

Received: 10.06.2015

Accepted: 25.06.2015

Published: 31.07.2015

Wojciech M. Wysocki<sup>1</sup>, Jerzy W. Mituś<sup>1,2</sup>, Jan Gawętko<sup>3</sup>, Zbigniew Kojs<sup>4</sup>

## Jakie są perspektywy biopsji węzła chłonnego wartowniczego?

## What are the perspectives for sentinel lymph node biopsy?

## Каковы перспективы биопсии сторожевого лимфоузла?

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Polska

<sup>2</sup> Katedra Anatomii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Polska

<sup>3</sup> Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Rzeszowski, Polska

<sup>4</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Polska

Adres do korespondencji: Jerzy W. Mituś, Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, +48 12 422 49 28, e-mail: jerzy.mitus@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Oncologic Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Poland

<sup>2</sup> Department of Anatomy, Jagiellonian University, Collegium Medicum in Krakow, Poland

<sup>3</sup> Institute of Nursing and Health Sciences, University of Rzeszow, Poland

<sup>4</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Poland

Correspondence: Jerzy W. Mituś, Department of Oncologic Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Garncarska 11, 31-115 Kraków, Poland, tel.: +48 12 422 49 28, e-mail: jerzy.mitus@gmail.com

### Streszczenie

W kilku ostatnich dekadach wprowadzano do praktyki klinicznej ocenę regionalnego zaawansowania nowotworu złośliwego opartą na identyfikacji tego węzła chłonnego, który jest obciążony największym ryzykiem umiejscowienia się w nim przerzutu. To standard postępowania w przypadku raka piersi, czerniaka i raka z komórek Merkla. Prawdopodobne przyszłe zmiany w praktyce klinicznej w zakresie związanym z biopsją wartowniczego węzła chłonnego można przyporządkować do trzech obszarów: techniki identyfikacji tego węzła, metod pozwalających na weryfikację przerzutów w jego obrębie oraz konsekwencji terapeutycznych wyniku oceny. Można się spodziewać postępującego ograniczania inwazyjności identyfikacji węzła wartowniczego. Dojdzie też zapewne do rezygnacji ze stosowania radioizotopu i barwnika. Sondy molekularne, przygotowywane indywidualnie dla każdego chorego na podstawie molekularnej charakterystyki guza i sprzężone z cząsteczkami umożliwiającymi ich wizualizację przezskórą, pozwolą na skuteczną i nieinwazyjną weryfikację zajęcia wartowniczego węzła chłonnego. W związku z rozwojem ukierunkowanych molekularnie i bardzo efektywnych metod zindywidualizowanego leczenia zachowawczego w odległej perspektywie będziemy świadkami całkowitej rezygnacji z uzupełniającego leczenia miejscowego (chirurgicznego lub napromieniania) mimo potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczym węźle chłonnym. Zgodnie z obecnymi rekomendacjami dotyczącymi postępowania w przypadku niezaawansowanego raka piersi po spełnieniu określonych warunków można odstąpić od uzupełniającej limfadenektomii pachowej. Koncepcja wartowniczego węzła chłonnego będzie nadal odgrywać istotną rolę w ocenie stopnia zaawansowania choroby i kwalifikacji do leczenia pacjentów z niezaawansowanymi nowotworami złośliwymi o różnych typach histologicznych i lokalizacjach narządowych. Jednocześnie będzie rósł udział metod nieinwazyjnych – zarówno w obszarze identyfikacji, jak i weryfikacji wartowniczego węzła chłonnego.

