chirurgického zásahu v tomto případě má tedy opět největší dopad. Tomu odpovídá i množství studií, které se problémem zabývají.

Přehled dostupných studií je v tabulce, jejich výsledky z valné části prokazují přesnost sentinelových biopsií i po neoadjuvantní chemoterapii.

Je nutno se blíže zastavit u studií Nasona et al a Fernandez et al, které vykazaly neúnosně vysoký počet falešně pozitivních uzlin a které patří k oblíbeným argumentům odpůrců sentinelových biopsií po neoadjuvanci. V obou případech se jednalo o poměrně malé skupiny pacientek a stav uzlin před operací byl hodnocen pouze klinicky. Poměrně nízké je i procento úspěšnosti nálezu, v druhém případě dokonce i v kontrolní skupině pacientek bez chemoterapie. Komentář si dále zaslouží například studie Aiharova, který metodu použil nejen u pacientek po neoadjuvantní chemoterapii, ale i po neoadjuvantní hormonoterapii. Dle předpokladu byla funkčnost stejná, při mírně vyšším procentu úspěšnosti nálezu ve srovnání s chemoterapií.

Zajímavě působí studie Langa, který aplikoval sentinelovou biopsii s následnou disekcí bez ohledu na klinický stav uzlin. Jedním z výsledků je to, že u klinicky pozitivních uzlin je menší úspěšnost nálezu a přesnost, nicméně i v těchto případech jsou překvapivě vysoké (13).

Tab. 2.

Autor	Rok	Počet pacientů	Identifikace %	Falešně negativní (počet)	Falešná negativita %
Breslin et al.(4)	2000	51	84	3	12
Nason et al.(16)	2000	9	87	3	33
Cohen et al. (5)	2000	38	82	3	17
Haid et al.(7)	2001	33	88	0	0
Fernandez et al.(6)	2001	40	90	4	22
Julian et al.(8)	2001	31	93	0	0
Tafra et al.(28)	2001	29	93	0	0
Stearns et al(27)	2002	34	85	3	14
Miller et al(15)	2002	35	86	0	0
Julian et al.(9)	2002	34	91	0	0
Brady et al.(3)	2002	14	93	0	0
Piato et al.(20)	2003	42	98	3	17
Reitsamer et al. (21,22)	2003	36	87	2	7
Schwartz et al.(26)	2003	21	95	1	9
Aihara et al.(1)	2004	36	85	1	8
Shimazu et al.(24)	2004	47	94	4	12
Patel et al.(18)	2004*	42	95	0	0
Lang et al.(13)	2004**	53	96	0	0
Kang et al.(10,11)	2004*	80	76	3	3

* Přímé srovnání se SNB bez neoadjuvance – stejné výsledky

** SNB bez ohledu na klinický stav axilly

Otázka heretická: potřebujeme (v tomto případě) vůbec informaci o stavu uzlin?

Tato otázka je trochu kacířská, nicméně v souvislosti s výkony na lymfatickém systému u karcinomu prsu se od vyvrácení Virchowovy koncepce stále znovu v různých obměnách vynořuje. Argumentace tuto otázku podporující je celkem jednoduchá a pádná: pokud informace o stavu uzliny nemá vliv na terapii, tak ji v podstatě nepotřebujeme. Pokud informaci nepotřebujeme, tak její zjišťování je přinejmenším zbytečné a pacientku v podstatě poškozuje.

Prozatímní zkušenosti prozatím ukazují, že chirurgická eradikace okultních metastáz má vliv na přežívání, tedy stále platí, že tuto informaci potřebujeme, neboť nás nutí k chirurgickému odstranění i okultních metastáz. Na tuto otázku možná odpoví čas. Zkušenosti center, které masivně uplatňují sentinelovou biopsii bez disekce při negativním nálezu prozatím neukazují výskyt uzlinových relapsů, jak-

koliv nelze pochybovat o určitém procentu falešně negativních nálezů.

Závěr:

Sentinelová biopsie v kombinaci s neoadjuvantní systémovou terapií je prozatím vnímána jako nevhodný postup, fakta však dokazují, že i v tomto případě lze dosahovat velmi vysoké přesnosti jak nálezů, tak i velmi dobré shody stavu sentinelové uzliny se stavem celé axilly. (14,17,19).

Je nutno počítat s lehce nižší úspěšností nálezů, a lehce vyšší falešnou negativitou, i když některé studie i tuto skutečnost nepotvrzují. Horších výsledků se pak můžeme dočkat u pacientek s původně inflamatorním karcinomem, u pacientek s klinicky postiženými uzlinami před chemoterapií a pochopitelně u pacientek, u nichž se lymfoscintigraficky nezobrazuje sentinelová uzlina(7).

