

# Vaktpostlymfeknuteoperasjon ved brystkreft

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Vaktpostlymfeknuteoperasjon brukes for å påvise eventuell spredning av brystkreft til regionale lymfeknuter. Vi presenterer her våre resultater med metoden.

**Materiale og metode.** Operasjonsmetoden har vært i rutinemessig bruk ved Ullevål universitetssykehus siden 2000, og resultater er prospektivt registrert. 1 409 pasienter med brystkreft og duktalt carcinoma in situ (DCIS) grad 3 har fått injisert radioaktivitet peritumoralt dagen før operasjon og blåfarge peritumoralt peroperativt for å påvise vaktpostlymfeknuten.

**Resultater.** Vaktpostlymfeknuten ble påvist peroperativt hos 90 %. Metastase til denne ble påvist hos 25 % av pasientene. Av disse var det metastase til kun vaktpostlymfeknuten hos 52 %. 948 pasienter er spart for aksilletoalett. Tre pasienter fikk påvist metastase i aksillen innen et år etter negativ vaktpostlymfeknuteoperasjon. DCIS grad 3 var preoperativ diagnose (basert på finnålsaspirasjonscytologi) hos 162 pasienter. Ved endelig histologisk undersøkelse hadde 88 av dem denne diagnosen, de øvrige invasive cancer eller kombinasjoner med forstadier av andre grader. 4,8 % med DCIS grad 3 hadde metastase til vaktpostlymfeknuten. Ni pasienter hadde isolerte tumorceller < 0,2 mm i diameter i vaktpostlymfeknuten. De ble ikke operert med aksilletoalett.

**Fortolkning.** Vaktpostlymfeknuteoperasjon har erstattet aksilletoalett som rutineinngrep ved brystkreft. Riktig utført er operasjonsmetoden trygg idet metastaser i aksillen etter negativ vaktpostlymfeknute sjelden forekommer.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

*Oppgitte interessekonflikter:* Ingen

### Ellen Schlichting

*elsc@uus.no*  
Gastrokirurgisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0406 Oslo

### Marianne Efskind Harr

Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

### Torill Sauer

Patologisk anatomisk avdeling

### Almira Babovic

Nukleærmedisinsk avdeling

### Rolf Kåresen

Gastrokirurgisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus

Påvisning av metastaser til aksillelymfeknuter er den viktigste prognostiske faktor hos pasienter med brystkreft (1). Tradisjonelt har alle pasienter med brystkreft vært behandlet med aksilletoalett. Dette er et inngrep som hos mange pasienter er forbundet med smerter, nedsatt funksjonsevne og livskvalitet. Vaktpostlymfeknuten er den første lymfeknuten som mottar lymfedrenasje fra en tumor (2). Påvisning og fjerning av denne lymfeknuten er en relativt ny operasjonsmetode som innebærer et lite inngrep i armhulen og gir en nøyaktig stadielinndeling med redusert morbiditet. Ved brystkreft vil vaktpostlymfeknuten hyppigst påvises i aksillen på samme side som tumor, men den kan også påvises parasternalt. Påvisning baserer seg på bruk av radioaktivitet og/eller blåfarge. I Norge er det ikke satt noen offisielle krav til operatørens ferdigheter eller til sykehusene om å registrere sine resultater ved denne type operasjoner. Det er ulike teknikker i bruk for peroperativ deteksjon av vaktpostlymfeknuten. Vi opererer ca. 550 pasienter med brystkreft årlig og ønsker å formidle våre erfaringer og resultater etter vel 1 400 inngrep.

## Materiale og metode

Fra april 2000 til september 2005 har 1 409 pasienter operert for brystkreft ved Ullevål universitetssykehus vært registrert prospektivt. Pasienter med duktalt carcinoma in situ (DCIS) grad 3 har vært inkludert fra april 2001. Inklusjonskriteriene var initialt cytologisk verifisert eller grovnlåverifisert brystkreft under 3 cm og alder under 75 år. Fra april 2004 ble inklusjonskriteriene endret slik at alle pasienter med tumorer opptil 5 cm ble inkludert, uten øvre aldersgrense.

