

Biopsi av vaktpostlymfeknute ved brystkreft

Bakgrunn. Vi rapporterer erfaringer med biopsi av vaktpostlymfeknute ved brystkreft.

Materiale og metode. 54 kvinner ble inkludert, 51 med invasivt karsinom og tre med duktalt carcinoma in situ. De 32 første pasientene fikk utført aksilletoalett uansett funn ved undersøkelse av frysesenitt og parafininnstøpt frysesnitt fra vaktpostlymfeknuten. Morfologisk normale lymfeknuter ble undersøkt immunhistokjemisk.

Resultater. Ved kombinert undersøkelse med radioisotop og blåfarge var det mulig å identifisere vaktpostlymfeknuten hos 98 % av pasientene. 36 av 54 pasienter hadde vaktpostlymfeknuter som var fri for tumorvev, hvorav 19 fikk utført aksilledisseksjon med negativt funn. Metastaser ble påvist i vaktpostlymfeknutene hos 18, hos tre av disse ble metastasene kun påvist immunhistokjemisk. Alle fikk utført aksilletoalett, med positive lymfeknuter hos tre.

Fortolkning. Biopsi av vaktpostlymfeknute er velegnet ved primær brystkreft. Kombinert undersøkelse med radioisotop og blåfarge bør foretrekkes. Immunhistokjemi øker sensitiviteten av undersøkelsen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 1651

Svetlana Tafjord*

Fagområde patologi

Hanne Øvst

Fagområde operativ behandling

Trond Velde Bogsrud

Fagområde bildediagnostikk

Wenche Reed

wenchere@ulrik.uio.no

Fagområde patologi

Radiumhospitalet
0310 Oslo

* Nåværende adresse:
Avdeling for patologi
Rikshospitalet

Tumorspredning til aksillære lymfeknuter er fortsatt den sterkeste prognostiske faktor ved brystkreft (1). Aksilledisseksjon er gullstandard ved undersøkelse av de aksillære lymfeknuter, men inngrepet kan medføre en betydelig sykkelighet (2). Stadig flere pasienter med brystkreft får stilt diagnosen på et tidlig stadium, uten at det er spredning til aksillære lymfeknuter, dvs. stadium 1. Ved første runde med mammografiscreening i Norge i 1996–97 hadde 78,3 % av nydiagnostiserte brystkreftpasienter sykdom i stadium 1 (3).

Biopsi av vaktpostlymfeknute synes å være en tilnærmet ideell undersøkelsesteknikk av aksillen. Den er basert på hypotesen om at det finnes en første lymfeknute som drenerer lymfen fra et bestemt område, og at status til denne lymfeknuten reflekterer status for de andre lymfeknutene som drenerer samme område. Vaktpostlymfeknuten er dermed den første lymfeknute som tar imot maligne celler fra primærtumor (4, 5). Hvis vaktpostlymfeknuten ikke inneholder tumorceller, vil de øvrige lymfeknutene i aksillen være fri for metastaser, og aksilledisseksjon vil dermed være unødvendig (6). Dersom vaktpostlymfeknuten inneholder tumorvev, skal det utføres aksilletoalett. Som oftest er vaktpostlymfeknuten lokalisert til nedre del av aksillen (nivå I), men andre lokalisasjoner forekommer, slik som langs a. mamma interna, i det interkostale rom, intrapektoralt og supraklavikulært (7). I 1993 kom det første arbeidet om vaktpostlymfeknuter ved brystkreft (8), og prosedyren har vært anvendt i snart ti år. Metoden er stadig blitt forbedret (9), også den histopatologiske diagnostikken, ikke minst

etter at immunhistokjemi ble tatt i bruk. Dette tillater en sikrere diagnostikk av små reder med maligne celler som kunne ha blitt oversett ved konvensjonell lysmikroskopi (10).

Ved Radiumhospitalet har biopsi av vaktpostlymfeknute med peroperativ fryseseitningsundersøkelse vært utført siden september 1999. Vi har gjennomgått alle pasienter operert med denne metoden frem til mai 2001.

Materiale og metode

I perioden september 1999 – mai 2001 ble 58 pasienter med primær brystkreft operert med biopsi av vaktpostlymfeknute – 55 pasienter med invasivt karsinom og tre med duktalt carcinoma in situ. Frem til oktober 2000 fikk alle pasientene rutinemessig utført konvensjonelt aksilletoalett uansett resultat av undersøkelse av vaktpostlymfeknuten. Etter oktober 2000 ble aksilletoalett kun gjort hvis det ble påvist tumorvev i vaktpostlymfeknuten. Inklusjonskriteriene var invasiv solitær malign tumor ≤ 3 cm, ingen suspekter lymfeknuter i aksillen ved klinisk palpasjon eller ultralyd og ingen holdepunkter for fjernspredning. Duktalt carcinoma in situ ble inkludert etter oktober 2000. Eksklusjonskriterier var preoperativ strålebehandling eller cytostatikabehandling og tidligere kirurgisk inngrep i det aktuelle brystet. Alle pasientene ble operert av den samme kirurgen.

