

Vägen till bröstbevarande kirurgi och bort från axillutrymning

Leif Bergkvist, professor, Centrum för klinisk forskning, Uppsala universitet; Västmanlands sjukhus, Västerås
 ● leif.bergkvist@ltv.se

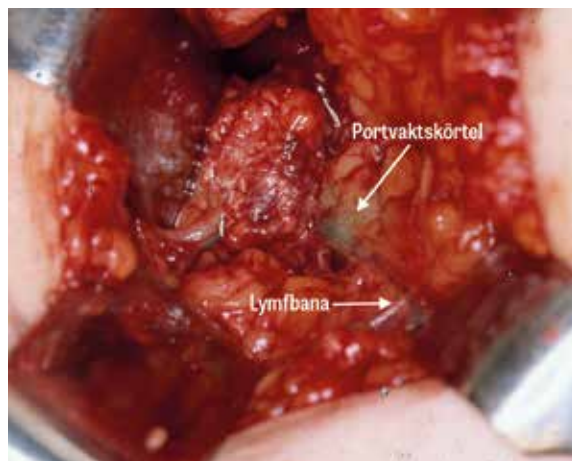
Jan Frisell, professor

Helena Sackey, med dr, specialistläkare; båda enheten för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet; bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Kirurgi har under mer än ett sekel varit etablerad förstahandsbehandling vid bröstcancer, men beskrivningar av kirurgiska bröstingrepp finns ända från de forntida egyptiernas tid. Det var dock först med introduktionen av aseptik och anestesi som kirurgin kunde utvecklas. William Halsted anses vara bröstkirurgins fader, och han beskrev resultaten av mastektomi vid Johns Hopkins sjukhus mellan 1889 och 1894 [1]. Denna radikala kirurgi, som innebar borttagande av hela bröstet med underliggande muskulatur och lymfkörtlar högt upp i axillen, var dominerande under hela första hälften av 1900-talet. Inte förrän David Patey 1948 beskrev en modifierad metod där den stora bröstmuskeln bevarades skedde en förändring av rutinerna [2]. Så småningom introducerades bröstbevarande ingrepp, och dessa vann gehör i Sverige från början av 1980-talet. Bröstbevarande ingrepp med efterföljande radioterapi mot kvarvarande bröstvävnad är i dag rutiningrepp för majoriteten av bröstcancerpatienter i Sverige. Fortfarande finns indikation för mastektomi vid multifokal invasiv bröstcancer eller utbredd cancer in situ. Överlevnaden vid bröstbevarande kirurgi har i stora randomiserade studier med långtidsuppföljning visat sig likvärdig med den efter mastektomi [3-5]. Radioterapi ges i princip alltid vid bröstbevarande kirurgi – att avstå innebär en ökad risk för lokala återfall i bröstet och på lång sikt sämre överlevnad. Man har beräknat att genom att förhindra fyra återfall kan ett dödsfall förebyggas [6].

Någon övre storleksgräns för när bröstbevarande kirurgi är möjlig finns egentligen inte men de flesta studier har endast inkluderat tumörer under 4 cm. Tack vare att den kirurgiska tekniken har förfinats kan allt fler större tumörer bli föremål för bröstbevarande ingrepp. Man kan med hjälp av plastikkirurgiska metoder göra omfattande förflyttningar av parenkym och därmed täcka stora substansdefekter (se artikel om onkoplastikkirurgi i detta temanummer). Man kan också med så kallad neoadjuvant behandling, där kemoterapi ges före kirurgi, krympa tumören och på så sätt möjliggöra bröstbevarande ingrepp på tumörer som primärt ansetts för stora. Man såg i tidiga studier en något ökad andel lokala recidiv efter bröstbevarande ingrepp som gjorts efter neoadjuvant behandling. Men med effektivare behandling, som ger fler kompletta remissioner, är resultaten likvärdiga och överlevnaden har inte påverkats [7, 8].

Kirurgisk marginal har varit föremål för omfattande debatt. Svårighet att säkert fastställa marginalen i tre dimensioner på tvådimensionella histologiska snitt har bidragit till oklarheten. I dag har en ganska pragmatisk lösning anammats som innebär att om patologen inte hittar tumörceller i den färgmarkerade resektionsranden (tumor on ink) betraktas operatio-



En blåfärgad portvaktsskörtel och lymfbana i axillen.

nen som radikal [9]. En större marginal minskar inte recidivriskerna. Det är dock viktigt att det inte finns tumörceller i resektionsranden då varken tilläggsbehandling med strålning (radiation boost) eller kemoterapi påverkar risken för lokala återfall om operationen inte är radikal [9].