Eksklusjonskriteriene har vært multifokal lesjon, klinisk metastase til aksillen, tidligere strålebehandling mot aksillen, tidligere stor kirurgi i bryst eller aksille og preoperativ cytostatikabehandling. Etter opplæring har 11 kirurger tatt metoden i bruk.

Data vedrørende tumorstørrelse, lokalisasjon, tidligere biopsi, preoperativ diagnose, lymfoscintigrafiresultat, radioaktivitet over tumor, bakgrunn og vaktpostlymfeknute, operatør, om lymfeknuten ble påvist ved én eller begge deteksjonsmetoder (blåfarge/isotop), antall lymfeknuter fjernet, peroperativ metastase og komplikasjoner har vært registrert på et eget skjema og deretter lagt inn i en database. Histologidata har vært innhentet ved gjennomgang av patologibesvarelser retrospektivt. Nesten alle inngrep har vært gjort dagkirurgisk. Databasen er basert på internt kvalitetsregister som er opprettet med hjemmel i helsepersonelloven § 26 og meldt sykehusets personvernombud.

## Isotop- og fargingsprosedyre

Pasienter med palpable tumorer møtte dagen før operasjon ved Nukleærmedisinsk avdeling hvor 60–80 MBq <sup>99</sup>Tc-Nanocoll ble injisert fire steder (à 0,2 ml) peritumoralt. Statisk avbildning med front- og sideprojeksjon av det aktuelle brystet ble tatt så fort som mulig etter injeksjon. Dersom vaktpostlymfeknute ikke ble påvist umiddelbart, ble det tatt nye bilder ca. to og fem timer senere, ev. 24 timer etter injeksjon.

Peroperativt ble det satt 2 ml patentblå (Bleu patenté V Sodique Guerbet 2,5 %, Laboratoire Guerbet, Roissy, France), fortynnet med 3 ml saltvann, peritumoralt. Ved hjelp av en håndholdt gammaprobe (Navigator; US Surgical, Norwalk, Connecticut eller Gammafinder Wireless; World of medicine AG, Berlin (benyttet fra januar 2005)) ble radioaktiviteten målt over tumor, i aksillen og parasternalt (bakgrunnsaktiviteten).



## Hovedbudskap

- Vaktpostlymfeknuteoperasjon er et lite, kirurgisk inngrep for stadielinndeling i armhulen ved brystkreft
- Prosedyren forutsetter god opplæring og et tverrfaglig samarbeid
- Kvalitetsoppfølging er viktig ved innføring av en ny operasjonsmetode

### Kirurgisk prosedyre

Ved forsiktig disseksjon og samtidig bruk av gammaprobe etter snitt i nedre hårgrense i aksillen påvises vanligvis blåfargede lymfekanaler som konvergerer mot én, ev. flere blåfargede lymfeknute som også kan ha høy radioaktivitet. En vaktpostlymfeknute er definert som en blå lymfeknute eller en lymfeknute med mer enn ti ganger bakgrunnsaktiviteten. Den/de tas ut og sendes til imprint og frysesnittundersøkelse ved Patologisk anatomisk avdeling. Imprint innebærer å trykke en tumorsnittflate ned på et objektglass og dermed overføre tumorceller til objektglasset (3). Deretter kontrolleres aksillen med gammaprobe for ev. gjenværende høy radioaktivitet for å sikre at alle vaktpostlymfeknuter er tatt ut. Hos pasienter hvor vi ikke påviser slike lymfeknute peroperativt, utføres det aksilletolett. Dersom lymfoscintigrammet har påvist opptak parasternalt og ikke i aksillen, har vi undersøkt aksillen først på vanlig måte med blåfarge og gammaprobe. Dersom vaktpostlymfeknute ikke ble funnet i aksillen, ble det lagt et lite snitt nær sternum der det var høyest radioaktivitet og fjernet parasternal vaktpostlymfeknute.