**Słowa kluczowe:** biopsja węzła chłonnego wartowniczego, przyszłość, kierunki rozwoju

### Abstract

Local staging of malignancy, introduced in the past few decades into clinical practice, is based on the identification of the lymph node in which metastasis is most likely to occur (sentinel node biopsy). This is a standard of care for breast cancer, melanoma and Merkel-cell carcinoma. Potential changes in the clinical practice of sentinel node biopsy can be assigned to three areas: identification of sentinel lymph node, evaluation of nodal metastases and the therapeutic consequences of the outcomes. In the future, gradual reduction in the invasiveness of sentinel node identification may be expected. Also, the use of radioisotope and blue dye will probably be abandoned. Molecular probes prepared individually for each patient, based on the molecular characteristics of the tumor and conjugated to molecules enabling transcutaneous visualization will allow for an effective, reliable

and non-invasive evaluation of the sentinel lymph node. Adjuvant local treatment (surgery or irradiation) will be abandoned in the distant future, even in the case of a confirmed presence of metastasis in sentinel lymph node due to the development of molecularly targeted and very effective methods of individualized conservative treatment. According to the current guidelines on the treatment of early-stage breast cancer, the need for complementary axillary lymphadenectomy may be eliminated in certain circumstances. Sentinel lymph node biopsy will continue to play an important role in staging and therapeutic qualification of patients with early-stage malignant tumors of different histological types and different locations. At the same time, the use of non-invasive methods will increase – both in identification and evaluation of sentinel lymph nodes.

**Key words:** sentinel lymph node biopsy, perspectives, development trends

## Содержание

В последние несколько десятилетий, в клиническую практику ввели оценку региональной стадии злокачественной опухоли, основанную на идентификации лимфатического узла с наивысшим риском появления в нем метастазов. Это стандарт медицинской процедуры в случае рака молочной железы, меланомы и рака из клеток Меркеля. Возможные будущие изменения в клинической практике в области, связанной с биопсией сторожевого лимфоузла, можно отнести к трем направлениям: технологии идентификации этого узла, методов, позволяющих проверку метастазов в его области и терапевтических последствий результата оценки. Можно ожидать постепенное ограничение инвазивности идентификации сторожевого лимфоузла. Вероятно откажутся от использования радиоизотопа и красителя. Молекулярные зонды, подготовленные индивидуально для каждого пациента на основании молекулярной характеристики опухоли и сочетаемые с молекулами, позволяющими их чрескожную визуализацию, позволят проводить эффективную и неинвазивную оценку распространения на сторожевой лимфоузел. В связи с развитием молекулярно направленных и очень эффективных методов индивидуального консервативного лечения, в отдаленной перспективе мы станем свидетелями полного отказа от дополнительного местного лечения (хирургия или радиотерапия), несмотря на подтверждение метастазов в сторожевых лимфатических узлах. В соответствии с нынешними рекомендациями, касающимися процедур в случае рака молочной железы на ранней стадии, после выполнения определенных условий можно отказаться от дополнительной пазушной лимфаденэктомии. Концепция сторожевого лимфатического узла в дальнейшем будет продолжать играть важную роль для оценки стадии заболевания и направления на лечение пациентов со злокачественным раком разного гистологического типа и локализации в органах на ранней стадии. Одновременно будет возрастать доля неинвазивных методов – как в области идентификации, так и проверки сторожевого лимфатического узла.

**Ключевые слова:** биопсия сторожевого лимфатического узла, будущее, тенденция развития

## WPROWADZENIE

W kilku ostatnich dekadach wprowadzano do praktyki klinicznej ocenę regionalnego zaawansowania nowotworu złośliwego opartą na metodzie identyfikacji tego węzła chłonnego, który jest obarczony największym ryzykiem umiejscowienia się w nim przerzutu<sup>(1,2)</sup>. Wartość biopsji wartowniczego węzła chłonnego nie budzi wątpliwości w przypadku raka piersi, czerniaka i raka z komórek Merkla<sup>(3-5)</sup>. W przypadku wielu innych nowotworów złośliwych – m.in. raka szyjki macicy, raka sromu, raka odbytu, raka jelita grubego, raka żołądka, raka tarczycy – rola tej biopsji nie jest jeszcze ustalona<sup>(6-12)</sup>.

