

Een decennium schildwachtklierbiopsie voor borstkanker; tijd voor aanpassingen

Th.Wobbes

Zie ook de artikelen op bl. 13 en 38.

De schildwachtklierprocedure bij patiënten met borstkanker is het afgelopen decennium in Nederland gaandeweg tot de standaardbehandeling gaan behoren. Op dit moment kan, afhankelijk van de tumorgrootte en de okselklierstatus, een belangrijk deel van de patiënten een okselklierdissectie worden bespaard en daarmee ook de complicaties van die ingreep. De publicatie van Roumen et al. elders in dit nummer van het Tijdschrift,¹ die het probleem aan de orde stelt van een hernieuwde schildwachtklierprocedure bij een recidief van het mammacarcinoom, is een goede aanleiding om enkele standpunten tegen het licht te houden.

In de jaren na de eerste publicaties van Krag en Giuliano over de schildwachtklierbiopsie bij borstkanker,^{2, 3} werden absolute contra-indicaties geformuleerd als: een tumor met een diameter groter dan 3 cm, palpabele lymfeklieren, multifocaliteit, multicentriciteit, eerdere borst- en okseloperaties. De achtergrond hiervan is dat de schildwachtklier gemist kan worden en dat daardoor de oksel onvoldoende wordt behandeld en de patiënt daarmee wordt geschaad in de prognose. Ook de effecten van neoadjuvante chemotherapie op de oksellymfeklieren en de schildwachtklierprocedure is langzamerhand een discussiepunt geworden. Wat hebben wij inmiddels geleerd en zijn deze contra-indicaties er dan nog steeds?

CONTRA-INDICATIES VOOR EEN SCHILDWACHTKLIERINGREEP

Ongeveer de helft van de patiënten met mammacarcinoom wordt sparend behandeld, van wie een deel geen okselklierdissectie ondergaat omdat de schildwachtklier tumornegatief is. In de loop van de jaren zal zich bij 10-20% van de sparend behandelde vrouwen in de borst een recidief voordoen. Kan men dan gewoon een klierdissectie uitvoeren zonder er daarbij rekening mee te houden hoe de situatie bij de eerste tumor was wat betreft regionale lymfeklieren – indien deze nog bestaan? Deze vraag wordt nog dwingender als de resultaten bekend zullen zijn van de in ons land lopende ‘After mapping of the axilla: radiotherapy or surgery?’ (AMAROS)-

studie (www.amaros.nl). Daarin worden bij patiënten met borstkanker en een tumorpositieve schildwachtklier de effecten van okselklierdissectie vergeleken met die van okselbestraling. Het kan zijn dat de resultaten laten zien dat bestraling van de oksel beter is dan klierdissectie. Ook indien wel een klierdissectie is uitgevoerd, is het mogelijk van belang te weten hoe de lymfedrainage zich heeft gewijzigd en of zich een nieuwe drainageregio heeft ontwikkeld.

Recent meldden Voogd et al. in dit tijdschrift dat een lokaal recidief bij sparend behandelde patiënten de overleving negatief beïnvloedt.⁴ Er is nog weinig bekend over de biologie van de nieuwe tumor, en over eventueel aanvullende behandelingen na operatieve behandeling is beperkt nagedacht. Het artikel van Roumen et al. is een belangrijke stap naar de discussie die er moet komen, zoals de auteurs zelf ook al aangeven. Nauwkeurige evaluatie van regionale ziekte op het moment dat zich een lokaal recidief voordoet, zowel bij patiënten na een borstsparende als na een ablatieve behandeling, kan aanvullende informatie verschaffen om de vraag te beantwoorden of het lokale recidief een uiting is van gegeneraliseerde ziekte of een oorzaak van afstandsmetastasen.⁵ De bevinding dat ook de contralaterale oksel betrokken kan zijn bij een recidief wordt ook door anderen aangegeven. Terecht stellen Roumen et al. de vraag of de contralaterale lymfeklierstations ook niet tot de regionale gerekend moeten worden in plaats van tot metastasen op afstand.