Literatura

1. Aihara, T., Munakata, S., Morino, H., Takatsuka, Y.: Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study. *J Surg Oncol.* 2004 Feb;85(2):77-81.
2. Bedrosian, I., Reynolds, C., Mick, R., Callans, L.S., Grant, C.S., Donohue, J.H., Farley, D.R., Heller, R., Conant, E., Orel, S.G., Lawton, T., Fraker, D.L., Czerniecki, B.J.: Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer.* 2000 Jun 1;88(11):2540-5.
3. Brady, E.W.: Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J.* 2002 Mar-Apr;8(2):97-100.
4. Breslin, (tm), Cohen, L., Sahin, A., Fleming, J.B., Kuerer, H.M., Newman, L.A., Delpassand, E.S., House, R., Ames, F.C., Feig, B.W., Ross, M.L., Singletary, S.E., Buzdar, A.U., Hortobagyi, G.N., Hunt, K.K.: Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 15;18(20):3480-6.
5. Cohen, L.F., Breslin, T.M., Kuerer, H.M., Ross, M.L., Hunt, K.K., Sahin, A.A.: Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2000 Sep;24(9):1266-72.
6. Fernandez, A., Cortes, M., Benito, E., Azpeitia, D., Prieto, L., Moreno, A., Ricart, Y., Mora, J., Escobedo, A., Comin, M.J.: Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun.* 2001 Apr;22(4):361-6.
7. Haid, A., Tausch, C., Lang, A., Lutz, J., Fritzsche, H., Peschina, W., Breitfellner, G., Segal, W., Aufschneider, M., Sturn, H., Zimmermann, G.: Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer.* 2001 Sep 1;92(5):1080-4.
8. Julian, T.B., Dusi, D., Wolmark, N.: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2002 Oct;184(4):315-7.
9. Julian, T.B., Patel, N., Dusi, D., Olson, P., Nathan, G., Jasnosz, K., Isaacs, G., Wolmark, N.: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2001 Oct;182(4):407-10.
10. Kang, S.H., Kang, J.H., Choi, E.A., Lee, E.S.: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer.* 2004;11(3):233-41; discussion 264-6.
11. Kang, S.H., Kim, S.K., Kwon, Y., Kang, H.S., Kang, J.H., Ro, J., Lee, E.S.: Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg.* 2004 Oct;28(10):1019-24. Epub 2004 Sep 29.
12. Kuerer, H.M., Sahin, A.A., Hunt, K.K., Newman, L.A., Breslin, T.M., Ames, F.C., Ross, M.L., Buzdar, A.U., Hortobagyi, G.N., Singletary, S.E.: Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg.* 1999 Jul;230(1):72-8.
13. Lang, J.E., Esserman, L.J., Ewing, C.A., Rugo, H.S., Lane, K.T., Leong, S.P., Hwang, E.S.: Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg.* 2004 Dec;199(6):856-62.
14. Mamounas, E.P.: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am.* 2003 Aug;83(4):931-42.
15. Miller, A.R., Thomason, V.E., Yeh, I.T., Alrahwan, A., Sharkey, F.E., Stauffer, J., Otto, P.M., McKay, C., Kahlenberg, M.S., Phillips, W.T., Cruz, A.B. Jr.: Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2002 Apr;9(3):243-7.
16. Nason, K.S., Anderson, B.O., Byrd, D.R., Dunnwald, L.K., Eary, J.F., Mankoff, D.A., Livingston, R., Schmidt, R.A., Jewell, K.D., Yeung, R.S., Moe, R.E.: Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11):2187-94.
17. Patel, N.A., Dusi, D., Bragdon, G., Julian, T.B.: Technical limitations of sentinel node biopsy in breast cancer: a single surgeon's experience. *Am Surg.* 2003 Feb;69(2):111-6.
18. Patel, N.A., Piper, G., Patel, J.A., Malay, M.B., Julian, T.B.: Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg.* 2004 Aug;70(8):696-9; discussion 699-700.
19. Pendas, S., Jakub, J., Giuliano, R., Gardner, M., Swor, G.B., Reintgen, D.S.: The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Control.* 2004 Jul-Aug;11(4):231-5.
20. Piato, J.R., Barros, A.C., Pincerato, K.M., Sampaio, A.P., Pinotti, J.A.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Mar;29(2):118-20.
21. Reitsamer, R., Peintinger, F., Rettenbacher, L., Prokop, E.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2003 Oct;84(2):63-7.
22. Reitsamer, R., Menzel, C., Peintinger, F., Cimpoa, W., Glück, S., Sinzinger, G., Rettenbacher, L., Kässmann, H., Hoffmann, A., Prokop, E., Strasser, F., Kiesler, J., Hutarew, G., Dietze, O.: Die Sentinellymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom Ergebnisse und Erfahrungen nach 500 Sentinellymphknotenbiopsien. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2003;43:98-103.
23. Sabel, M.S., Schott, A.F., Kleer, C.G., Merajver, S., Cimmino, V.M., Diehl, K.M., Hayes, D.F., Chang, A.E., Pierce, L.J.: Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg.* 2003 Aug;186(2):102-5.
24. Shimazu, K., Tamaki, Y., Taguchi, T., Akazawa, K., Inoue, T., Noguchi, S.: Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma. *Cancer.* 2004 Jun 15;100(12):2555-61.
25. Schrenk, P., Hochreiner, G., Fridrik, M., Wayand, W.: Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J.* 2003 Jul-Aug;9(4):282-7.
26. Schwartz, G.F., Meltzer, A.J.: Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J.* 2003 Sep-Oct;9(5):374-9.
27. Stearns, V., Ewing, C.A., Slack, R., Penannen, M.F., Hayes, D.F., Tsangaris, T.N.: Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002 Apr;9(3):235-42.
28. Tafta, L., Verbanac, K.M., Lannin, D.R.: Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 2001 Oct;182(4):312-5.