## PROGNOZY ROZWOJU

Prawdopodobne przyszłe zmiany w praktyce klinicznej w zakresie związanym z biopsją wartowniczego węzła chłonnego można przyporządkować do trzech obszarów:

1. zagadnienia techniczne identyfikacji węzła wartowniczego:
  - obecnie identyfikacja opiera się na fizycznych właściwościach nieswoistych barwników/radioznaczników

## INTRODUCTION

Local staging of malignancy, which was introduced in the past few decades into clinical practice, is based on the identification of the lymph node in which metastasis is the most likely to occur (sentinel node biopsy)<sup>(1,2)</sup>. Undoubtedly, sentinel lymph node biopsy is of great value in breast cancer, melanoma and Merkel-cell carcinoma<sup>(3-5)</sup>. In the case of a number of other malignancies, such as cervical, vulvar, rectal, colon, stomach, or thyroid cancer, the role of biopsy has not yet been specified<sup>(6-12)</sup>.

## DEVELOPMENT FORECASTS

The potential future changes in clinical practice in the field of sentinel lymph node biopsy can be attributed to three areas:

1. technical aspects of sentinel lymph node identification:
  - currently, the identification is based on the physical properties of non-specific dyes/radiotracers and the dynamics of lymphatic drainage of certain anatomical region;
  - in the future, the procedure will probably involve the use of molecular probes specific for particular cancer

- i dynamiki spływu chłonki z danego obszaru anatomicznego;
  - w przyszłości procedura będzie się zapewne opierać na użyciu sond molekularnych swoistych dla konkretnego nowotworu i sprzężonych ze znacznikiem mającym cechy fizyczne umożliwiające jego śródoperacyjne odszukanie;
  - w dalszej perspektywie można oczekiwać stopniowego wzrostu swoistości identyfikacji dzięki zindywidualizowanym sondom molekularnym i rozwojowi nieinwazyjnych metod lokalizacji węzła wartowniczego;
2. metody weryfikacji przerzutu w obrębie węzła:
    - obecnie weryfikacja polega na wycięciu węzła i badaniu mikroskopowym;
    - w przyszłości będzie możliwa igłowa weryfikacja przezskórna pod kontrolą badań obrazowych, charakteryzująca się dostateczną czułością;
    - w dalszej perspektywie stosowana będzie weryfikacja molekularna z wykorzystaniem sond genomowych swoistych dla danego chorego i dla danego guza;
  3. konsekwencje terapeutyczne oceny wartowniczego węzła chłonnego:
    - obecnie następstwem stwierdzenia przerzutu jest usunięcie odpowiedniej grupy węzłów chłonnych;
    - w niedalekiej przyszłości spodziewać się można odstąpienia od uzupełniającej limfadenektomii w określonych sytuacjach klinicznych;
    - w dalszej perspektywie nastąpić może całkowita rezygnacja z uzupełniającej limfadenektomii w związku z rozwojem ukierunkowanych molekularnie i bardzo efektywnych metod zindywidualizowanego leczenia zachowawczego.

## ZAGADNIENIA TECHNICZNE

W latach 60. i 70. XX wieku próby identyfikacji wartowniczego węzła chłonnego polegały na palpacyjnej ocenie adekwatnej grupy węzłów, np. w przypadku raka prącia naciągnięto skórę w okolicy pachwinowej i poszukiwano węzła położonego w sąsiedztwie guzka łonowego<sup>(2)</sup>. W 1970 roku u chorych na raka piersi po raz pierwszy użyto błękitnego barwnika w celu uwidocznienia węzła chłonnego<sup>(13)</sup>, a w 1980 zastosowano limfoscyntyografię<sup>(14)</sup>. W roku 1992 wykorzystano łącznie barwnik i radioizotop u pacjentów z czerniakiem skóry<sup>(15)</sup>. Tak zaczęła się rozwijać obecnie stosowana technika identyfikacji wartowniczego węzła chłonnego.

Od lat 60. systematycznie zmniejszał się zakres operacji niezbędnej do odszukania właściwego węzła: pierwotnie konieczne było szerokie rozpreparowanie części okolicy pachwinowej, a obecnie (dzięki ręcznym detektorom promieniowania gamma) wystarcza niewielkie cięcie. W przyszłości można się spodziewać postępującego ograniczenia inwazyjności identyfikacji węzła wartowniczego. Zapewne dojdzie też do rezygnacji z radioizotopu i barwnika.