### Histopatologi

Alle vaktpostlymfeknute deles i to eller tre og imprint lages av alle snittflater. Utstrykene lufttørkes og farges med Diff-Quick (Duding, Sveits). To eller tre frysesnitt tas fra hver snittflate, vanligvis fire til seks snitt per lymfeknute. Immunhistokjemisk test blir vanligvis ikke utført (4). Der det påvises metastase i vaktpostlymfeknuten, gjøres umiddelbart aksilletolett i samme narkose. Alle vaktpostlymfeknute blir videre innstøpt og snitt undersøkt etter hematoksylin- og eosinfarging. Der denne undersøkelsen viser at det likevel er metastase, tas pasienten tilbake til ny operasjon med aksilletolett etter noen uker. Ved mikrometastaser, definert som metastaser  $\leq 0,2$  mm, gjør vi ikke aksilletolett i henhold til Norsk Bryst Cancer Gruppens anbefalinger (5).

Spredningsmål er presentert som minimum-maksimum, hvis ikke annet er angitt.

### Resultat

Gjennomsnittlig alder var 58 år (21–86 år). Det er fem menn i materialet. 14 pasienter er operert bilateralt. Vaktpostlymfeknute ble påvist ved 1 267 av 1 404 (90,2%) operasjoner. Deteksjonsprosenten var noe lavere dersom pasienten tidligere var biopsert i brystet (89%), ved tumor  $\leq 3$  cm i diameter (87%), hos pasienter over 69 år (83%) og der tumor var lokalisert medially i brystet (88%). Deteksjonsprosenten var 77–94 for de 11 operatørene.

Gjennomsnittlig ble det påvist 1,8 vaktpostlymfeknute (variasjonsbredde 1–8 knuter) per prosedyre. Tumor var lokalisert i øvre, laterale kvadrant hos 800 pasienter (59%). Tidligere biopsi i brystet var utført

hos 224 pasienter, oftest var dette en diagnostisk merkebiopsi. Parasternal disseksjon ble foretatt hos 19 pasienter, hvorav to hadde metastase til vaktpostlymfeknute. Den preoperative indikasjonen for vaktpostlymfeknuteoperasjon var cancer hos 1190 pasienter, DCIS grad 3 hos 162 pasienter, for øvrig var det kombinasjoner av DCIS eller LCIS (lobulært carcinoma in situ) og cancer, samt 18 pasienter med usikker cytologisk prøve, men sannsynlig cancer på bakgrunn av radiologiske og kliniske funn. Ved aksilletolett ble det gjennomsnittlig fjernet 13,3 lymfeknute og det var gjennomsnittlig metastase til lymfeknute.

Sju pasienter fikk allergisk reaksjon på blåfargen i form av kortvarig blå urticaria. En pasient fikk pneumothorax ved parasternal disseksjon, denne ble behandlet uten dren. For øvrig var det ingen komplikasjoner.

### Histopatologi

Peroperativt ble det påvist metastase ved 244 prosedyrer (19,1%). Endelig histologisk svar viste at det var metastaser ved 319 prosedyrer (25,2%) (tab 1). Omtrent halvparten (51,7%) av pasientene med metastase til vaktpostlymfeknute, hadde bare metastase til denne. Ni pasienter fikk påvist mikrometastase i én (sju pasienter) eller to (to pasienter) vaktpostlymfeknute. Av 162 pasienter med cytologisk preoperativ DCIS grad 3 hadde 88 samme diagnose ved endelig histologisk resultat. Resten hadde DCIS av annen gradering, cancer eller en kombinasjon av disse. Fem av pasientene med DCIS grad 3 som endelig diagnose hadde metastase til vaktpostlymfeknute, men hos ni ble ikke vaktpostlymfeknute funnet og aksilletolett ble ikke utført. Det var således minst 4,8% av pasienter med DCIS grad 3 som hadde metastase til aksillen.

