

Vaktpostlymfeknuteoperasjon ved brystkreft

Ellen Schlichting, Marianne Efskind Harr¹, Torill Sauer²,
Almira Babovic³, Rolf Kåresen

Gastrokirurgisk, Patologisk anatomisk² og Nukleærmedisinsk
avdeling³ Ullevål universitetssykehus, Universitetet i Oslo¹

Ellen Schlichting: elsc@uus.no

Marianne Efskind Harr: marianne.efskind@studmed.uio.no

Torill Sauer: torill.sauer@uus.no

Almira Babovic: almira.babovic@uus.no

Rolf Kåresen: roka@uus.no

Kontaktperson:

Ellen Schlichting

Gastrokirurgisk avdeling

Ullevål Universitetssykehus

0407 Oslo

Fax: 22119558

Telefon: 22118080/22119680/95949182

Nøkkelord: bryst, kreft, behandling, biopsi, operasjon

Prosjektoppgave i medisin

Universitetet i Oslo

Det medisinske fakultet

Norsk sammendrag:

Bakgrunn

Vaktpostlymfeknuteoperasjon brukes for å påvise eventuell spredning av brystkreft til regionale lymfeknuter.

Materiale og metode

Operasjonsmetoden har vært i rutinemessig bruk ved Ullevål universitetssykehus siden 2000 og resultater er prospektivt registrert. 1409 pasienter med brystkreft og ductal carcinoma in situ (DCIS) grad 3 har fått injisert radioaktivitet peritumoralt dagen før operasjon og blåfarge peritumoralt peroperativt for å påvise vaktpostlymfeknuten.

Resultater

Vaktpostlymfeknuten ble påvist peroperativt hos 90,2%. Metastase til vaktpostknuten ble påvist hos 25% av pasientene. Av disse var det metastase til kun vaktpostlymfeknuten hos 51,7% av pasientene. 948 pasienter er spart for aksilletoilette. Tre pasienter fikk påvist metastase i aksillen innen et år etter vaktpostlymfeknuteoperasjonen. DCIS grad 3 var preoperativ diagnose (basert på finnålsaspirasjonscytologi) hos 162 pasienter. Ved endelig histologisk undersøkelse hadde 88 av dem denne diagnosen, de øvrige cancer eller kombinasjoner med forstadier av andre grader). 4.8% med DCIS grad 3 hadde metastase til vaktpostlymfeknuten. Ni pasienter hadde isolerte tumorceller (mikrometastaser) < 0,2 mm i vaktpostlymfeknuten. De ble ikke operert med aksilletoilette.

Fortolkning

Vaktpostlymfeknuteoperasjon har erstattet aksilletoilette som rutineinngrep ved brystkreft. Riktig utført er operasjonsmetoden

trygg idet metastaser i aksillen etter negativ vaktpostlymfeknute sjelden forekommer.

Hovedbudskap

- Vaktpostlymfeknuteoperasjon er et lite kirurgisk inngrep for staging av aksillen ved brystkreft
- Prosedyren forutsetter god opplæring og et tverrfaglig samarbeide
- Kvalitetsoppfølging er viktig ved innføring av en ny operasjonsmetode

Påvisning av metastaser til aksillelymfeknuter er den viktigste prognostiske faktor hos pasienter med brystkreft (1). Tradisjonelt har alle pasienter med brystkreft vært behandlet med aksilletoilette. Dette er et inngrep som hos mange pasienter er forbundet med smerter, nedsatt funksjonsevne og livskvalitet. Vaktpostlymfeknuten (VL) er den første lymfeknuten som mottar lymfedrenasje fra en tumor (2). Påvisning og fjerning av VL er en relativt ny operasjonsmetode som innebærer et lite inngrep i armhulen og gir en nøyaktig stadieinndeling med redusert morbiditet. Ved brystkreft vil VL hyppigst påvises i aksillen på samme side som tumor, men den kan også påvises parasternalt. Påvisning baserer seg på bruk av radioaktivitet og/eller blåfarge. Ved innføring av nye operasjonsmetoder er det spesielt viktig å evaluere resultatene for å sørge for at pasientene får kvalitetsmessig optimal behandling. I Norge er det ikke satt noen offisielle krav til operatørens ferdigheter eller til sykehusene om å registrere sine resultater ved VL-operasjoner. Det er ulike teknikker i bruk, både for pre- og peroperativ deteksjon av vaktpostlymfeknuten. Vi opererer ca. 550 pasienter med brystkreft årlig og ønsker å formidle våre erfaringer og resultater etter vel 1400 VL-inngrep.