- and coupled with a tracer showing physical characteristics that allow for its intraoperative detection;
  - in the long run, gradual increase can be expected in the specificity of identification using individualized molecular probes and the development of non-invasive methods of sentinel lymph node localization;
2. evaluation method for lymph node metastasis:
    - currently, the assessment involves removal of lymph node for microscopic examination;
    - in the future, needle transcutaneous evaluation controlled by imaging techniques and showing sufficient sensitivity will be possible;
    - in the long run, molecular evaluation using genomic probes specific for both, the patient and the tumor will be available;
  3. therapeutic implications of sentinel lymph node assessment:
    - currently, identification of metastasis is followed by the removal of the involved group of lymph nodes;
    - in the near future, it can be expected that the need for complementary axillary lymphadenectomy will be eliminated in certain circumstances;
    - in the long run, complete abandonment of complementary lymphadenectomy due to the development of molecularly targeted and very effective methods of individualized maintenance treatment may be expected.

## TECHNICAL ISSUES

In the 60s and 70s of the 20<sup>th</sup> century, the attempts to identify sentinel lymph node involved palpation assessment of adequate group of lymph nodes, e.g. in the case of penile cancer, the skin was incised in the groin area, and the lymph node in the vicinity of the pubic tubercle was searched for<sup>(2)</sup>. In 1970, blue dye was used for the first time in breast cancer patients in order to visualize the lymph node<sup>(13)</sup>. In 1980, lymphoscintigraphy was used<sup>(14)</sup>. In 1992, dye and radioisotope were used simultaneously in patients with skin melanoma<sup>(15)</sup>. This is how the development of the current technique for sentinel lymph node identification was initiated.

Since the 60's, the extent of surgeries needed to detect the correct lymph node has systematically decreased: originally, extensive incision in the groin area was necessary. Currently (owing to manual gamma radiation detector) only small incision is needed. In the future, gradual reduction in the invasiveness of sentinel node identification may be expected. Also, the use of radioisotope and blue dye will probably be abandoned.

Indocyanine green fluorescence imaging has been successfully applied for some time (Fig. 1)<sup>(16,17)</sup>. Research on the use of ultrasound (US) to identify sentinel lymph node (currently, the sensitivity and specificity of US are insufficient: 60% and 80%, respectively) is being conducted<sup>(18)</sup>. New imaging techniques using ultrasound raise hope for efficacy improvement: transcutaneous identification of sentinel lymph node by intradermal microbubble

Od pewnego czasu z powodzeniem stosuje się metodę fluorescencyjną – z wykorzystaniem zieleni indocyjaninowej (ryc. 1)<sup>(16,17)</sup>. Trwają badania nad wykorzystywaniem ultrasonografii (USG) do identyfikacji wartowniczego węzła chłonnego (na razie czułość i swoistość badania USG nie są pod tym względem dostatecznie dobre: odpowiednio 60% i 80%)<sup>(18)</sup>. Nowe techniki obrazowania z wykorzystaniem ultrasonografii stwarzają nadzieję na poprawę efektywności: przezskórna identyfikacja wartowniczego węzła chłonnego za pomocą wstrzykiwanych śródskórnie mikropęcherzyków i oceny ultrasonograficznej (*contrast-enhanced ultrasound*, CEUS) zwartości jamy pachowej uzupełnionej przezskórną biopsją odszukanych w ten sposób wartowniczych węzłów chłonnych odznacza się dużą skutecznością<sup>(19)</sup>. W piśmiennictwie dostępne są również opisy metod nawigacji śródoperacyjnej, które umożliwiają fuzję danych z tomografii komputerowej sprzężonej z pozytonową tomografią emisyjną (PET/TK) i USG – w ten sposób podejrzany (w związku z dużą wartością wskaźnika SUV) węzeł chłonny w dole pachowym można zidentyfikować i wyciąć pod kontrolą USG<sup>(20)</sup>.

