

# Ny metod kan ge säkrare stadieindelning vid bröstcancer

Sentinel node-biopsi en möjlig väg att minska axillingreppets storlek

**S**entinel node-biopsi vid bröstcancer, dvs riktad biopsi av den lymfkörtel som först dränerar lymfan från bröstet, är en ny lovande metod för att få information om metastasförekomst som kan leda till att axillingreppet kan minimeras för de patienter som har en negativ sentinel node. Därigenom kan upp till 60 procent av alla patienter med bröstcancer besparas en »onödig» axillutrymning, och slippa de besvär med armen som ofta blir följderna av axillingreppet. Metoden håller på att utvärderas i en stor svensk multicenterstudie.

## Axillutrymning standard

Axillutrymning görs idag standardmässigt vid operation av invasiv bröstcancer som har en diameter överstigande 10 mm, och har både terapeutiska och diagnostiska implikationer. Förekomst av axillära lymfkörtelmetastaser är fortfarande den enskilt viktigaste prognostiska faktorn [1] och har också betydelse för val av adjuvant behandling.

I Sverige idag ges inte rutinmässigt systemisk adjuvant behandling till lymfkörtelnegativa patienter med små tumörer och gynnsamma prognostiska faktorer. Själva axillingreppet minskar risken för lokala återfall i axillen [2].

Huruvida även överlevnaden påverkas av axillingreppet är mer osäkert.

Inte bara förekomst av lymfkörtelmetastaser utan också antalet positiva lymfkörtlar har betydelse för prognosen [3, 4]. För lymfkörtelnegativa patienter försämrats prognosen om få körtlar undersöks [5], troligen beroende på underdiagnostik och därmed underbehandling.

Det är alltså viktigt att få adekvat information om körtelstatus, och för detta fordras att man opererar bort minst ett tiotal lymfkörtlar för mikroskopisk undersökning [5].

## Biverkningar

Axillingreppet som sådant är dock förenat med biverkningar i form av sensibiliseringsstörningar, smärtor, rörelseinskränkning och i värsta fall lymfödem i armen. Biverkningarna ökar med postoperativ strålbehandling och med axillingreppets storlek [6, 7]. Frekvensen armbesvär i olika studier varierar mellan 2 och 60 procent! För de ca 60 procent av patienterna som har negativa lymfkörtlar innebär axillingreppet en kraftig överbehandling. Icke-invasiva metoder (såsom palpation, ultraljud, mammografi) för att diagnostisera lymfkörtelmetastaser är otillförlitliga.

Sampling från axillära körtlar har fungerat i kontrollerade studier [8], men danska data talar starkt emot metoden i klinisk praxis, eftersom man visat att

## Författare

LEIF BERGKVIST

docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Centrallasarettet, Västerås.

prognosen blir sämre om färre än tio lymfkörtlar tas bort [5].

## Sentinel node en vaktpost

Sentinel node är den lymfkörtel i axillen som först dränerar ett område av bröstet. Lymfan från tex en tumör i bröstet når denna lymfkörtel före andra, och tumörceller kan filtreras och växa till i denna innan de kommer vidare till andra körtlar. Tekniken att identifiera sentinel node utvecklades för 20 år sedan, men först på 1990-talet har den tagits upp igen, och då till att börja med vid diagnostik av maligna melanom. För maligna melanom har man klart visat att sentinel node med hög säkerhet förutsäger tillståndet i övriga lymfkörtlar [9].

Även vid bröstcancer har flera studier visat att det finns en sentinel node, och att den med ganska stor säkerhet predicerar övriga lymfkörtlars status [10-17] (Tabell I).

## Tre identifieringsmetoder

För identifiering av sentinel node används idag i huvudsak tre metoder: en isotopbaserad metod, en färgbaserad, eller oftast en kombination av dessa. Preoperativt injiceras en radioaktiv isotop (<sup>99</sup>Tc nanokolloid) subkutant invid tumören i bröstet eller kring själva tumören. Därefter görs en lymfskintigrafi, där man ser lymfbanan och den första lymfkörtel som isotopen fastnar i (Figur 1). Man kan då konstatera om körteln ligger i axillen eller parasternalt. I samband med operationen sprutas sedan en blå färg (Patent Blue V) på liknande sätt.

Operationen inleds med att man med en handhållen prob letar efter ett områ-

Tabell I. Studier av sentinel node vid bröstcancer.

Författare, år	Antal patienter	Andel patienter med identifierad sentinel node, procent	Sensitivitet, procent	Negativt prediktivt värde, procent	Falskt negativt värde, procent
Krag 1993	22	82	100	100	0
Guiliano 1994	174	66	88	94	11,9
Albertini 1996	62	92	100	100	0
Veronesi 1997	163	98	95	95	4,7
Borgstein 1997	104	100	98	98	1,7
Guiliano 1997	107	93	100	100	0
Reintgen 1997	174	160	97	99	2,6
Krag 1998	443	91	89	96	11,4

de i axillen med ökat isotopupptag som tecken på att där finns en sentinel node. Sedan läggs ett kort hudsnitt över detta område. Genom försiktig dissektion kan man ofta identifiera blåfärgade lymfbanor och följa dessa till en blåfärgad lymfkörtel. Med proben verifieras att denna körtel också innehåller radioaktivitet.

