

Markering af nonpalpable forandringer i brystvæv

Linnea Langhans¹, Thomas S. Vejborg², Ilse Vejborg³ & Niels Kroman¹

Den første nationale mammografiscreeningsrunde blev gennemført i perioden 2007-2010. Målgruppen var 700.000 kvinder [1]. Indførelsen af mammografi-screening har øget antallet af identificerede nonpalpable forandringer og dermed behovet for præoperativ markering.

I 2010 og 2011 hvor prævalensrunden i screeningsprogrammet var ovre, var der i Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) registreret henholdsvis 954 og 816 kvinder, der havde invasiv brystkræft og havde fået foretaget præoperativ markering af en eller flere forandringer. Til dette antal lægges markeringer af ductalt carcinoma in situ (DCIS) og markeringer, der ikke er endt med en malign diagnose.

Langt de fleste får tilbudt en brystbevarende operation (BCS). Målet med BCS er en komplet excision af forandringen med fri margin kombineret med bevarelse af mest muligt sundt brystvæv. For at opnå dette er en præcis markering essentiel.

Formålet med denne statusartikel er at give et overblik over den aktuelle standardmetode til markering af nonpalpable brystforandringer hos kvinder i Danmark. Alternative metoder fra udlandet gennemgås, og afslutningsvis beskrives en lovende ny metode.

STANDARDMARKERING

Franks nål

Standardmetoden til markering af nonpalpable forandringer er i Danmark Franks nål (*wire-guided localization* (WGL)). Metoden er første gang beskrevet i 1965 af Dodd *et al.* Vejledt af ultralyd (UL) eller mammografi indføres radiologen kort før operationen en fleksibel wire i brystvævet (Figur 1 A). Spidsen af wiren skal markere den nonpalpable forandring, og korrekt placering kontrolleres ved mammografi i to planer [2]. Mindst 90% skal ifølge retningslinjerne være placeret med spidsen inden for 1 cm fra forandringerne [3]. Under operationen anvender kirurgen mammografibilleder og Franks nål som guide. De suspekterede forandringer omkring wirespidsen eksstirperes, og lumpektomipræparatet sendes til en radiologisk afdeling, hvor man verificerer, at det suspekterede område er udtaget (Figur 1 B) [2]. Efterfølgende foretages der makroskopisk vurdering på en patologisk afdeling. I henhold til DBCG's retningslinjer fra

2009 kræver invasivt karcinom en makroskopisk fri margin på 5 mm og en mikroskopisk fri rand, hvilket betyder, at tumoren ikke når den tuschmarkerede overflade. DCIS kræver en mikroskopisk fri margin på 2 mm. Evidensgrundlaget for retningslinjerne er svagt [3].

I den internationale litteratur beskrives en række ulemper ved WGL. Den alvorligste er den relativt høje andel af patienter, der ved den endelige patologiske undersøgelse får påvist mikroskopisk positiv margin. Det medfører en reoperation, hvilket kan være en psykisk og fysisk belastning for patienten og medføre et forringet kosmetisk resultat. Samtidig er det en ekstra økonomisk omkostning for sundhedssystemet. Andelen af patienter, der har positiv margin efter BCS med WGL, varierer fra 14% til 70% [4, 5]. Der foreligger ingen danske opgørelser over andelen af patienter, der reopereres pga. positiv margin efter nålmarkeret BCS. Positiv margin er en alvorlig risikofaktor for lokalrecidiv efter BCS. I et studie har man fundet en lokalrecidivfrekvens på 50% hos patienter med positiv margin [6]. I en større metaanalyse fra 2010 af effekten af resektionsrandenes marginstatus fandt man en signifikant højere lokalrecidivfrekvens ved positiv/tæt margin versus fri margin med en oddsratio på 2,02 [7].