## WERYFIKACJA WĘZŁA

Obecnie jedynym powszechnie akceptowanym sposobem weryfikacji przerzutu w zidentyfikowanym uprzednio węźle wartowniczym jest jego wycięcie i badanie mikroskopowe.

Podjęmowano próby wykorzystania biopsji przezskórnej. W niewielkiej grupie chorych wykazano, że przezskórna identyfikacja z użyciem sondy gamma i przezskórna biopsja gruboigłowa odnalezionego w ten sposób węzła wartowniczego dostarczają informacji klinicznych o wartości porównywalnej do klasycznej biopsji węzła wartowniczego.

Dokładność (celność) biopsji węzła wartowniczego pod kontrolą ultrasonografii okazała się znakomita (umieszczenie igły w węźle potwierdzono w późniejszym badaniu mikroskopowym całego węzła)<sup>(21)</sup>. Wciąż jednak utrzymują się obawy dotyczące zagrożenia znacznym odsetkiem wyników fałszywie ujemnych, co sprawia, że takie postępowanie nie znajduje szerokiego zastosowania. Nie opracowano dotąd możliwych do rutynowego wykorzystania swoistych znaczników wskazujących podczas badania USG prawdziwy wartowniczy węzeł chłonny. To z kolei powoduje, że identyfikacja węzła wymagającego biopsji przezskórnej opiera się na subiektywnej ocenie (np. „największy” lub „podejrzany” węzeł)<sup>(22)</sup>. CEUS pozwala w pewnym stopniu zobiektywizować identyfikację węzła<sup>(19)</sup>.

Trwają również próby zmierzające do wyeliminowania konieczności wykonywania cienko- lub gruboigłowej biopsji. Oczekuje się, że możliwa będzie weryfikacja stanu wartowniczego węzła chłonnego za pomocą samych metod obrazowania. W niewielkich próbach z wykorzystaniem elastografii i konwencjonalnej ultrasonografii wykazano bardzo dobrą zdolność dyskryminacyjną zajętych

injection and ultrasound assessment (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) of the content of the axillary cavity, supplemented with transcutaneous biopsy of the identified sentinel lymph nodes shows high efficacy<sup>(19)</sup>. In the literature there are also descriptions of intraoperative navigation methods that allow to connect the data from computed tomography with positron emission tomography (PET/CT) and US – in this way the suspected (in view of high SUV) lymph node in the armpit can be identified and dissected under US control<sup>(20)</sup>.

## LYMPH NODE EVALUATION

Currently, dissection followed by microscopic evaluation is the only widely accepted method for verifying metastasis in the previously identified sentinel lymph node.

There have been attempts to use transcutaneous biopsy. It was demonstrated in a small group of patients that transcutaneous identification using gamma probes and percutaneous thick needle biopsy of the identified sentinel lymph node provide clinical data of value comparable to classic sentinel lymph node biopsy.



Ryc. 1. Obraz śródoperacyjny procedury biopsji węzła wartowniczego z wykorzystaniem zieleni indocyjaninowej oraz używany sprzęt (zdjęcie dzięki uprzejmości Dr hab. n. med. Dawida Murawy z Wielkopolskiego Centrum Onkologii)

Fig. 1. Intraoperative image of sentinel node biopsy procedure using indocyanine green and used equipment (image by of Dawid Murawa, MD, PhD, Wielkopolskie Cancer Centre)



i niezajętych przez czerniaka powierzchniowych pachowych węzłów chłonnych<sup>(23)</sup>.

Z kolei w przypadku chorych na raka piersi analizuje się przydatność specjalnych protokołów obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) i wstrzykiwania okołołotoczko specyficznych środków kontrastowych (*ultrasmall paramagnetic iron oxide*, USPIO). Jony żelaza nie gromadzą się w tych częściach węzłów chłonnych, w których są przerzuty, dlatego uwidocznienie nierównomiernego rozkładu sygnału w MRI pozwala na nieinwazyjną identyfikację obecności przerzutu w pachowym węźle chłonnym<sup>(24)</sup>.