De TNM-classificatie van tumoren is voor het mammacarcinoom al aangepast aan de schildwachtklierbiopsie, maar misschien moeten er nog meer aanvullingen volgen. Overigens speelt deze classificatie steeds minder een rol in de behandeling van de patiënt met borstkanker en wordt er tegenwoordig voor de aanvullende behandeling veel meer gekeken naar biologische factoren, waarvan verspreiding naar de contralaterale oksel er bijvoorbeeld in de toekomst één zou kunnen zijn.

PATHOLOGISCHE OKSELBEVINDINGEN

Het probleem van de klinisch of radiologisch suspecte oksel als contra-indicatie voor een schildwachtklierprocedure is dat zowel bij palpatie als met echografie het moeilijk is okselkliermetastasen aan te tonen. In een recent onderzoek bleek dat bij patiënten met bij palpatie geringe okselaanwijzingen de lymfeklieren bij 53% geen tumor bevatten en bij pa-

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Heelkunde, sectie Chirurgische Oncologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Hr.prof.dr.Th.Wobbes, chirurg-oncoloog.
Correspondentieadres: hr.prof.dr.Th.Wobbes (t.wobbes@chir.umcn.nl).

tiënten bij wie de oksel wel verdacht was bij 23%. Deze fout-positieve uitkomsten werden minder vaak gezien bij grotere tumoren en bij slechtere differentiatie.⁶ Op zich is een klinisch suspecte oksel dus geen contra-indicatie voor een schildwachtklierbiopsie. Een onder echogelegeide genomen biopst waarin tumor kan worden aangetoond, is wel een contra-indicatie. Juist wegens de consequentie dat een okselklierdissectie mogelijk achterwege kan worden gelaten, moet zorgvuldiger met de contra-indicatie 'palpabele okselklieren' worden omgegaan. Zo kan een extra groep patiënten een klierdissectie met eventueel vervelende gevolgen worden bespaard.

MULTIFOCALITEIT/MULTICENTRICITEIT

Indien een tumor zich in één kwadrant op meer dan één plaats manifesteert, spreekt men van multifocaliteit; indien er in verschillende kwadranten een carcinoom wordt gevonden, spreekt men van multicentriciteit. Als men ervan uitgaat dat verschillende gebieden in de borst verschillende schildwachtklieren hebben, dan zou men gemakkelijk de juiste kunnen missen bij een enkele peritumorale injectie. Het is echter aannemelijk gemaakt dat alle kwadranten van de borst draineren op één schildwachtklier.^{7 8}

Recent klinisch onderzoek laat zien dat de schildwachtklierbiopsie bij meer dan 95% van de ingrepen de okselklierstatus voorspelt.^{9 10} Hoewel de conclusies van deze auteurs voorzichtig zijn, betekenen de uitkomsten toch dat ook bij multifocaliteit en multicentriciteit de schildwachtklierbiopsie betrouwbaar is en dat nog een groep vrouwen een okselklierdissectie kan worden bespaard.

Ook de opvatting dat patiënten met een tumor groter dan 3 cm diameter niet in aanmerking zouden moeten komen voor een schildwachtklierprocedure moet worden bediscussieerd. In een recent Zweeds onderzoek bleek ook bij deze tumoren een grote mate van betrouwbaarheid.¹¹ Het percentage foutnegatieve biopsieën was 13. Dit is weliswaar groter dan bij kleinere tumoren, maar acceptabel genoeg om in Zweden ook bij grotere tumoren een schildwachtklierprocedure te adviseren.¹¹ De conclusie was wel dat er mogelijk voorzichtiger moet worden omgegaan met de combinatie van grote tumoren en multifocaliteit.