Materiale og metode

Fra april 2000 til september 2005 har 1409 pasienter operert for brystkreft vært registrert prospektivt. Pasienter med ductalt carcinoma in situ (DCIS) grad 3 (113 pasienter), har vært inkludert fra april 2001. Inklusjonskriteriene var initialt cytologisk eller grov nål verifisert brystkreft under 3 cm og alder under 75 år. Fra april 2004 ble inklusjonskriteriene endret slik at alle tumores opp til 5 cm ble inkludert uten øvre aldersgrense. Eksklusjonskriteriene har vært multifokal lesjon, klinisk metastase til aksillen, tidligere strålebehandling mot aksillen, tidligere stor kirurgi i bryst eller aksille og preoperativ

cytostaticabehandling. Etter opplæring har elve kirurger tatt metoden i bruk.

Data vedrørende tumorstørrelse, lokalisasjon, tidligere biopsi, preoperativ diagnose, lymfoscintigrafiresultat, radioaktivitet over tumor, bakgrunn og VL, operatør, om lymfeknuten ble påvist ved en eller begge deteksjonsmetoder (blåfarge/isotop), antall lymfeknuter fjernet, peroperativ metastase og komplikasjoner har vært registrert på et eget skjema og deretter lagt inn i en database. Histologidata har vært innhentet ved gjennomgang av patologibesvarelser retrospektivt. Nesten alle inngrep har vært gjort dagkirurgisk. **NB! Personvernombud!**

Pasienter med palpable tumores møtte dagen før operasjon på Nukleærmedisinsk avdeling hvor 60-80 MBq ⁹⁹Tc-Nanocoll ble injisert fire steder (á 0,2 ml) peritumoralt. Statisk avbildning med front og side projeksjon av det aktuelle bryst ble tatt så fort som mulig etter injeksjon. Dersom VL ikke ble påvist umiddelbart, ble det tatt nye bilder ca. 2 og 5 timer senere, ev. 24 timer etter injeksjon.

Peroperativt ble det satt 2 ml patentblå (Bleu patenté V Sodique Guerbet 2.5%, Laboratoire Guerbert, Roissy, France), fortynnet med 3 ml saltvann, peritumoralt. Ved hjelp av en håndholdt gammaprobe (Navigator; US Surgical, Norwalk, Connecticut eller Gammafinder Wireless; World of medicine AG, Berlin (benyttet fra januar 2005)) ble radioaktiviteten målt over tumor, i aksillen og parasternalt (bakgrunnsaktiviteten).

Kirurgisk prosedyre

Snitt i nedre hårgrense i aksillen. Ved forsiktig disseksjon og samtidig bruk av gammaprobe påvises vanligvis blåfargede lymfebaner som konvergerer mot en, evt. flere blåfargede lymfeknuter som også kan ha høy radioaktivitet. En VL er definert som en blå lymfeknute eller en lymfeknute med mer

enn 10 ganger bakgrunnsaktiviteten. Den/de tas ut og sendes til imprint og fryseseundersøkelse ved Patologisk anatomisk avdeling. Imprint innebærer å trykke en tumorsnittflate ned på et objektglass og dermed overføre tumorceller til objektglasset (3). Deretter kontrolleres aksillen med gammaprobe for ev. gjenværende høy radioaktivitet for å sikre at alle VL er tatt ut. Hos pasienter hvor vi ikke påviser VL peroperativt, gjøres aksilletoilette. Dersom lymfoscintigrammet har påvist opptak parasternalt og ikke i aksillen, har vi undersøkt aksillen først på vanlig måte med blåfarge og gammaprobe. Dersom VL ikke ble funnet i aksillen la vi et lite snitt nær sternum der det var høyest radioaktivitet og fjernet parasternal VL.

Histopatologi

Alle VL deles i to eller tre og imprint lages av alle snittflater. Utstrykene lufttørkes og farges med Diff-Quick (Dudingene, Sveits). To eller tre frysese snittes fra hver snittflate, vanligvis fire til seks snitt per lymfeknute. Immunhistokjemi blir vanligvis ikke utført (4). Der det påvises metastase i VL, gjøres umiddelbart aksilletoilette i samme narkose. Alle VL blir videre innstøpt og snitt undersøkt med haematoxylin og eosin farging. Der denne undersøkelsen viser at det likevel er metastase i VL, tas pasienten tilbake til ny operasjon med aksilletoilette etter noen uker. Ved mikrometastaser, definert som metastaser mindre enn eller lik 0,2 mm, gjør vi ikke aksilletoilette i henhold til Norsk Bryst Cancer Gruppens anbefalinger (5).