Deteksjon av vaktpostlymfeknuter ble foretatt ved en kombinasjon av lymfeknuteopptak av ^{99m}Tc -merket kolloidalt humant albumin (Nanocoll, Nycomed Amersham Sorin, Soluggia, Italia), målt med håndholdt gammaprobe, og fargevæske av type patentblå (Bleu Patenté, V. Guerbet, Roissy, Frankrike). Injeksjon av det radiofarmasøytiske preparatet ble foretatt dagen før operasjonen med ca. 80 MBq. Bildetaking med

! Fakta

- Vaktpostlymfeknuten er den første lymfeknute som drenerer lymfen fra tumorområdet
- Biopsi av vaktpostlymfeknute er velegnet ved behandling av brystkreft, ved kombinert undersøkelse med radioisotop og blåfarge
- Er vaktpostlymfeknuten uten tumorvev, er aksilletoalett unødvendig

konvensjonelt gammakamera ble foretatt en til to timer etter injeksjonen, med pasienten stående. Blåfargevæsken ble injisert peritumoralt med 5 ml fargevæske (2,5 ml Bleu Patenté tilsatt 2,5 ml fysiologisk saltvann) ved operasjonens begynnelse. Etter injeksjon ble brystet massert godt.

Det ble gjort fryseseisningsundersøkelse av udelte lymfeknute ved diameter < 5 mm, ved diameter ≥ 5 mm ble lymfeknuten fremført todelte. Deretter ble alt materialet undersøkt som parafininnstøpt fryseseisning. Hvis lymfeknuten var fri for tumorvev, ble preparatet undersøkt immunhistokjemisk med en epitelial markør (cytokeratin 8, fortykning 1 : 50, Zimel Lab. Inc. C51). Histopatologisk diagnostikk av vaktpostlymfeknuten ble utført av to spesialister i patologi med spesialinteresse for mammadiagnostikk. Lymfeknuter fra utvidet aksilletoalett ble undersøkt med et sentralt snitt, farget med hematoksylin og eosin.

Resultater

54 av 58 pasienter ble inkludert. Fire pasienter ble ekskludert pga. prosedyrefeil. I to av tilfellene ble vaktpostlymfeknuten formalinfiksert før fryseseisning kunne utføres, i ett tilfelle ble kun del av lymfeknuten undersøkt. Hos én pasient lyktes det ikke å identifisere vaktpostlymfeknuten kirurgisk. Den kirurgiske deteksjonsraten ble dermed 98 %. 31 personer fikk påvist tumor ved mammografiscreening og 25 ble preoperativt merket på grunn av usikkert palpabel lesjon. 51 pasienter hadde invasivt karsinom og tre duktalt carcinoma in situ.

Kliniske og histopatologiske funn er fremstilt i tabell 1. Hos 16 pasienter (30 %) ble det funnet én vaktpostlymfeknute, hos 28 (52 %) ble det funnet to, hos ni (17 %) ble det funnet tre og hos én pasient ble det funnet fire vaktpostlymfeknuter (gjennomsnittsansatt 1,9). Hos alle pasientene ble det funnet en eller flere radiomerkede lymfeknuter i aksillen, i tillegg til lymfeknuter identifisert ved blåfarging.

Hos 36 pasienter (67 %) ble det ikke funnet histopatologiske tegn til tumorvev i vaktpostlymfeknuten. Hos de 32 første pasientene (59 %) som ble operert, ble biopsi av vaktpostlymfeknute etterfulgt av en konvensjonell aksilledisseksjon uansett status av vaktpostlymfeknuten (tab 2). Ingen hadde metastaser til lymfeknuter i aksilletoalettet. 18 pasienter (33 %) fikk påvist metastaser til vaktpostlymfeknutene ved endelig histologisk undersøkelse. Hos ti av disse ble metastaser påvist ved preoperativ fryseseisningsundersøkelse, hos fem kun i det innstøpte materialet og hos tre kun ved immunhistokjemisk undersøkelse. På fryseseisning målte metastasene < 0,1–9 mm. Metastaser oppdaget først på innstøpt fryseseisning var ≤ 2 mm, herav tre ≤ 0,3 mm. Metastaser først sett ved immunhistokjemisk undersøkelse var < 0,1 mm. Det ble ikke funnet metastaser til vaktpostlymfeknuter hos pasientene med duktalt carcinoma in situ.