Koncepcja wizualizacji nieprawidłowości w sposób dynamiczny i czynnościowy nie jest nowa, od wielu lat wykorzystuje się ją podczas PET/TK. Znaczniki stosowane w PET/TK są jednak nieswoiste nie tylko dla poszczególnych typów nowotworów złośliwych, lecz także – niestety – dla nowotworów *per se*. Można oczekiwać, że w przyszłości sondy molekularne, przygotowywane indywidualnie dla każdego chorego na podstawie charakterystyki guza i sprzężone z cząsteczkami umożliwiającymi ich wizualizację przezskórną, pozwolą na pewną i nieinwazyjną weryfikację zajęcia wartowniczego węzła chłonnego.

## KONSEKWENCJE TERAPEUTYCZNE

Pierwotnie celem weryfikacji wartowniczego węzła chłonnego było – w razie potwierdzenia przerzutu – uzasadnienie wycięcia odpowiedniej grupy węzłów. Jednak kilka lat temu pojawiły się przesłanki kwestionujące ten dogmat: w 2011 roku (a później w aktualizacji z roku 2013) w rekomendacjach Sankt Gallen dotyczących postępowania w przypadku niezaawansowanego raka piersi uznano, że obecność makroprzerzutów w 1–2 wartowniczych węzłach chłonnych pozwala – po spełnieniu określonych warunków – na bezpieczne odstępnie od uzupełniającej limfadenektomii pachowej<sup>(25)</sup>. Ten zapis, powielony w innych światowych<sup>(26)</sup> i krajowych<sup>(27)</sup> zaleceniach, wskazuje na prawdopodobny kierunek ewolucji całej koncepcji biopsji wartowniczego węzła chłonnego: stopniowo zmniejszać się będzie znaczenie chirurgii jako metody uzupełniającego leczenia regionalnego u chorych na raka piersi z potwierdzonym ograniczonym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych. Niewykluczone, iż chirurgię wkrótce zastąpi w tym zastosowaniu inna metoda leczenia miejscowego – radioterapia.

Możliwość bezpiecznego odstępnie od uzupełniającego usunięcia odpowiedniej grupy regionalnych węzłów chłonnych pojawiła się także w przypadku niektórych chorych na czerniaka, i to mimo potwierdzenia obecności przerzutu nowotworu w wartowniczym węźle chłonnym<sup>(28)</sup>.

Należy zatem oczekiwać, że w związku z rozwojem ukierunkowanych molekularnie i bardzo efektywnych metod zindywidualizowanego leczenia zachowawczego w odległej perspektywie będziemy świadkami całkowitej

The accuracy of sentinel node biopsy under ultrasound control was shown to be excellent (needle insertion in the lymph node was confirmed in a subsequent microscopic examination of the entire lymph node)<sup>(21)</sup>. However, concerns remain in relation to the risk of significant rate of false negative results. Therefore, the procedure is not widely applied. Specific tracers, which could be used routinely to identify the real sentinel lymph node during US, have not been developed yet. This in turn causes that identification of lymph node requiring transcutaneous biopsy is based on a subjective assessment (e.g. “the largest” or “suspicious” lymph node)<sup>(22)</sup>. CEUS allows for a relatively objective identification of lymph node<sup>(19)</sup>.

There are also attempts to eliminate the need for fine- or thick-needle biopsy. It is expected that evaluation of the sentinel lymph node status using the same imaging techniques will be possible. Minor attempts using elastography and conventional ultrasonography have shown very good discriminatory ability of superficial axillary lymph nodes affected or unaffected by melanoma<sup>(23)</sup>.

In the case of patients with breast cancer, the usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) protocols and peri-areolar injection of specific contrast media (ultrasmall paramagnetic iron oxide, USPIO) are analyzed. Iron ions do not accumulate in the parts of lymph nodes with metastases, resulting in uneven distribution of MRI signal, which allows for a non-invasive identification of metastasis in the axillary lymph node<sup>(24)</sup>.