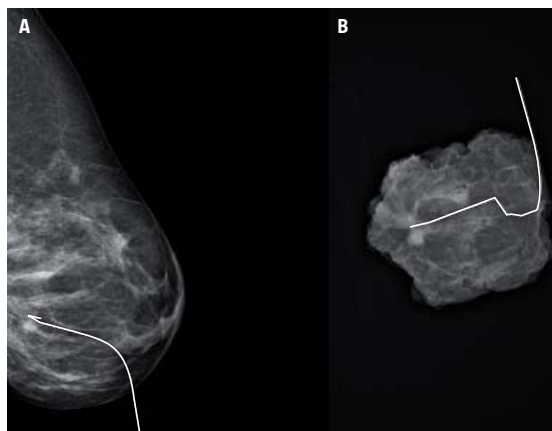
Der er flere årsager til, at der ikke opnås mikro-

STATUSARTIKEL

1) Brystkirurgisk Klinik, Afsnit 3104, Rigshospitalet
2) Røntgenafdelingen, Bispebjerg Hospital
3) Mammadiologisk Sektor X, Afsnit 2022, Rigshospitalet

FIGUR 1

Nonpalpabel forandring i brystvæv markeret med Franks nål. A. Mammografi. B. Præparatfoto.



skopisk fri margin, men den primære årsag tilskrives metodens tekniske komponenter. Det er svært for kirurgen at vurdere, hvor i brystet spidsen ender samt afstand og retning fra indstiksstedet. Kirurgen arbejder ud fra et fikseret anatomisk billede, mammografien, og har ikke et tredimensionelt overblik over tumorgrensene til rådighed [6]. Muligheden for at palpere spidsen af wiren i brystvævet under operationen er begrænset, hvilket vanskeliggør en ensartet og jævn excision. Det kan resultere i et lumpektomipreparat, hvor der er positiv margin langs én resektionsrand og bred negativ margin langs en anden. Overflødig benignt brystvæv excideres derved, hvilket er uhensigtsmæssigt for det kosmetiske resultat [8]. Radiologisk er den ideelle adgang til anlæggelse af Franks nål ofte lokaliseret lidt væk fra den nonpalpable forandring, og wizens indstik kan derfor ligge fjernt fra forandringen. Den kirurgiske incision er baseret på radiologens oplysninger, og incisionen bliver derfor ikke nødvendigvis anlagt det sted, som giver det bedste kosmetiske resultat [9].

Wiren kan migrere i brystvævet efter anlæggelse, så den ikke længere markerer den nonpalpable forandring korrekt. Dette kan f.eks. ske under patientens transport fra radiologisk afdeling til stamafdelingen og videre til operationsstuen [5]. Wiren kan ligeledes forskydes i vævet peroperativt, når kirurgen manipulerer brystet. Der er rapporteret om enkelte tilfælde, hvor wiren er blevet gennemskåret under operationen, og der er risiko for at *hook*'en kan knække af [5].

Da Franks nål skal anlægges samme dag som operationen udføres, kan operationen oftest ikke være den første på dagens program, hvilket er en logistisk udfordring for de involverede afdelinger.

ALTERNATIVE METODER

Intraoperativ ultralyd

Intraoperativ UL (IOUL) er en forholdsvis ny metode, hvor man alene anvender UL som guide intraoperativt. Andelen af patienter, der har positiv margin efter IOUL, ligger på 3-11%, og i et studie angav man signifikant lavere positiv margin ved IOUL end ved WGL

[6]. IOUL kræver ikke yderligere billeddiagnostiske undersøgelser, hvorfor metoden med fordel kan anvendes ved ambulante indgreb. Anvendelsen af IOUL er begrænset, idet kirurgen ikke kan identificere alle nonpalpable forandringer med UL [6]. UL er ikke egnet til at fremstille mikroforkalkninger [10]. Ved en kombination af IOUL og WGL forbedres WGL's præcision ved forandringer, der kun kan visualiseres på mammografi. IOUL fremstiller wizens præcise lokalisering, så incisionen kan placeres korrekt, og et mindre volumen excideres [10]. Brug af UL forudsætter, at kirurgen er fortrolig med dette.

