

Sentinel node ved cancer mammae

Reservelæge Anders Husted Madsen, overlæge Eva Balslev & overlæge Hanne Galatius

Århus Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling P,
Herlev Hospital, Patologifdelingen, og
Nordsjællands Hospital Hørsholm, Brystkirurgisk Klinik

Sentinel node (SN)-metoden bygger på den antagelse, at lymfedrænanagen fra mamma til aksillen foregår i en bestemt rækkefølge og via bestemte lymfebaner.

SN er de(n) første lymfeknude(r), der modtager lymfe fra mamma. Lymfogen spredning af tumorceller fra mammatumorer går derfor med størst sandsynlighed til SN. SN-metoden er accepteret som standard til stadieinddeling af aksillen ved behandling af cancer mammae. Er der ikke metastaser til sentinelle lymfeknuder i aksillen, er der med stor sandsynlighed ikke metastaser til de øvrige lymfeknuder i aksillen. Patienterne kan herved undgå fjernelse af aksillymfeknuderne og den risiko for komplikationer, der er forbundet hermed.

Udvælgelse af patienter til sentinel node-biopsi

SN-metoden er forbeholdt de brystkræftpatienter, der ikke præoperativt har fået påvist metastaser til aksillen.

Præoperativt bør alle patienter ud over klinisk undersøgelse have foretaget ultralydskanning af aksillen [1]. Påvises der suspekte lymfeknuder, bør disse verificeres ved finnålsbiopsi. Kun biopsiverificerede metastaser er kontraindikation mod SN-metoden, om end forsigtighed bør udvises i visse tilfælde. En biopsi uden tumorceller fra suspekte lymfeknuder udelukker således ikke, at der foretages SN.

I starten af SN-æraen var metoden forbeholdt patienter med små unifokale mammatumorer. Undersøgelser af mammas lymfedrænage viser en alt overvejende fælles drænage fra hele mamma til samme aksillære lymfeknuder. Lymfe fra mamma dræneres først centralt til et lymfeplexus subareolært og herfra videre til aksillen via nogle få større lymfekar, der er beliggende i det øvre laterale kvadrant. Dette forhold peger på, at metoden principielt ikke har andre kontraindikationer end præoperativt påviste lymfeknudemetastaser [2]. En tidligere excisionsbiopsi kompromitterer ikke detektionsraten eller falsk negativ-raten. Der rådes dog til omtanke ved biopsier i det øvre laterale kvadrant, hvor de store lymfekar til aksillen er beliggende, pga. risikoen for at disse er læderede. SN-biopsi bør således overvejes i forbindelse med excisionsbiopsi ved suspekte læsioner i det øvre laterale kvadrant [2, 3]. Multifokale og multicentriske mammatumorer er teoretisk ingen kontraindikation, men egentlige valideringsstudier har ikke givet nogle specifikke konklusioner. Der er i regi af Danish

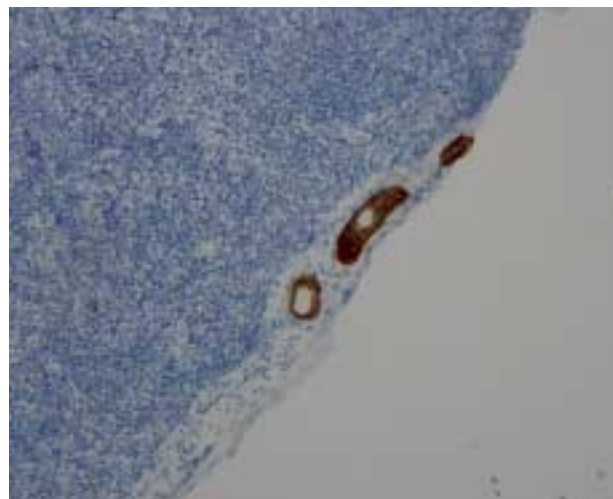
Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) iværksat et større studie af metodens egnethed hos disse patienter.

SN-biopsi bør foretages inden evt. neoadjuverende terapi, idet denne kan frygtes at medføre en højere frekvens af falsk negative SN. Ved tumordannende duktalt carcinoma in situ og udbredte læsioner, som nødvendiggør mastektomi, bør patienten tilbydes SN pga. stor risiko for invasiv cancer [4].

Tekniske aspekter, herunder injektionssteder, læringskurve og lymfeskindtografi

SN lokaliseres ved hjælp af injektion af et radioaktivt mærket (Tc99) kolloid og et blå farvestof, idet brug af to tracere giver bedre detektionsrater (**Figur 1**). Lymfeskindtografi er kun nødvendig, hvis man ønsker at detektere ekstraaksillære SN.