Det ble utført aksilledisseksjon hos de 18 pasientene med tumorvev i vaktpostlymfeknutene. Hos 15 (83 %) ble det kun påvist tumorvev i vaktpostlymfeknutene, hos de øvrige tre ble det funnet metastaser til lymfeknuter i aksilletoalettet. Alle tre hadde metastaser i vaktpostlymfeknutene som ble sett på fryseseisning og som var ≥ 4,8 mm.

Diskusjon

I anbefalingene fra en konsensuskonferanse om vaktpostlymfeknutens rolle ved brystkreft i Philadelphia i 2001 (9) blir kirurger oppfordret til å utføre de første 20–30 biopsiene av vaktpostlymfeknuten parallelt med konvensjonelt aksilletoalett, dette som ledd i opplæringen, og å tilstrebe en deteksjonsrate på mer enn 95 %. I vårt materiale ble alle inngrep utført av den samme kirurgen. De første 32 pasientene ble operert med biopsi av vaktpostlymfeknute og aksilletoalett. Deteksjonsraten var 98 %, i overensstemmelse med hva andre har funnet (5).

Vi har erfart at bildetaking med pasienten stående gir bedre separasjon mellom injeksjonssted og vaktpostlymfeknute enn når pasienten ligger, og dette bidrar nok til vår høye deteksjonsrate (11). Viktig for den høye deteksjonsraten er også kombinert bruk av blåfarge og nukleærmedisinsk teknikk.

En stor fordel med biopsi av vaktpostlymfeknute er muligheten for en grundig undersøkelse av noen få lymfeknuter med størst sannsynlighet for å inneholde tumorvev. Det foreligger imidlertid ingen internasjonal standardisering av den histopatologiske undersøkelsen av vaktpostlymfeknuten. Antall anbefalte histologiske snitt fra lymfeknuten varierer fra ett til mer enn 30 (12–14). Enkelte patologer foretrekker «imprintcytologi» i stedet for fryseseisningsundersøkelse (15). Noen fraråder bruk av immunhistokjemi (9), mens andre anbefaler det, siden metastaser til ikke-vaktpostlymfeknuter er sett der hvor metastaser i vaktpostlymfeknuten kun er påvist immunhistokjemisk (16–18). Ved Radiumhospitalet utføres tilleggsundersøkelse med immunhistokjemi. Vi fant ingen metastaser i lymfeknutene i aksilletoalettet der hvor vaktpostlymfeknutene var uten tumorvev.

55 % av pasientene med metastaser til vaktpostlymfeknutene fikk diagnosen preoperativt. 28 % fikk påvist metastase ut fra det innstøpte snittet og 17 % ved immunhistokjemi. 45 % måtte derfor reopereres med aksilletoalett senere. Opptil 50 % av vaktpostlymfeknutene er rapportert å være falskt negative ved den intraoperative fryseseisningsundersøkelsen (19, 20). Seriesnittet og immunhistokjemisk undersøkelse av fryseseisning kan øke oppdagelsesraten (21), men dette er både tidkrevende og kostbart. Alternativt kan man foreta en biopsi av vaktpostlymfeknute i lokalanestesi, undersøke denne etter formalinfiksering, og deretter planlegge videre kirurgisk behandling av lesjonen i bry-

Tabell 1 Histopatologiske funn hos 54 pasienter operert for tidlig brystkreft

	Antall
<i>Tumorstørrelse</i> ¹	
T1a ²	10
T1b ³	18
T1c ⁴	19
T2 ⁵	4
<i>Histologisk type</i>	
Duktale	43
Lobulære	8
Duktalt carcinoma in situ	3
<i>Histologisk grad</i> ¹	
Grad 1 (høyt differensiert)	20
Grad 2 (middels høyt differensiert)	22
Grad 3 (lite differensiert)	7
Ikke klassifisert	2
<i>Kirurgisk inngrep</i>	
Ablatio	2
Lumpektomi	52
<i>Antall pasienter operert</i>	
Vaktpostlymfeknutebiopsi	54
Aksilletoalett	37
<i>Gjennomsnittsansatt lymfeknuter</i>	
Vaktpostlymfeknute	1,9
Ikke-vaktpostlymfeknute	6
¹ Invasive karsinomer	
² ≤ 0,5 cm	
³ 0,6–1,0 cm	
⁴ 1,1–2,0 cm	
⁵ 2,1–5,0 cm	

tet med eventuelt aksilletoalett i samme seanse senere (22).