Radio-guided occult lesion localization

I 1998 blev *radio-guided occult lesion localization* (ROLL) beskrevet af *Luini et al*, og metoden har været standard i Milano i de seneste ti år. Markering af den nonpalpable forandring sker mammografi- eller UL-vejledt ved intratumoral injektion med isotopen ^{99m}technetium, der anvendes til identifikation af *sentinel node* (SN). Præoperativt udføres der skintigrafi og mammografi for at kontrollere korrekt markering af forandringerne. Patienten skal opereres inden for 24 timer, og excisionen foregår vejledt af den samme håndholdte gammaprobe, som benyttes til SN [11]. ROLL er valideret i flere randomiserede studier, hvor man overvejende har fundet en lavere reoperationsfrekvens ved brug af den end ved brug af WGL. I tre studier har man derudover fundet signifikant bedre kosmetiske resultater ved brug af ROLL [4]. Metodens ulemper er, at man benytter samme isotop som til SN, hvilket giver risiko for fænomenet *shine through* under lokaliseringen af SN [12]. Der er en risiko for, at isotopen breder sig i vævet omkring forandringen og ikke afgrænser denne præcist, så overflødig brystvæv excideres [9]. Da der foretages skintigrafi og mammografi i forbindelse med markeringen, og operationen skal udføres senest 24 timer efter, er metoden stadig en logistisk udfordring for de involverede afdelinger.

FREMTIDIG METODE

Radioactive seed localization

Radioactive seed localization (RSL) blev første gang afprøvet i et pilotstudie på H. Lee Moffitt Cancer Center i Florida, USA. I studiet påviste man metodens anvendelighed til sikkert at lokalisere nonpalpable forandringer med [13]. I et senere, randomiseret prospektivt studie, hvor man sammenlignede RSL og WGL, fandt man, at RSL var lige så effektiv til at lokalisere de nonpalpable forandringer som WGL. Brug af RSL reducerede endog incidensen af positive marginer og antallet af reoperationer [14]. I et hollandsk prospektivt studie, der inkluderede 325 kvinder med



FAKTABOKS

I det nationale screeningsprogram finder man hvert år et større antal nonpalpable forandringer i brystet hos danske kvinder, hvoraf størstedelen tilbydes en brystbevarende operation (BCS).

Standardmetoden til markering af nonpalpable forandringer er Franks nål.

En relativt høj andel af patienterne gennemgår reoperationer pga. positiv margin efter nålemarkeret BCS, hvilket tilskrives metodens tekniske svagheder.

Alternative markeringsmetoder er afprøvet i udlandet. *Radioactive seed localization* er en lovende ny metode, hvor man anvender titaniumkorn, der indeholder radioaktivt jod.

invasive nonpalpable tumorer, fandt man en reoperationsfrekvens på 4,6%. De kvinder, hos hvem man ikke opnåede komplet resektion, havde enten DCIS kombineret med invasivt ductalt karcinom eller lobulært karcinom [15].

Ved metoden anvendes et titaniumkorn, der måler $0,8 \times 4,5$ mm og indeholder radioaktivt jod (^{125}I). Halveringstiden for ^{125}I er 59,4 dage. Stråledosis ved RSL-proceduren er signifikant lavere end den dosis, en patient udsættes for ved mammografi [12]. Anlæggelsen af kornet foregår UL- eller mammografivejledt via en indføringskanyle. Når spidsen markerer den nonpalpable forandring, føres en stilet frem i kanylen, og kornet placeres i brystvævet ud for forandringen. Kornets positionen bekræftes ved mammografi [15]. Teknikken er velkendt, da den anvendes ved markering med metal-coil af tumorer før behandling med præoperativ kemoterapi.

Under operationen lokaliseres den nonpalpable forandring med en håndholdt gammaprobe, som er identisk med den, der benyttes til SN. Via probens kontinuerlige *count* kan kirurgen lokalisere det sted, hvor proben er lige over det indlagte korn. Incisionen kan placeres, hvor der kirurgisk er bedst adgang til den nonpalpable forandring og på det optimale sted for et godt kosmetisk resultat. Kirurgen vejledes konstant af probens aktivitet og kan foretage excisionen på baggrund af denne [15]. Efter excisionen kan kirurgen kontrollere, at den nonpalpable forandring med korn er fjernet, da der ikke længere er aktivitet i brystvævet. Lumpektomipreparatet retningsorienteres efter afdelingens gældende standard, og den radiologiske og patologiske undersøgelse følger samme standard som ved brug af Franks nål. Såfremt radiologen, det operative personale og patologen følger instruksen for håndtering af radioaktivt materiale, vil stråledosis ikke være af betydning. Radiologen er ikke udsat for fingerkontakt, og kirurgen samt patologen vil have en maksimal fingerkontakt < 5 min. Herved overstiger fingerdosis ikke den dosis, de udsættes for i forbindelse med SN-proceduren [16, 17].