Den så identifierade körteln, som kallas sentinel node, sänds till patologen för mikroskopisk undersökning, som görs med rutinfärgning och immunhistokemi.

### Tidigare studier

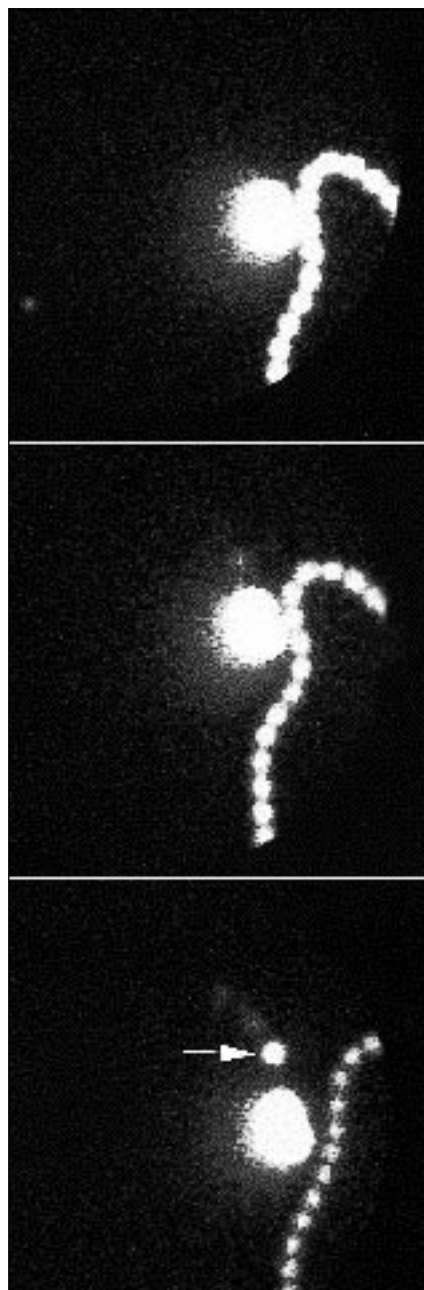
De flesta studier som publicerats hittills har antagit att om sentinel node är frisk så är alla andra lymfkörtlar i axillen också det. Hypotesen har testats genom att man först tagit ut sentinel node och därefter opererat bort resten av lymfkörtlarna för jämförelse.

Tabell I visar resultaten av de största studierna, där det framgår att metoden har hög sensitivitet. Specificiteten är per definition 100 procent, eftersom en positiv sentinel node innebär att det finns lymfkörtelmetastaser. Det negativa prediktiva värdet ligger mellan 95 och 100 procent, medan en falskt negativ sentinel node har påträffats i mellan 0 och 12 procent.

### Svensk pilot- och multicenterstudie

I Sverige har metoden testats i en pilotstudie vid Centrallasarettet i Västerås, Regionsjukhuset i Örebro, Hud- och Sjukhuset i Södersjukhuset i Stockholm samt sjukhuset i Säffle. Våra resultat liknar de internationella, men våra erfarenheter, liksom andras, talar för att metoden har en definitiv inlärningskurva och bör införas under kontrollerade betingelser.

För att åstadkomma denna kontroll har en svensk multicenterstudie startat där ett tjugotal sjukhus kommer att samarbeta för att utvärdera metoden. I studien kommer patienter med en palpabel



**Figur 1.** Lymfskintigrafi som visar en tydlig sentinel node i axillen efter 120 minuter; markerad med pil (börjar synas efter 40 minuter, mitten). Den största aktiviteten noteras vid injektionsstället i bröstet. Kroppskonturen har markerats med ett koboltband.

bröstcancer där axillutrymning är planerad i samma seans som bröstoperationen att inkluderas.

Först opereras en sentinel node bort, sedan kommer axillen att rymmas ut enligt gällande rutiner. De flesta kirurger som skall delta i studien har fått upplärning antingen via besök hos de kliniker som lett pilotstudien eller genom att gå någon av de kurser som anordnas utomlands.

För att delta i studien bör var och en först ha gjort ett tiotal operationer för att känna att man behärskar metoden. Vi vill alltså inte testa den enskilde, oerfar-

ne kirurgens förmåga att hitta sentinel node, utan metoden som sådan.

Vi avser att samla ca 500 patienter, vilket kommer att ge oss goda möjligheter att värdera om sentinel node-biopsi på ett säkert sätt kan ersätta lymfkörtelutrymning för de patienter som har en negativ axill. Vi kommer också att få möjligheter att i viss mån analysera varför metoden inte fungerar ibland, relaterat till vissa tumör- och patientkarakteristika. Som ett delprojekt skall vi också titta på just inlärningskurvans betydelse för resultatet.