Biopsi av vaktpostlymfeknute har aktualisert debatten om betydningen av små metastaser. I vårt materiale ble metastaser < 0,1 mm sett både på fryseseisning og ved immunhistokjemisk undersøkelse. Små metastaser defineres som mikrometastaser hvis de måler 0,2–2 mm, og som submikrometastaser hvis de måler ≤ 0,2 mm (9). En del større studier har vist redusert overlevelse ved funn av mikrometastaser (23), mens den prognostiske verdi av submikrometastaser er usikker (12). I hvilken grad funn av submikrometastaser skal føre til en stadieforskyvning, er derfor ikke avklart. Foreløpig anbefales det

Tabell 2 Lymfeknutestatus ved histologisk undersøkelse

	Vaktpostlymfeknute	Ikke-vaktpostlymfeknute
Negativ	36	19
Positiv ved fryseseisning	10	3
Positiv ved innstøpt fryseseisning	5	0
Positiv ved immunhistokjemi	3	0

ikke å basere behandling av pasienten på funn av små tumorgrupper kun påvist immunhistokjemisk (9). To av våre pasienter med metastaser $\leq 0,1$ mm ble operert med partiell disseksjon av nedre del av aksillen, mens de andre pasientene med submikrometastaser fikk utført et konvensjonelt aksilletoalett.

Hos 83 % av pasientene med metastaser var kun vaktpostlymfeknutene positive. Dette er en høyere andel enn det andre har rapportert (23, 24). Forskjellen kan delvis forklares ved at enkelte har undersøkt ikke-vaktpostlymfeknutene med seriesnitning og immunhistokjemi, hvilket øker oppdagelsesraten med 15–20 % (18, 24). I vårt materiale ble det kun tatt rutinesnitt fra disse lymfeknutene, slik Fitzgibbons og medarbeidere anbefaler (1).

Vi fant en sammenheng mellom størrelse på tumorvev i vaktpostlymfeknuten og metastaser til de øvrige aksillære lymfeknutene. Kun pasienter med metastaser $> 4,5$ mm i vaktpostlymfeknuter hadde metastaser til andre aksillære lymfeknuter, og dette utgjorde 42 % av vaktpostlymfeknutene med tumor > 2 mm. Turner og medarbeidere (24) fant at 63 % av pasientene med metastaser > 2 mm i vaktpostlymfeknuten, hadde spredning til de øvrige aksillære lymfeknutene, mens kun 26 % av pasientene med metastaser ≤ 2 mm i vaktpostlymfeknuten hadde metastaser til ikke-vaktpostlymfeknuter.

Biopsi av vaktpostlymfeknute gjøres ved invasivt karsinom (9, 12). Enkelte anbefaler metoden også ved duktalt carcinoma in situ (25), ved duktalt carcinoma in situ med mikroinvasjon eller ved duktalt carcinoma in situ med stor tumorutbredelse (9). Andre advarer mot faren for overbehandling av duktalt carcinoma in situ (26). Vi fant ingen metastaser i vaktpostlymfeknutene hos våre tre pasienter med duktalt carcinoma in situ. Risikoen for metastaser til aksillære lymfeknuter er angitt til mindre enn 1 % ved duktalt carcinoma in situ og til 3 % ved duktalt carcinoma in situ med mikroinvasjon (27).

Man begynner å få en viss oppfølgingstid på pasienter som kun har fått utført biopsi av vaktpostlymfeknute. I et arbeid fra Nederland fant man 14 måneder etter primæroperasjon tilbakefall av tumor i aksillen hos én av 100 pasienter (28). Dette tilsvarer den tilbakefallsprosenten man har sett ved konvensjonelt aksilletoalett (29).

Biopsi av vaktpostlymfeknute fordrer samarbeid mellom kirurg, nukleærmedisiner og patolog. Metoden virker tilfredsstillende ved kombinert undersøkelse med radioisotop og blåfarge. Tilleggsundersøkelse med immunhistokjemi øker sensitiviteten til den histologiske undersøkelsen. Metastaser som er $< 0,2$ mm og/eller kun er påvist immunhistokjemisk, bør bemerkes spesielt i den histopatologiske rapporten inntil deres betydning er avklart.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 966–78.
9. Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19–22, 2001, Philadelphia, USA. Breast J 2002; 8: 124–38.
10. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. Lancet 1999; 354: 896–900.
15. Reintgen D, Guiliano R, Cox CE. Sentinel node biopsy in breast cancer: an overview. Breast J 2000; 6: 299–305.
16. Freneau P, Nos C, Vincent-Salomon A, Genin P, Sigal-Zafrani B, Al Ghuzlan A et al. Histological detection of minimal metastatic involvement in axillary sentinel nodes: a rational basis for a sensitive methodology usable in daily practice. Mod Pathol 2002; 15: 641–6.
17. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. Am J Surg Pathol 1999; 23: 263–7.
18. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. Cancer 2000; 88: 1099–107.
22. Lee AH, Ellis IO, Pinder SE, Barbera D, Elston CW. Pathological assessment of sentinel lymph-node biopsies in patients with breast cancer. Virchows Arch 2000; 436: 97–101.
23. Liberman L. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. Cancer 2000; 88: 971–7.
26. Lagios MD, Silverstein MJ. Sentinel node biopsy for patients with DCIS: a dangerous and unwarranted direction. Ann Surg Oncol 2001; 8: 275–7.