The concept of visualization of abnormalities in a dynamic and functional way is not new as it has been applied during PET/CT for many years. PET/CT tracers are non-specific not only for different types of malignant tumors, but also, unfortunately, for tumors *per se*. It can be expected that molecular probes prepared individually for each patient based on characteristics of the tumor, and conjugated to molecules enabling transcutaneous visualization will allow, in the future, for an effective, reliable and non-invasive verification of sentinel lymph node.

## THERAPEUTIC CONSEQUENCES

Originally, sentinel lymph node evaluation was intended to provide justification for the resection of lymph nodes with confirmed metastases. However, a few years ago evidence questioning this dogma appeared: in 2011 (and in the subsequent update in 2013) it was considered in the St. Gallen's recommendations on the management in patients with early-stage breast cancer that the presence of macrometastases in 1–2 sentinel lymph nodes allowed, under certain conditions, to safely abandon the complementary axillary lymphadenectomy<sup>(25)</sup>. This recommendation, repeated in other worldwide<sup>(26)</sup> and national<sup>(27)</sup> guidelines, indicates the likely direction in the evolution of the whole concept of sentinel lymph node biopsy: the significance of surgery as the method of supplementary local treatment in breast cancer patients with confirmed,

rezygnacji z uzupełniającego leczenia miejscowego (chirurgicznego lub napromieniania) mimo potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczym węźle chłonnym.

## PODSUMOWANIE

Naszym zdaniem koncepcja wartowniczego węzła chłonnego będzie nadal odgrywać istotną rolę w ocenie stopnia zaawansowania choroby i kwalifikacji do leczenia pacjentów z niezaawansowanymi nowotworami złośliwymi o różnych typach histologicznych i lokalizacjach narządowych. Musimy jednak – jako zabiegowcy – przyznać, że udział chirurgów w identyfikacji, weryfikacji i miejscowym postępowaniu uzupełniającym podejmowanym w przypadku stwierdzenia przerzutu w wartowniczym węźle chłonnym będzie się systematycznie zmniejszał. Rósł będzie za to udział metod nieinwazyjnych – zarówno w identyfikacji, jak i w weryfikacji wartowniczego węzła chłonnego.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

*Artykuł oparto na wykładach pierwszego autora prezentowanych podczas XIX Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Ginekologia Onkologiczna” (Niepołomice, wrzesień 2014 r.) oraz konferencji „Węzeł wartowniczy – co wiemy w 2014 r.” (Poznań, listopad 2014 r.). Materiały służące do przygotowania wykładów i niniejszego artykułu wykorzystano także do opracowania rozdziału Przyszłość biopsji węzła wartowniczego: rozkwit czy zmierzch?, który wszedł w skład podręcznika Węzeł chłonny wartowniczy (seria wydawnicza „Biblioteka Chirurga Onkologa”, Via Medica, Gdańsk 2014).*

### Piśmiennictwo/References

1. Gould EA, Winship T, Philbin PH *et al.*: Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77–78.
2. Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–466.
3. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F *et al.*; ESMO Guidelines Working Group: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi7–vi23.
4. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M *et al.*; ESMO Guidelines Working Group: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii86–vii91.
5. Swann MH, Yoon J: Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol* 2007; 34: 51–56.
6. Colombo N, Carinelli S, Colombo A *et al.*; ESMO Guidelines Working Group: Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii27–vii32.
7. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M *et al.*; Gastric Cancer Surgical Study Group (GCSSG) in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): High false-negative proportion of intraopera-

limited regional involvement of lymph nodes will gradually decrease. It is possible that surgery will soon be replaced with a different method of local treatment, i.e. radiotherapy.

The safe withdrawal from the complementary removal of a specified group of regional lymph nodes is also possible in some patients with melanoma, even in the case of confirmed metastasis in the sentinel lymph node<sup>(28)</sup>.

Therefore, it can be expected that adjuvant local treatment (surgery or irradiation) will be abandoned in the distant future, even in the case of confirmed presence of metastasis in the sentinel lymph node due to the development of molecularly targeted and highly effective methods of individualized conservative treatment.