NEOAJUVANTE CHEMOTHERAPIE

Nu hoe langer hoe meer patiënten met borstkanker neoadjuvant worden behandeld, dat wil zeggen met chemotherapie vóór de chirurgische behandeling, doet zich natuurlijk de vraag voor: eerst een schildwachtklierbiopsie of pas na beëindigen van de chemotherapie? Het betreft vooral die groep die zich primair manifesteert met een wat verder lokaal voortgeschreden tumor. Het probleem is dat de chemotherapie mogelijk een onvoorspelbaar effect op de

lymfedrainage heeft. In een meta-analyse van vrouwen die na de neoadjuvante chemotherapie een schildwachtklierbiopsie ondergingen, werd bij 90% de schildwachtklier gevonden, met een sensitiviteit van 88%; dat zijn uitkomsten die wat slechter zijn dan bij van tevoren onbehandelde patiënten.¹² Het lijkt er dus inderdaad op dat er nog onbegrepen effecten zijn. Niettemin zou een deel van de patiënten een okselklierdissectie bespaard kunnen blijven.¹³ Het lijkt derhalve het beste om de schildwachtklieringreep na de neoadjuvante behandeling uit te voeren. Bij de in Nederland lopende 'Sequential vs upfront intensified neoadjuvant chemotherapy in patients with large resectable or locally advanced breast cancer'(INTENS)-studie (www.ikcnet.nl/trials/index.php?id=625), die de effecten bestudeert van de neoadjuvante chemotherapie bij tumoren met een diameter > 3 cm, is inderdaad gekozen voor een schildwachtklierbiopsie achteraf.

Het is duidelijk dat oude standpunten over de schildwachtklierbiopsie voor patiënten met mammacarcinoom in de loop van de jaren niet meer houdbaar zijn geworden. De indicatie voor de procedure zal voor enkele groepen patiënten opnieuw gedefinieerd moeten worden. Het is belangrijk dat men zich hiervan bewust is en dat door deze aanpassing het aantal vrouwen toeneemt dat een okselklierdissectie kan worden bespaard. Wij moeten ons daarbij blijven realiseren dat oksellymfekliermetastasen een prognostische factor zijn voor de overleving, maar dat ze deze niet bepalen.¹⁴

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 juli 2007

Literatuur

- 1 Roumen RMH, Kuijt GP, Liem IH. Schildwachtklierprocedure: ook een mogelijkheid bij patiënten met een recidief van een mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:13-9.
- 2 Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335-9.
- 3 Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391-8.
- 4 Voogd AC, Rutgers EJT, Tienhoven G van. Langetermijnprognose van een lokaal recidiverend mammacarcinoom na mammasparende therapie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:29-33.
- 5 Taback B, Nguyen P, Hansen N, Edwards GK, Conway K, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for local recurrence of breast cancer after breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1099-104.
- 6 Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody 3rd HS. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg.* 2005;200:10-4.

- 7 Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, Diest PJ van. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg.* 2000;232:81-9.
- 8 Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:837-43.
- 9 Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE Chetty U, Ell P, Fallowfield L, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. ALMANAC Trialists Group. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:475-9.
- 10 Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Pöstlberger S, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy – a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol.* 2006;24:3374-80.
- 11 Schüle J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L. Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. *Br J Surg.* 2007;94:948-51.
- 12 Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2006;93:539-46.
- 13 Cody 3rd HS. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: indications, contraindications, and new directions. *J Surg Oncol.* 2007;95:440-2.
- 14 Cady B. Lymph node metastases. Indicators, but not governors of survival. *Arch Surg.* 1984;119:1067-72.

Abstract

A decade of sentinel lymph node biopsy for breast cancer: time for adaptations. – A decade of sentinel lymph node biopsy for breast cancer has taught us that old assumptions on contraindications (prior surgery, clinical positive axilla, multicentricity/multifocality, and neoadjuvant chemotherapy) should be discarded. Many clinical evaluation studies have shown that a new sentinel lymph node procedure after previous surgery of the breast and the axilla is feasible. It allows specialists to determine more precisely the biological activity of local recurrences and to re-conserve the axilla. In order to save as many axillas as possible, clinically suspect axillary lymph nodes should only be considered tumour positive if this is proven by biopsy. Also, in cases of multicentricity or multifocality a sentinel lymph node procedure should be performed. With the objective of conserving the axilla in as many patients as possible, a sentinel lymph node biopsy should be performed after neoadjuvant chemotherapy. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:10-2