Resultat:

Gjennomsnittlig alder er 58 (21-86) år. Det er fem menn i materialet. Fjorten pasienter er operert bilateralt. 745 (53%) pasienter ble operert på høyre side.

VL ble påvist ved 1267 av 1404 (90,2%) operasjoner.

Deteksjonsprosenten var noe lavere dersom pasienten tidligere var biopsert i brystet (89%), ved tumor større enn eller lik 3 cm (87%), hos pasienter eldre enn eller lik 70 år (83%) og der tumor

var lokalisert mediant i brystet (88%). Mellom de elve operatørene varierte deteksjonsprosenten fra 77-94.

Gjennomsnittlig ble det påvist 1,8 (1-8) VL per prosedyre. Tumor var lokalisert i øvre, laterale kvadrant hos 800 pasienter (59%). Tidligere biopsi i brystet var utført hos 224 pasienter, oftest var dette en diagnostisk merkebiopsi. Den preoperative indikasjonen for VL operasjon var cancer hos 1190 pasienter, DCIS grad 3 hos 162 pasienter, for øvrig var det kombinasjoner av DCIS eller LCIS (lobulært carcinoma in situ) og cancer samt 18 pasienter med usikker cytologi, men sannsynlig cancer på bakgrunn av radiologiske og kliniske funn. Syv pasienter fikk allergisk reaksjon på blåfargen i form av kortvarig blå urticaria. Parasternal disseksjon ble foretatt hos 19 pasienter, hvorav to hadde metastase til VL. En pasient fikk pneumothorax som ble behandlet uten dren, for øvrig var det ingen komplikasjoner ved parasternal disseksjon.

Ved aksilletoilette ble det gjennomsnittlig fjernet 13,3 lymfeknuter og det var gjennomsnittlig metastase til to lymfeknuter.

Histopatologi

Peroperativt ble det påvist metastase ved 244 prosedyrer (19,1%). Endelig histologisk svar viste at det var metastaser ved 319 prosedyrer (25,2%), se for øvrig tabell 1. Omtrent halvparten (51,7%) av pasientene med metastase til VL, hadde bare metastase til denne. Ni pasienter fikk påvist mikrometastase i en (syv pasienter) eller to (to pasienter) VL.

Av 162 pasienter med preoperativ DCIS grad 3 hadde 113 eller 88?? samme diagnose ved endelig histologi. Resten hadde DCIS av annen gradering, cancer eller en kombinasjon av disse. Fem av pasientene med DCIS grad 3 som endelig diagnose hadde metastase til VL, men hos ni ble ikke VL funnet og aksilletoilet

ble ikke utført. Det var således minst 4,8% av pasienter med DCIS grad 3 som hadde metastase til aksillen.

Gjennomsnittlig tumorstørrelse ved histologisk cancer var 17 (2-80) mm, ved in situ lesjoner 22 (1-100) mm.

Diskusjon:

Deteksjon

Vår deteksjonsprosent har vært så vidt over den internasjonalt anbefalte grense på 90%, men burde vært bedre sett i relasjon til at vi har benyttet metoden i flere år og har et stort volum av pasienter (6). Flere publiserte studier har deteksjonsprosent for VL på mellom 95 og 99% (7,8). Det benyttes ulike metoder for å påvise VL og det er ingen konsensus om hvilken metode som bør benyttes (9). Injeksjonssted, type radioaktivitet og blåfarge, volum og tidspunkt for injeksjon er noen av faktorene som kan påvirke deteksjonen. Noen sentra bruker med hell bare blåfarge for deteksjon, mens andre har like gode resultat med bare radioaktivitet. Størst deteksjonsprosent og lavest falsk negativ andel er funnet ved sentra som benytter kombinasjonen av blåfarge og radioaktivitet (10). Injeksjonssted kan være intratumoralt, peritumoralt eller periareolært. Selve injeksjonen kan gjøres dypt i parenchymet, intradermalt eller subdermalt. Vi har benyttet peritumoral injeksjon på bakgrunn av at vi ville være sikre på at den VL vi påviser virkelig er den VL som drenerer fra tumor og ikke en VL som drenerer et annet område av brystet. Nye studier viser nå at man kan se på brystet som ett område som dreneres til samme VL, uansett hvor i brystet tumor er lokalisert (11). På bakgrunn av denne erkjennelsen og at deteksjonsraten ved periareolær og subdermal injeksjon gir bedre resultat, har vi nå endret vår metode slik at vi fra januar 2006 har benyttet periareolær, subdermal injeksjon av radioaktivitet og blåfarge (12). Deteksjonsprosenten har med dette økt til 97%. Ved innføring av VL-teknikken var høy alder