Gjennomsnittlig tumorstørrelse ved histologisk cancer var 17 mm (2–80 mm), ved in situ-lesjoner 22 mm (1–100 mm).

### Diskusjon

Vår deteksjonsprosent har vært så vidt over den internasjonalt anbefalte grense på 90, men burde vært bedre sett i relasjon til at vi har benyttet metoden i flere år og har et stort antall pasienter (6). Flere publiserte studier har deteksjonsprosent for vaktpostlymfeknute på 95–99 (7, 8). Det benyttes ulike metoder for påvisning, og det er ingen konsensus om hvilken metode som bør benyttes (9). Injeksjonssted, type radioaktivitet og blåfarge, volum og tidspunkt for injeksjon er noen av faktorene som kan påvirke deteksjonen. Noen sentre bruker med hell bare blåfarge for deteksjon, mens andre har like gode resultater med bare radioaktivitet. Størst deteksjonsprosent og lavest falskt negativ andel er funnet ved sentre som benytter kombinasjonen av blåfarge og radioaktivitet (10). Injeksjonssted kan være intratumoralt, peritumoralt eller periareolært.

**Tabell 1** Risikofaktorer for metastase til vaktpostlymfeknute. Tumorstørrelse er målt postoperativt

	Prosent
<i>Alder (år)</i>	
< 50	35,3
$\geq 50$	21,9
<i>Tumorstørrelse (mm)</i>	
< 20	21,6
$\geq 20$	31,8

Selve injeksjonen kan gjøres dypt i parenkymet, intradermalt eller subdermalt. Vi har benyttet peritumoralt injeksjon på bakgrunn av at vi ville være sikre på at den vaktpostlymfeknuten vi påviser, virkelig er den vaktpostlymfeknuten som drenerer fra tumor og ikke en som drenerer et annet område av brystet. Nye studier viser nå at man kan se på brystet som ett område som drenerer til samme vaktpostlymfeknute, uansett hvor i brystet tumor er lokalisert (11). På bakgrunn av denne erkjennelsen og at deteksjonsraten ved periareolær og subdermal injeksjon gir bedre resultat, har vi nå endret vår metode slik at vi fra januar 2006 har benyttet periareolær, subdermal injeksjon av radioaktivitet og peritumoralt blåfarge (12). Deteksjonsraten har etter dette økt til 97%.

Ved innføring av vaktpostlymfeknuteteknikken ble høy alder ansett for å være en kontraindikasjon (13). Selv om deteksjons-



Merker etter blåfarge som er satt periareolært og en gammaprobe som benyttes til å lokalisere vaktpostlymfeknuten i armhulen



To blåfargede lymfekanaler som konvergerer mot en stor, blåfarget vaktpostlymfeknute i armhulen

prosenten kan være noe lavere hos pasienter over 70 år, slik vi også finner i vårt materiale, anses det som en stor fordel for disse pasientene å få muligheten til et aksillebsparende inngrep (14).

#### Betydningen av mikrometastaser i vaktpostlymfeknuten

Mikrometastaser defineres i Norge som metastaser under 0,2 mm, mens det i internasjonal litteratur oftest menes metastaser 0,2–2 mm. Identifikasjon av mikrometastatiske celler kan være problematisk på grunn deteksjonsmetodenes ulike sensitivitet og spesifisitet. For eksempel kan nekrotiske celler transportert fra en tumor påvises i en regional lymfeknute, men de er ikke levende og derfor ikke metastatiske. Den kliniske betydningen av mikrometastaser er usikker, men trolig av liten betydning (15). Det synes ikke å være noen korrelasjon mellom mikrometastaser i beinmarg og i vaktpostlymfeknute (16).