## CONCLUSIONS

We believe that sentinel lymph node biopsy will continue to play an important role in staging and therapeutic qualification of patients with early-stage malignant tumors of different histological types and locations. However, as surgeons, we must admit that our role in identification, evaluation and local supplementary management in the case of metastasis in sentinel lymph node will be gradually reduced. At the same time the use of non-invasive methods will increase – both in identification and evaluation of sentinel lymph nodes.

### Conflict of interests

*The authors do not report any financial or personal connections with other individuals or organizations which could negatively affect the content of the publication and claim the right to this publication.*

*The article was based on the lectures presented by the first author during the 19<sup>th</sup> Training Conference “Oncological Gynaecology” (Niepołomice, September 2014) and the Conference “Sentinel Lymph Node – what we know in 2014” (Poznań, November 2014). The materials for preparation of lectures and this article were also used to develop the chapter The future of sentinel node biopsy: flourish or twilight?, which was included in the manual Sentinel lymph node (publishing series “Biblioteka Chirurga Onkologa”, Via Medica, Gdańsk 2014).*

- tive histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 2014; 17: 316–323.
8. Jeziorski A, Polkowski W, Kołodziejczyk P *et al.*: Węzeł chłonny wartowniczy w raku żołądka. In: Jeziorski A, Piekarski J (eds.): Węzeł chłonny wartowniczy w chorobach nowotworowych. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 2010: 78–91.
9. Noorani A, Rabey N, Durrani A *et al.*: Systematic review of sentinel lymph node biopsy in anal squamous cell carcinoma. *Int J Surg* 2013; 11: 762–766.
10. Kaczka K, Celnik A, Luks B *et al.*: Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies – a meta-analysis. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 222–231.

11. Hassanzade M, Attaran M, Treglia G *et al.*: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 237–245.
12. van der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ *et al.*: Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3449–3459.
13. Kett K, Varga G, Lukács L: Direct lymphography of the breast. *Lymphology* 1970; 3: 2–12.
14. Christensen B, Blichert-Toft M, Siemssen OJ *et al.*: Reliability of axillary lymph node scintiphography in suspected carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1980; 67: 667–668.
15. Morton DL, Wen DR, Wong JH *et al.*: Technical details of intra-operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392–399.
16. Sugie T, Sawada T, Tagaya N *et al.*: Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2213–2218.
17. Polom K, Murawa D, Nowaczyk P *et al.*: Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green – human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 137–142.
18. Houssami N, Ciatto S, Turner RM *et al.*: Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011; 254: 243–251.
19. Sever AR, Mills P, Weeks J *et al.*: Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 465–470.
20. Futamura M, Morimitsu K, Nawa M *et al.*: Novel navigation surgery using image fusion of PET/CT and sonography for axillary neoplasm: First experience. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4: 719–722.
21. Testori A, Meroni S, Moscovici OC *et al.*: Surgical sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. Could it be avoided by performing a preoperative staging procedure? A pilot study. *Med Sci Monit* 2012; 18: CR543–CR549.
22. Britton P, Moyle P, Benson JR *et al.*: Ultrasound of the axilla: where to look for the sentinel lymph node. *Clin Radiol* 2010; 65: 373–376.
23. Hinz T, Hoeller T, Wenzel J *et al.*: Real-time tissue elastography as promising diagnostic tool for diagnosis of lymph node metastases in patients with malignant melanoma: a prospective single-center experience. *Dermatology* 2013; 226: 81–90.
24. Johnson L, Pinder SE, Douek M: Deposition of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles in axillary sentinel lymph nodes following subcutaneous injection. *Histopathology* 2013; 62: 481–486.
25. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS *et al.*: Panel members: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223.
26. National Comprehensive Cancer Network: Breast Cancer Version 2.2015.
27. Jassem J, Krzakowski M (eds.): Rak piersi. In: Krzakowski M, Warzocha K (eds.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Vol. 1, Via Medica, Gdańsk 2013: 211–264.
28. Nagaraja V, Eslick GD: Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 669–680.