Radioaktive SN lokaliseres peroperativt med en håndholdt gammaprobe. En peroperativt fundet klinisk suspekt lymfeknude uanset radioaktivitet og blå farvning er også at regne for en SN og skal fjernes, idet store tumorinfiltrater i en lymfeknude kan hindre optagelse af traceren. Injektion af tracere overfladisk (intradermalt, subdermalt og subareolært) giver højere detektionsrater end ved dybere injektion i mamma-parenkymet. Ved overfladisk tracerinjektion sker der en tidligere og kraftigere opladning i SN. Det giver mulighed for samedagsprocedure, og det gør detektionen hurtigere og nemmere, hvilket specielt kan være en fordel for mindre trænede kirurger. Ved brug af overfladiske injektionssteder ser man stort set ingen opladning i de parasternale lymfeknuder. Metastaser til parasternale lymfeknuder giver kun i meget få tilfælde anledning til ændring i behandlingen og stadieinddelingen. Derfor anbefales det, at disse lymfeknuder kun efter-



Figur 1. Sentinel-lymfeknude med mikrometastase (cytokeratinimmunfarvning med AE1/AE3 DAKO).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

spores i forbindelse med videnskabelige undersøgelser [3]. SN-biopsi kræver oplæring og er forbundet med en længere lærecurve for at opnå en høj detektionsrate. Det anbefales, at yngre kirurger oplæres ved mindst 20 superviserede SN-procedurer, og kirurger børe foretage mindst 5-6 procedurer pr. måned for at vedligeholde kompetencen [5].

Histologisk undersøgelse

Den optimale måde at undersøge SN på histologisk er stadig kontroversiel [6]. I DBCG-regi anbefales det, at så snart SN er fjernet kirurgisk, deler patologen lymfeknuden i 2 mm tykke skiver, hvorpå der foretages frysesnit og trinskæring. Optimalt foretages immunfarvning for bredspektret cytotokeratin på frysesnit. Påvises der metastaser i SN foretages der aksilrømning umiddelbart. Ved efterfølgende undersøgelse af lymfeknuden på parafinsnit påvises der metastaser hos yderligere 8-25% af de patienter, der har fået foretaget SN-biopsi. Specielt i tilfælde af lobulært karcinom ses der flere sent positive sentinelle lymfeknuder, da tumorcellerne er vanskelige at påvise i hæmatoxylin-eosin farvning. I alt har ca. 30% af de patienter, der får foretaget *sentinel node*-biopsi, metastaser.

Ved den mere detaljerede histopatologiske undersøgelse af SN afsløres der flere patienter med metastaser, væsentligst i form af mikrometastaser (Figur 2). Mikrometastaser er metastaser, der er mindre end 2 mm. De kan yderligere opdeles i enkeltcelleinfiltrationer <0,2 mm eller ti tumorceller og i mikrometastaser på 0,2-2 mm eller 100 tumorceller. TNM-systemet, der bruges til klassificering af tumorstadiet ((*tumour*), lymfeknudestatus (*nodal*), fjerne metastaser)) blev i 2003 revideret, således at metastaser, der er mindre end 0,2 mm, skal angives som pN0(i), og metastaser på 0,2-2 mm skal angives som pN1mi(+).

Polymerasekædereaktion (PCR) er en meget sensitiv metode, med hvilken man kan påvise metastaser, som ikke er

påvist ved immunhistokemi. Metoden anvendes ikke klinisk, og det er uvist, om det har nogen biologisk eller klinisk signifikans at påvise metastaser ved PCR-metoden.

I retrospektive studier har man påvist, at patienter med mikrometastaser har en bedre prognose end patienter med makrometastaser har, men dårligere end patienter uden metastaser har [7]. Der er uenighed om betydningen af metastaser i form af enkeltcelleinfiltrationer. Internationalt er der ikke konsensus om behandlingen af patienter med mikrometastaser. I Danmark anbefales det at foretage aksildissektion hos patienter med mikrometastaser. Påvisningen af mikrometastaser giver ikke indikation for strålebehandling. Er mikrometastaserne på 0,2-2 mm gives der adjuverende medicinsk behandling. Enkeltcellemetastaser behandles ikke medicinsk. Det er i fremtiden nødvendigt at foretage et prospektivt studie mhp. at vurdere prognose og konsekvenser af de to typer mikrometastaser.

Morbiditet efter sentinel node-operation

Det væsentligste argument for indførelsen af SN-metoden var ønsket om at mindske armmorbiditeten hos de patienter, der ikke har spredning til lymfeknuderne på operationstidspunktet. Komplikationer i forbindelse med fjernelse af lymfeknuder i aksillen er velkendte og kan være i form af bl.a. bevægeindskrænkninger i skulderen, sensibilitetsforstyrrelser medialt og posteriort på overarmen, strengdannelse og lymfødem [8]. Specielt bliver hyppigheden af sensibilitetsforstyrrelser og smerter mindre efter SN, hvorimod der ikke har kunnet påvises en effekt på skulderbevægelighed eller målning af armvolumen. Subjektivt har signifikant færre patienter følelsen af en hævet arm efter SN end efter aksildissektion. Der foreligger kun to randomiserede studier af armmorbiditeten efter SN-operation vs. aksildissektion, hvorimod der er publiceret flere ikke-randomiserede undersøgelser. Opfølgningstiden i studier af armmorbiditeten i forbindelse med SN er kort - typisk 12-18 måneder.