Med nuvarande indikationer kan över 70 procent av alla patienter med nydiagnostiserad bröstcancer erbjudas bröstbevarande kirurgi. Det finns dock till synes omotiverat stora skillnader mellan olika sjukhus i Sverige (29-93 procent för unifokala tumörer under 3 cm) [10]. En del av skillnaderna betingas av att vissa sjukhus endast opererar selekterade patienter, men

HUVUDBUDSKAP

- Bröstbevarande kirurgi med postoperativ radioterapi är lika säker som mastektomi vid primär bröstcancerbehandling.
- Bröstbevarande kirurgi är tillämplig i minst 70 procent av fallen med nydiagnostiserad bröstcancer.
- Neoadjuvant behandling och onkoplastikmetoder kan öka andelen där bröstbevarande kirurgi är möjlig.
- Biopsi av portvaktsskörteln (sentinel node) är en säker metod för att stadieindela axillen.
- Biopsi av portvaktsskörteln räcker som enda ingrepp i axillen vid negativ biopsi och vid förekomst av mikrometastaser.
- Evidensen för att överge axillutrymning vid makrometastaser i axillen är ännu otillräcklig.
- Biopsi av portvaktsskörteln innebär lägre risk för arm-besvär jämfört med axillutrymning.

även bland sjukhus med till synes likartat patientunderlag finns stora skillnader.

Axillkirurgins utveckling

Axillkirurgi ingår som en viktig del i den primära kirurgiska behandlingen av bröstcancer. I slutet av 1800-talet, då förbättrade anesthesiologiska metoder möjliggjorde större operationer, var syftet med axillkirurgin i huvudsak terapeutiskt. Tumörerna var ofta stora med massiv lymfkörtelspridning redan vid diagnos, och kirurgin syftade till att avlägsna all cancer. Det innebar att man opererade bort hela bröstet och underliggande muskulatur samt avlägsnade alla lymfkörtlar i axillen, den så kallade Halstedts radikala mastektomi [1]. Även vid Pateys modifierade mastektomi utrymdes axillen i sin helhet [2]. I början av 1980-talet utvecklades den bröstbevarande kirurgin, men fortfarande dominerade axillutrymning.

Axillutrymning kan orsaka en rad biverkningar som lymfödem, smärta, försämrad rörelse i axelleden och känselnedsättning [11] - symtom som i sin tur kan leda till försämrad livskvalitet och påverka möjligheten att utföra vanliga sysslor i hemmet och på arbetet negativt [12]. Lymfödemet kan komma många år efter operationen, och i dag finns oftast ingen botande behandling. Målet för behandlingen är att minska lymfödets volym och patientens känsla av tyngd och spänning i vävnaden. Incidensen av lymfödem efter axillkirurgi varierar i litteraturen. Äldre studier visar att upp mot 50 procent av alla kvinnor som genomgått axillutrymning upplever en armsvullnad 20 år efter operation [13]. Senare multicenterstudier från Sverige visar att ca 15-20 procent av alla kvinnor som genomgått axillutrymning utvecklar lymfödem, där kvinnor med lymfkörtelmetastaser som även erhållit strålbehandling mot axillen har högst incidens [14, 15]. Mot bakgrund av den höga biverkningsfrekvensen efter axillkirurgi introducerades provtagning där 4 till 5 körtlar mer eller mindre på måfå avlägsnades från nedre delen av axillen. Randomiserade studier visade jämförbar överlevnad men fler lokalrecidiv jämfört med axillutrymning [16, 17]. Denna »enklare« teknik medförde att regionala recidiv, fjärrmetastaser och bröstcancerdöd ökade hos körtelnegativa patienter när få lymfkörtlar undersöktes [18, 19]. Samtidigt ökar biverkningarna av kirurgi ju fler lymfkörtlar som tas bort. Det gällde att hitta en balans mellan att få god information om lymfkörtelstatus för att kunna ge rätt efterbehandling och att minimera biverkningarna. Mot denna bakgrund utvecklades tekniken för biopsi av portvaktskörteln (sentinel node-biopsi, SNB).