ansett å være en kontraindikasjon (13). Selv om deteksjonsprosenten kan være noe lavere hos pasienter over 70 år, slik vi også finner i vårt materiale, anses det å være en stor fordel for disse pasientene å få muligheten til et aksillebesparende inngrep (14).

Betydningen av mikrometastaser i VL

Mikrometastaser defineres i Norge som metastaser under 0.2 mm, mens det i internasjonal litteratur oftest menes metastaser 0,2-2 mm. Identifikasjon av mikrometastatiske celler kan være problematisk på grunn av ulik sensitivitet og spesifisitet av deteksjonsmetodene. For eksempel kan nekrotiske celler transportert fra en tumor påvises i en regional lymfeknute, men de er ikke levende og derfor ikke metastatiske. Den kliniske betydningen av mikrometastaser er usikker, men trolig av liten betydning (15). Det synes ikke å være noen korrelasjon mellom mikrometastaser i benmarg og i vaktpostlymfeknuter (16).

Opplæring av kirurger

Da metoden ble utprøvet i Norge fra 1998, var det enighet om at hver kirurg skulle operere minst 25 VL-operasjoner fulgt av et aksilletoilette. Målet var mer enn 90% deteksjon av VL og mindre enn 5% falsk negative. Opplæring ved vårt sykehus har deretter basert seg på at nye kirurger først har vært med som assistenter for å lære metoden, deretter at de har operert 5-15 operasjoner under veiledning av sertifisert kirurg. Vi har nå funnet det nødvendig å øke andelen operasjoner under veiledning til 25 operasjoner for å bedre deteksjonsprosenten. Stort volum av operasjoner er forbundet med bedre deteksjonsprosent (6,17). Lav deteksjonsprosent kan medføre unødvendige aksilletoilette. På bakgrunn av den prospektive registreringen får hver operatør jevnlig tilbakemelding på sin og de andre brystkreftkirurgenes samlede deteksjonsprosent. Noen land benytter treningssimulatorer for opplæring (18).

Kvalitet

De siste fem årene har det i Norge vært en reduksjon i antall sykehus som behandler brystkreftpasienter fra ca. 60 til ca. 20. Dette har skjedd i stor grad som følge av innføring av VL-teknikken som krever et tverrfaglig samarbeide med Nukleærmedisinsk avdeling, patologisk anatomisk avdeling og en grundig opplæring i metoden(1).

Det er ikke vist økt forekomst av lokale recidiv i aksillen etter at VL-operasjoner ble innført (19). Vi kjenner til 3 lokale recidiv i aksillen i vårt materiale som har observasjonstid fra 4-44 måneder. Vi kontrollerer våre pasienter i et halvt år etter operasjonen, deretter foregår kontrollene i regi av fastlegen med årlig mammografi og klinisk undersøkelse. En nasjonal database for registrering av alle VL-operasjoner er ønskelig.

Parasternale lymfeknuter og VL

Vi har påvist veldig få parasternale lymfeknuter både ved lymfoscintigrafi og peroperativt. Andre studier viser at ekstra-aksillære lymfeknuter kan påvises hos 10-40% av pasientene og hyppigst ved medialt lokaliserte tumores (20). Visualisering av disse VL avhenger mye av injeksjonsteknikk og peritumoral injeksjon er forbundet med lav forekomst av parasternale VL. Betydningen av å påvise parasternal VL er høyst usikker og har trolig ingen betydning for behandling eller prognose, slik at vi nå har sluttet å fjerne disse (21).

DCIS grad 3 og VL

Vi finner i vårt materiale at preoperativ, cytologisk DCIS grad 3 diagnose bare hos vel halvparten overensstemmer med endelig histologisk diagnose. De fleste som får endret sin diagnose, får en annen gradering av sin DCIS, og en fjerdedel får en cancerdiagnose (evt. i kombinasjon med en in situ komponent). Alle med cancer skal ha undersøkt aksillen for metastaser og må således gjennom en VL-operasjon. Ved å gjøre dette

rutinemessig ved alle DCIS grad 3 operasjoner, sparer vi noen pasienter for et nytt aksilleinngrep. Omtrent 5% av pasienter med DCIS grad 3 som endelig diagnose, hadde metastaser til VL. Dette tilsier at aksilledagnostikk bør vurderes ved DCIS grad 3, spesielt der det gjøres ablatio fordi dette inngrepet vil frata pasienten muligheten for en VL-operasjon senere (1).