Det er en klar fordel, at brystkirurger allerede er bekendt med metoden, da den ligner SN. Proben indstilles til at detektere henholdsvis 27 keV (^{125}I) og 140 keV ($^{99\text{m}}\text{technetium}$) alt efter hvilket signal, man ønsker aktivt. Det betyder, at man kan skelne mellem de to isotoper og udføre RSL og SN med samme udstyr. Identifikationen af SN forringes ikke af samtidig udførelse af de to procedurer [12]. RSL frembyder et meget præcist signal, da radioaktiviteten udsendes fra en solid afgrænset kilde [18]. Proben muliggør en konstant reorientering under proceduren, og dermed sikres den nonpalpable forandrings centrale placering i lumpektomipreparatet. Man undgår at skulle

dissekere langs wiren, og man eliminerer risikoen for at displacere den [14].

Pga. den lange halveringstid for ^{125}I kan man placere et korn flere dage inden operationen, hvilket er en logistisk fordel for planlægningen mellem afdelingerne. Fleksibiliteten i behandlingsforløbet øger patienternes tilfredshed, og den subjektive smerteoplevelse ved RSL er ikke signifikant forskellig fra den subjektive smerteoplevelse ved WGL [19]. Der er studier, hvis resultater har indikeret, at det er muligt at indføre et korn i forbindelse med den diagnostiske biopsi og dermed spare en invasiv radiologisk procedure [18].

Gennemsnitstiden for korn placeret præoperativt er fem dage i de hidtidige studier, hvor RSL udelukkende er anvendt til lokalisation. I et mindre studie fandt man en ubetydelig displacering af korn (< 1 mm) efter en gennemsnitlig in situ-tid på 59,5 dage [18]. I et andet studie fandt man en risiko for displacering af korn på $< 1\%$ [20]. BCS vejledt af ^{125}I kan udføres op til 170 dage efter markeringen af tumoren, da der her fortsat er tilstrækkelig aktivitet. Det muliggør, at korn, der er anlagt på diagnosetidspunktet, kan anvendes som guide ved det kirurgiske indgreb, hvor der efter neoadjuverende kemoterapi er opnået komplet klinisk og radiologisk respons [21].

KONKLUSION

Franks nål har gennem en årrække været guldstandard, men metoden har ulemper, som kan resultere i en høj reoperationsfrekvens pga. positiv margin. Nye metoder er under udvikling i udlandet, og enkelte steder er Franks nål udfaset. En lovende metode er RSL, som har klare logistiske fordele og har medført signifikant lavere reoperationsrater end brug af Franks nål. Før en mulig implementering af RSL kræves yderligere randomiserede studier med et større patientmateriale. Indførelse af en ny metode kan give tekniske udfordringer for personalet, men læringskurven for RSL har vist sig at være stejl blandt både radiologer og kirurger [5].

KORRESPONDANCE: Linnea Langhans, Brystkirurgisk Klinik, Rigshospitalet, Afsnit 3104, 2100 København Ø. E-mail: Linnea.Langhans@rh.regionh.dk

ANTAGET: 17. april 2012

FØRST PÅ NETTET: 14. maj 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. http://kea.au.dk/download/arsrapportDKMS2010_364.pdf
2. Frank HA, Hall FM, Steer ML. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1979;1:101-5.
3. Retningslinjer/vejledninger. <http://www.dbcg.dk> (11. okt 2011).
4. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R et al. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011;5:388-97.
5. McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA et al. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2011;11:3096-101.
6. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J et al. Obtaining adequate surgical margins