Biopsi av portvaktskörteln

Portvaktskörteln är den första lymfkörteln dit lymfan från ett tumörområde dräneras. En spridning av cancerceller sker oftast först till denna körtel. Är den fri från tumörceller är i allmänhet även övriga lymfkörtlar i armhålan det. Identifikation av portvaktskörteln sker med en kombination av isotop (^{99}Tc -nanokolloid) och blå färg (Patent blue, Guerbet) som injiceras intill tumören. Exakt hur injektionen görs varierar mellan intratumoralt, peritumoralt, subkutant, intrakutant och subareolärt. Samtliga tekniker har sina förespråkare och alla fungerar. Vid ytlig injektion sker spridningen i lymfbanorna snabbare, medan djup injek-

tion påvisar fler körtlar belägna utanför axillen [20, 21]. Dessa kan påvisas med hjälp av preoperativ skintigrafi. Detta utförs dock inte i klinisk rutin då nödvändigheten av att hitta körtlar utanför axillen har ifrågasatts. Det är sällsynt att dessa är metastatiska utan att det finns metastaser även i axillen, och kirurgiskt borttagande av parasternala körtlar har vid

»Allt mer har dock behovet av axillutrymning börjat ifrågasättas vid positiv biopsi av portvaktskörteln, vilket har gjort att behovet av fryssnitt också minskat. På många kliniker i Sverige avstår man i dag från fryssnitt.«

långtidsuppföljning inte visats påverka överlevnad [22]. En metaanalys har visat positiv effekt på sjukdomsfri och total överlevnad av strålbehandling mot parasternala körtlar [23]. Med en handhållen gammaprob kan portvaktskörteln påvisas i axillen, och visuellt ser man den oftast som klart blåfärgad. I majoriteten av fallen finns mer än en portvaktskörtel (i genomsnitt 2) beroende på parallella lymfbanor. Portvaktskörteln tas ut och skickas för histologisk undersökning. Tidigare utfördes snabbundersökning med fryssnitt under operation för att fortsätta operationen med axillutrymning i samma seans om portvaktskörteln var metastatisk. Allt mer har dock behovet av axillutrymning börjat ifrågasättas vid positiv biopsi av portvaktskörteln, vilket har gjort att behovet av fryssnitt också minskat. På många kliniker i Sverige avstår man i dag från fryssnitt.

Nyligen har en ny metod som bygger på superparamagnetisk järnoxid (SPIO) introducerats. Substansen injiceras på samma sätt som isotop och blå färg. Detektorn sänder ut magnetiska signaler som reflekteras mot järnpartiklarna och kan mätas. Fördelen är att man slipper hantering av radioaktivt material och endast behöver injicera en substans, men det krävs att man använder plastinstrument under dissektionen i axillen eftersom metalliska instrument ger störningar av den magnetiska signalen.

Med erfarenhet identifieras en portvaktskörtel i 97 till 98 procent av fallen, både vid användande av isotop och färg och med SPIO [24].

Metodens tillförlitlighet

Biopsi av portvaktskörteln är en metod behäftad med viss osäkerhet. Falskt negativ biopsi, det vill säga att portvaktskörteln är frisk medan någon annan körtel innehåller metastaser, förekom i tidiga studier i 5 till 7 procent av fallen. Dessa siffror är i dag sannolikt lägre med erfarna utförare [25]. Biopsi av portvaktskörteln kan användas vid all invasiv bröstcancer utom vid T4-tumörer (hudgenombrott) eller vid palpabla

verifierade körtelmetastaser. Vid neoadjuvant behandling, där kemoterapi ges före kirurgi, bör biopsi av portvaktskörteln utföras vid kliniskt negativ axill före start av medicinsk behandling. En svensk, ännu inte publicerad studie har visat på 7 procent falskt negativa fynd [opubl data; 2016].

Användning av biopsi av portvaktskörteln efter genomgången neoadjuvant behandling har varit föremål för en livlig debatt. En tysk studie [26] och en nyligen publicerad metaanalys visade att detektionsgraden var lägre och andelen falskt negativa fynd högre [27]. En amerikansk studie fann högre andel falskt negativa fynd (> 10 procent) än den säkerhetsnivå som satts för studien [28]. Å andra sidan har en italiensk studie med 5 års uppföljning av patienter som konverterat från positiv till negativ lymfkörtel efter neoadjuvant behandling visat utmärkta överlevnadssiffror [29].