### Är metoden framtiden för bröstkirurgin?

När nya lovande metoder lanseras uppstår lätt en entusiasm. Många frågor kvarstår dock att besvara innan sentinel node-biopsi kan accepteras som rutinåtgärd för stadiindelning vid bröstcancer. Metoden är inte hundra procentig säker när det gäller att klassificera axillen som negativ avseende metastasförekomst. Utrymning av nivå I och II, som är rutin idag, medför dock att vi förbiser 2–3 procent av patienter med axillmetastaser i nivå III, s k »skip»-metastaser [18].

Det pågår också en nationell studie där patienter med screeningupptäckta tumörer som är 10 mm eller mindre i diameter, och som har gynnsamma prognostiska faktorer, ej axillutryms. Här accepteras en risk att förbise axillmetastaser i storleksordningen 5–7 procent. Sentinel node-biopsi synes ha förutsättningar att korrekt förutsäga axillstatus i mer än 95 procent av fallen.

Den optimala metoden för att identifiera sentinel node är ännu ej definierad. Det förefaller som om en kombination av färg och isotop ger bäst resultat. Partikelstorleken på bärarkolloiden anges ha viss betydelse, större partiklar fastnar lättare än mindre, men jämförande studier saknas.

Den preoperativa lymfskintigrafins betydelse har ifrågasatts. Fördelen med lymfskintigrafi är identifiering av sen-

sentinel node-körtlar som ligger utanför axillen. Särskilt vid medialt belägna tumörer i bröstet kan sentinel node ligga retrosternalt och vara svår att hitta utan hjälp av lymfskintigrafi. I enstaka fall är den retrosternala lymfkörteln den enda positiva noden, och identifiering av denna kan medföra en uppgradering av stadium och en annan tilläggsbehandling.

Det bästa sättet att injicera kolloid och färg är inte heller definierat, inte heller optimal mängd. En stor variation finns mellan olika studier, men de flesta tycks ändå fungera. Strikta jämförelser saknas.

Den patologiska undersökningen av sentinel node görs också på olika sätt. Vi har i den svenska studien valt att både göra rutinfärgning med hematoxylin-eosin eller van Gieson och använda immunhistokemisk metod. Skälet till detta är att immunhistokemi både är känsligare än rutinfärgning och underlättar för patologen att hitta mikrometastaser i sentinel node. Det ökar sannolikt den diagnostiska precisionen.

Förekomst av mikrometastaser innebär att risken för återfall är lika stor som den hos patienter med overta metastaser [19]. Att leta mikrometastaser rutinmässigt i 10–20 uttagna lymfkörtlar är dock ett stort och resurskrävande arbete. Med sentinel node-tekniken kan patologen koncentrera sig på en lymfkörtel.

### Internationellt samarbete för utvärdering

Det finns således en rad ännu okända faktorer. Införandet av denna nya kirurgiska teknik måste därför göras under kontrollerade betingelser så att vi kan utvärdera metoden på ett optimalt sätt. Men om metoden håller vad den lovar kan det innebära att de 60 procent av kvinnorna med nydiagnostiserad bröstcancer som har en negativ sentinel node kan besparas ett större axillingrepp, och därmed sannolikt också få betydligt mindre besvär efter operationen.

För patienter med en positiv sentinel node kommer även i fortsättningen kirurgisk utrymning av axillen att vara standard. Operation ger tilläggsinformation om de övriga lymfkörtlarna i axillen. Om det föreligger ett massivt engagemang av dessa förespråkar flera vårdprogram en mer aktiv adjuvant behandling.

Man kan dock tänka sig att ersätta kirurgin med strålbehandling, som sannolikt ger samma möjligheter till lokal kontroll. Planering för en europeisk studie med ett sådant upplägg pågår, där alltså patienter med positiv sentinel node randomiseras till antingen axillutrymning eller strålbehandling. Samtliga får adjuvant systembehandling. För sentinel node-negativa patienter företas ingen ytterligare åtgärd mot axillen. Adjuvant systembehandling ges till de patienter som har negativa prognostiska faktorer i primärtumören.

Det är viktigt att sentinel node-tekniken utvärderas noggrant inom ramen för sådana kontrollerade studier, och för att samla data snabbt är ett internationellt samarbete nödvändigt.

### Referenser

1. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1491-512.
2. Moffat FL, Senofsky GM, Davis K, Clark KC, Robinson DS, Ketcham AS. Axillary node dissection for early breast cancer: Some is good, but all is better. *J Surg Oncol* 1992; 51: 8-13.
3. Fisher B, Bauer M, Wickerman DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-7.
4. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada M, Greco M, Luini A. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *Breast* 1993; 2: 224-8.
5. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1415-8.
6. Liljegren G, Holmberg L, Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection

with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomized trial. *Eur J Cancer* 1997; 33: 193-9.

7. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-8.
8. Forrest APM, Everington D, McDonald CC, Steele RJC, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg* 1995; 82: 1504-8.
9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Strom K et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping of early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
10. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-40.
11. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
12. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku NN et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
13. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bodoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
14. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-83.
15. Guiliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
16. Reintgen D, Joseph E, Lyman GH, Yeatman T, Balducci L, Ku NN et al. The role of selective lymphadenectomy in breast cancer. *Cancer Control: Journal of the Moffit Cancer Center* 1997; 4: 211-9.
17. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
18. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 127-33.
19. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-8.