- in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol* 2009;10:2717-30.
7. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46:3219-32.
 8. Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB et al. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:109-15.
 9. Postma EL, Witkamp AJ, van den Bosch MA et al. Localization of nonpalpable breast lesions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;8:1295-302.
 10. Bouton ME, Wilhelmson KL, Komenaka IK. Intraoperative ultrasound can facilitate the wire guided breast procedure for mammographic abnormalities. *Am Surg* 2011;77:640-6.
 11. Dua SM, Gray RJ, Keshthgar M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. *Breast* 2011;20:246-53.
 12. Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL et al. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel node(s). *Am J surg* 2001;182:404-6.
 13. Jakub JW, Gray RJ, Degnim AC et al. Current status of radioactive seed for localization of non palpable breast lesions. *Am J Surg* 2010;4:522-8.
 14. Gray RJ, Salud C, Nguyen K et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg Oncol* 2001;8:711-5.
 15. van Riet YE, Jansen FH, van Beek M et al. Localization of non-palpable breast cancer using a radiolabelled titanium seed. *Br J Surg* 2010;97:1240-5.
 16. Pavlicek W, Walton HA, Karstaedt PJ et al. Radiation safety with use of I-125 seeds for localization of nonpalpable breast lesions. *Acad Radiol* 2006;13:909-15.
 17. Klausen TL, Chakera AH, Friis E et al. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:196-202.
 18. Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE et al. Radioactive seed localization of breast lesions: an adequate localization method without seed migration. *Breast J* 2011;17:594-601.
 19. Gray RJ, Pockaj BA, Karstaedt PJ et al. Radioactive seed localization of nonpalpable breast lesions is better than wire localization. *Am J Surg* 2004;188:377-80.
 20. Hughes JH, Mason MC, Gray RJ et al. A multi-site validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. *Breast J* 2008;14:153-7.
 21. van Riet YE, Maaskant AJ, Creemers CJ et al. Identification of residual breast tumor localization after neoadjuvant chemotherapy using a radioactive 125 Iodine seed. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:164-9.

Flere nye behandlingsmuligheder ved hereditært angioødem

Anne Louise Nørmølle Åbom¹, Yaseelan Palarasah² & Anette Bygum¹

STATUSARTIKEL

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
2) Institut for Molekylær Medicin, Syddansk Universitet

Hereditært angioødem (HAE) er en sjælden, men potentielt livstruende sygdom, der skyldes mangel på plasmaproteinet komplementfaktor 1 (C1)-inhibitor (C1-INH). Sygdommen er karakteriseret ved anfaldsvise hævelser af hud og slimhinder bl.a. i larynx, hvilket i flere tilfælde har ført til dødsfald pga. kvælning. I de senere år er det blevet påvist, at et forhøjet niveau af bradykinin er den aktive mediator ved HAE, hvilket har ført til udvikling og implementering af nye lægemidler.

GENETIK

HAE skyldes mutationer i *SERPING1*-genet, der koder for C1-INH [1]. Sygdommen nedarves autosomt dominant, men omkring 25% af tilfældene skyldes de novo-mutationer, hvorfor en del patienter ikke har HAE i familien [2]. *SERPING1* er lokaliseret til kromosom 11, og der er identificeret over 350 forskellige sygdomsfremkaldende mutationer [3].

Prævalensen er estimeret til at være omkring 1:70.000 [4]. Traditionelt er der beskrevet to typer HAE, som dog ikke kan adskilles klinisk. Type I (ca. 90% af tilfældene) skyldes nedsat plasmaniveau af C1-INH, mens type II (10%) skyldes nedsat C1-INH-funktion [5, 6].

PATOFYSIOLOGI

C1-INH er central i reguleringen af faktor XIIa, og ved C1-INH-mangel ses der en ukontrolleret aktivering af kontaktsystemet (**Figur 1**) [7]. Det fører til øget frisætning af bradykinin, der har en stærk kardilaterende effekt og øger den vaskulære permeabilitet. I 1998 lykkedes det at måle forhøjet niveau af bradykinin under HAE-anfald, og det er herefter blevet fastslået, at bradykinin er den aktive mediator af angioødem ved HAE [8, 9].

C1-INH's rolle i komplementsystemet er ligeledes interessant, idet diagnostik af HAE bl.a. beror på måling af komponenter herfra. Ved C1-INH-mangel kan også komplementsystemets reaktioner forløbe ukontrolleret (**Figur 2**). I den klassiske aktiveringsvej medfører det, at C1 kan autoaktiveres. Substratet for det aktiverede C1-kompleks er bl.a. komplementfaktor 4 (C4), der kløves og aktiveres. Dette forklarer, hvorfor man hos 95% af patienterne med HAE finder lave plasmaniveauer af C4 [10, 11].

KLINIK

HAE er kendetegnet ved recidiverende anfald af ikke-kløende, ikkeurtikarielle hævelser i hud og slimhinder (**Figur 3**). Hævelserne er typisk lokaliseret til eks-