Patienter med icke-invasiv bröstcancer bör inte genomgå biopsi av portvaktskörteln, utom om det rör sig om en utbredd tumör av grad 3 där mastektomi planeras. Orsaken till detta är att även biopsi av portvaktskörteln är förenad med viss morbiditet. Dock talar moderna studier för att risken att utveckla lymfödem efter biopsin är mycket liten [14,15].

Handläggning av axillen efter biopsi

Portvaktskörteln undersöks noggrant av patologen och eventuell metastasering beskrivs enligt följande:

- pN0 - inga metastatiska celler observerade,
- pN0(i+) - isolerade tumörceller,
- pN1(mi) - mikrometastas 0,2-2 mm,
- pN1 - makrometastas >2 mm.

Övertygande data talar för att ingen axillutrymning

behövs om inga eller endast isolerade tumörceller observeras [30, 31]. Övrig efterbehandling baseras på tumörens egenskaper enligt vårdprogram. Senare studier har visat att prognosen för patienter med mikrometastaser liknar den för dem med makrometastaser [32] och är indikation för adjuvant kemoterapi.

Data pekar på att axillutrymning inte påverkar överlevnaden [33], varför rekommendationen i dag är att endast göra biopsi av portvaktskörteln vid förekomst av mikrometastaser. Vid begränsat fynd av makrometastaser har en amerikansk randomiserad studie visat mycket goda resultat även när axillen inte utrymms [34]. Denna studie har dock kritiserats för att man inte lyckades nå målet för inklusion, för att inkluderade patienter var starkt selekterade och för att styrkan var alltför låg. I dag genomförs en internationell randomiserad studie (SENOMAC), som leds från Sverige, där patienter med 1-2 metastaser i portvaktskörteln lottas till axillutrymning eller ingen axillutrymning. Studien ska inkludera 3700 patienter under 6-7 års tid och svara på frågan om enbart biopsi av portvaktskörteln räcker som kirurgisk behandling även vid makrometastaser i axillen. För patienter med fler än 2 makrometastaser är det fortfarande alternativet axillutrymning som gäller.○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EDWR*

REFERENSER

1. Halsted WS. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20:497-555.
2. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1948;2:7-13.
3. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Re-analysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1995;333:1456-61.
4. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1989;14:177-84.
5. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer.* 1995;10:1574-9.
6. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378:1707-16.
7. Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical considerations after neoadjuvant chemotherapy: breast conservation therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015;2015:11-4.
8. King TA, Morrow M. Surgical issues in breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:335-43.
9. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:1507-15.
10. Regionala cancercentrum i samverkan. Årsrapport 2015 från Nationella bröstcancerregistret. November 2016. http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_broستcancer_rapport_2015_revb.pdf
11. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1959-72.
12. Kuehn T, Klaus W, Darso M, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients – clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;64:275-86.
13. Petrek JA, Senie RT, Peters M, et al. Lymphoedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer.* 2001;92:1368-77.
14. Sackey H, Johansson H, Sandelin K, et al. Self-perceived, but not objective, lymphoedema is associated with decreased long-term health-related quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:577-84.
15. Sackey H, Magnuson A, Sandelin K, et al. Arm lymphoedema after axillary surgery in women with invasive breast cancer. *Br J Surg.* 2014;101:390-7.
16. Ahlgren J, Holmberg L, Bergh J, et al. Five-node biopsy of the axilla: an alternative to axillary dissection of levels I-II in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:97-102.
17. Forrest AP, Everington D, McDonald CC, et al. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg.* 1995;82:1504-8.
18. Polednak AP. Survival of lymph node-negative breast cancer patients in relation to number of lymph nodes examined. *Ann Surg.* 2003;237:163-7.
19. Weir L, Speers C, D'yachkova Y, et al. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:1793-9.
20. Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, et al. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102:169-81.
21. Sadeghi R, Asadi M, Treglia G, et al. Axillary concordance between superficial and deep sentinel node mapping material injections in breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:213-22.
22. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer.* 1999;35:1320-5.
23. Budach W, Bolke E, Kammers K, et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol.* 2015;10:258.
24. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:281-94.
25. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2006;106:4-16.
26. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609-18.
27. Mocellini S, Goldin E, Marchet A, et al. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;138:472-80.
28. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455-61.
29. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:361-8.
30. Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, et al. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:1203-8.
31. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927-33.
32. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2010;28:2868-73.
33. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305.
34. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252:426-32.