Recidiv

I valideringsstudier af SN-lymfeknudebiopsi med efterfølgende fjernelse af aksillære lymfeknuder har man påvist, at der er op til 5-10% falsk negative resultater. Teoretisk skulle disse patienter have øget risiko for at få et lymfeknude-*recidiv*. Undersøgelser tyder på, at *recidiv*raten i aksillen efter SN er på niveau med *recidiv*raten efter fuld aksildissektion og formentlig lavere [9]. Kendetegnet for de publicerede undersøgelser omhandlende lymfeknude-*recidiv* er, at undersøgelserne er små og at opfølgningstiden er begrænset. Større undersøgelser med længere opfølgningstid afventes.

Mortalitet

Der er kun publiceret yderst få resultater om mortalitet efter SN-operation. På nuværende tidspunkt kendes langtidsoverlevelsen hos brystkræftpatienter, der er opereret med *sentinel*

Figur 2. *Sentinel* blåfarvet lymfeknude med afferente lymfekar.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

node-metoden, ikke. De yderst sparsomme data, der foreligger, tyder på, at den sygdomsspecifikke overlevelse er sammenlignelig med fundene i tidligere publicerede undersøgelser af denne overlevelse.

Da SN undersøges mere detaljeret, finder man flere patienter med metastaser. Dette vil resultere i såkaldt *stage migration*, der blev beskrevet af *Feinstein* [10]. Den stadiespecifikke overlevelse vil bedres for såvel patienter uden metastaser som for patienter med metastaser, men den samlede overlevelse vil ikke bedres. Populationsbaserede studier tyder på, at 10-15% flere patienter bliver *up-staged* som følge af SN-biopsi. Ved sammenligninger af mortalitet hos SN-opererede må man således gøre sig klart, om den histopatologiske undersøgelse af kontrolgruppens lymfeknuder er sammenlignelig med undersøgelsen af SN-gruppen.

Korrespondance: Anders Husted Madsen, Varbergvej 6, DK-8600 Silkeborg.
E-mail: husted@ki.au.dk

Antaget: 7. maj 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Nori J, Vanzì E, Bazzocchi M et al. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2007;193:16-20.
2. DBCG. Guidelines from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. www.dbcg.dk/2006/febr.2007.
3. 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;23:7703-20.
4. Mabry H, Giuliano AE, Silverstein MJ. What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? *Am J Surg* 2006;192:455-7.
5. Tafta L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001;182:347-50.
6. Treseler P. Pathological examination of the sentinel lymph node: what is the best Method? *Breast J* 2007;12:143-51.
7. Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV et al. The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:500-5.
8. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L. Sequelae following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1629-38.
9. Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ et al. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer* 2005;104:1834-9.
10. Feinstein AR, Sosin DA, Wells CK. The Will Rogers Phenomenon: improved technologic diagnosis and stage migration as a source of nontherapeutic improvement in cancer prognosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1984;97:19-24.

Postoperativ strålebehandling ved cancer mammae

Overlæge Marie Overgaard, professor Marianne Ewertz Kvistgaard & hospitalsfysiker Mette Skovhus Thomsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, og Aalborg Sygehus, Onkologisk Afdeling & Afdeling for Medicinsk Fysik

Behandling af cancer mammae (CM) er multidisciplinær og består af en lokoregionær behandling, som omfatter kirurgi og strålebehandling, og en systemisk behandling med lægemidler, der har cytotoxisk, endokrin eller mere direkte molekylær målrettet virkning.

Frem til omkring 1980 blev strålebehandling givet rutinemæssigt efter operation for CM. Da der imidlertid ikke var påvist en overlevelsesgevinst ved at give strålebehandling, og da der var mere tiltro til de lovende resultater af adjuverende kemoterapi, ophørte man i mange lande med at give strålebehandling. I Danmark gennemførte Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) to randomiserede undersøgelser af postoperativ strålebehandling. Resultaterne forelå sidst i 1990'erne [1, 2] og var banebrydende, idet de viste en klar overlevelsesgevinst blandt de patienter, der fik strålebehandling, sammenlignet med dem, der ikke fik strålebehandling.

Antallet af CM-patienter, der bør have postoperativ strålebehandling, er konstant stigende både på grund af den stigende incidens og stigende anvendelse af brystbevarende behandling som følge af indførelse af screeningsprogrammer. Således fik i alt 2.000 kvinder med CM strålebehandling i 2006, heraf en tredjedel efter mastektomi og to tredjedele efter lumpektomi.

Effekten af strålebehandling er veldokumenteret. Der er udført talrige randomiserede forsøg både efter mastektomi og brystbevarende operation, hvor man har sammenlignet resultaterne med og uden postoperativ strålebehandling. I en samlet *overview*-analyse udført af Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) [3] er der klar evidens for, at strålebehandling reducerer risikoen for lokalt recidiv med omkring 70%. Tilsvarende ses der en absolut reduktion i dødeligheden af CM på 5% efter 15 år. Dette kan omsættes til, at man kan undgå et dødsfald af CM hver gang fire lokale recidiver forhindres af strålebehandling [3].

Strålebehandling efter lumpektomi

Siden 1989 har brystbevarende behandling været en standardbehandling i Danmark. Evidensen for denne behandling stammer fra flere randomiserede undersøgelser [3], hvor det