Konklusjon

VL-operasjoner representerer en stor forbedring ved operativ behandling av brystkreftpasienter. Det har vært en ny og spennende utfordring for kirurger og det tverrfaglige samarbeidet rundt denne pasientgruppen. Kvalitetsregistrering og oppfølging ved innføring av nye operasjonsmetoder bør være en selvfølge.

Litteraturliste:

1. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20
2. Schlichting E, Babovic A, Kåresen R. Vaktpostlymfeknute. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999;119:2009
3. Blumenfeld W, Hashmi N, Sagerman P. Comparison of aspiration, touch and scrape preparations simultaneously obtained from surgically excised specimens. *Acta Cytol* 1998; 42 (6): 1414-1418.
4. Sauer T, Engh V, Holck AM et al. Imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: experience with rapid, intraoperative diagnosis and primary screening by cytotechnologists. *Acta Cytologica* 2003;47:768-73
5. Norsk Bryst Cancer Grupper anbefalinger. *Nbcg.net*
6. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW et al. Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg* 2005;242(4):593-9
7. Rutgers EJ, Meijnen P, Bonnefoi H. European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group. Clinical trials update of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group. *Breast Cancer Res* 2004;6(4):165-9
8. Mansel RE, Goyal A. European studies on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004;31(3):304-10
9. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002;89:21-3
10. Kim T, Agboola O, Giuliano A et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A Meta-analysis. *Cancer* (in press).
11. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node

- identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999;6:450-4
12. Lin KM, Patel TH, Ray A et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg* 2004;199(4):561-6
 13. Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E et al. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004;198(5):732-6
 14. Gennari R, Rotmensz N, Perego E et al. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 2004;13(4):193-6
 15. Fournier K, Schiller A, Perry et al. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004;239(6):859-63.
 16. Trocciola SM, Hoda S, Osborne MP et al. Do bone marrow micrometastases correlate with sentinel lymph node metastases in breast cancer patients? *J Am Coll Surg* 2005;200(5):720-5
 17. Chao C, Wong S, Tuttle TH et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *The Breast Journal* 2004;10(4):337-44
 18. Keshtgar MRS, Chicken DW, Waddington WA et al. A training simulator for sentinel node biopsy in breast cancer: a new standard. *Eur J Surg Cancer* 2005;31(2):134-40
 19. Torrenza H, Fabry H, van der Sijp JR et al. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004;88(1):4-7
 20. Carcoforo P, Basaglia E, Soloani G et al. Sentinel node biopsy in the evaluation of the internal mammary node chain in patients with breast cancer. *Tumori* 2002;88:S5-7
 21. Jansen L, Doting MHE, Rutgers EJT et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000;87:920-925

Tabell 1

Alder < 50 år	35,3%
Alder >= 50 år	21,9%
Tumorstørrelse < 20mm	21,6%
Tumorstørrelse >= 20mm	31,8%

Risikofaktorer for metastase til vaktpostlymfeknute.

Tumorstørrelse er målt postoperativt.

Engelsk sammendrag

Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer

Background

Sentinel lymph node (SN) biopsy is a highly accurate technique for identifying axillary metastases from a primary breast carcinoma.

Material and methods

Between 2000 and 2005, SN biopsy was performed in 1409 patients with breast carcinoma or ductal carcinoma in situ grade 3. Peritumoral radiocolloid was injected the day before operation and blue dye was injected peroperatively.

Results

SN was detected in 90,2% of the operations. Metastases to SN were detected in 25% of the patients and 51,7% had no further positive nodes in the axilla. Three patients have local recurrence in the axilla. Ductal carcinoma in situ grade 3 was diagnosed preoperatively in 162 patients (cytology), 88 had this diagnosis after histology (the rest had combinations with cancer or in situ lesions with another grade). Axillary metastases were found in 4.8% of these patients. Isolated tumor cells (< 0.2mm) were found in nine patients and they had no axillary clearance performed.

Interpretation

SN biopsy has proven valid and safe in the staging of the axilla in patients with breast cancer and have replaced routine axillary clearance.