#### Opplæring av kirurger

Da metoden ble utprøvd i Norge fra 1998, var det enighet om at hver kirurg skulle utføre minst 25 operasjoner fulgt av et aksilletoalett. Målet var mer enn 90 % deteksjon av vaktpostlymfeknute og mindre enn 5 % falskt negative. Opplæring ved vårt sykehus har deretter basert seg på at nye kirurger først har vært med som assistenter for å lære metoden, deretter at de har utført 5–15 operasjoner under veiledning av sertifisert kirurg. Vi har nå funnet det nødvendig å øke andelen operasjoner under veiledning til 25 for å bedre deteksjonsprosenten. Stort antall operasjoner er forbundet med høyere prosent (6, 17). Lav deteksjonsprosent kan medføre unødvendig bruk av aksilletoalett. På bakgrunn av den prospektive registreringen får hver operatør jevnlig tilbakemelding på sin og de andre brystkreftkirurgenes samlede deteksjonsprosent. Noen land benytter treningssimulatorene for opplæring (18).

#### Kvalitet

De siste fem årene har det i Norge vært en reduksjon i antall sykehus som behandler brystkreftpasienter, fra ca. 60 til ca. 20. Dette har skjedd i stor grad som følge av innføring av vaktpostlymfeknuteteknikken som krever et tverrfaglig samarbeid med nukleærmedisinsk avdeling, patologisk-anatomisk avdeling og en grundig opplæring i metoden (1).

Det er ikke vist økt forekomst av lokale residiver i aksillen etter at denne typen operasjoner ble innført (19). Vi kjenner til tre lokale residiver i aksillen i vårt materiale, som har en observasjonstid på 4–44 måneder. Vi kontrollerer våre pasienter i et halvt år etter operasjonen, deretter foregår kontrollene i regi av fastlegen med årlig mammografi og klinisk undersøkelse. En nasjonal database for registrering av alle brystkreft- og vaktpostlymfeknuteoperasjoner er nå under

planlegging i samarbeid mellom Kreftregisteret og Norsk Bryst Cancer Gruppe.

#### Parasternale lymfeknuter og vaktpostlymfeknuter

Vi har påvist veldig få parasternale lymfeknuter både ved lymfoscintigrafi og peroperativt. Andre studier viser at ekstraaksillære lymfeknuter kan påvises hos 10–40 % av pasientene og hyppigst ved medialt lokaliserte tumorer (20). Visualisering av disse vaktpostlymfeknutene avhenger mye av injeksjonsteknikk, og peritumoral injeksjon er forbundet med lav forekomst av parasternale vaktpostlymfeknuter. Betydningen av å påvise parasternale vaktpostlymfeknuter er høyst usikker og har trolig ingen betydning for behandling eller prognose, slik at vi nå har sluttet å fjerne disse (21).

#### DCIS grad 3 og vaktpostlymfeknuter

Vi finner i vårt materiale at diagnosen cytologisk DCIS grad 3 stilt preoperativ, bare hos vel halvparten overensstemmer med endelig histologisk diagnose. De fleste som får endret diagnose, får en annen gradering av sin DCIS, og en firedel får en cancerdiagnose (ev. i kombinasjon med en in situ-komponent). Alle med cancer skal ha undersøkt aksillen for metastaser og må således gjennom en vaktpostlymfeknuteoperasjon. Ved å gjøre dette rutinemessig ved alle operasjoner av DCIS grad 3, sparer vi noen pasienter for et nytt aksilleinngrep. Omtrent 5 % av pasienter med DCIS grad 3 som endelig diagnose, hadde metastaser til vaktpostlymfeknute. Dette tilsier at aksillediagnostikk bør vurderes ved DCIS grad 3, spesielt der det gjøres ablatio fordi dette inngrepet vil frata pasienten muligheten for en vaktpostlymfeknuteoperasjon senere (1).

#### Konklusjon

Vaktpostlymfeknuteoperasjoner representerer en stor forbedring ved operativ behandling av brystkreftpasienter. Det har vært en ny og spennende utfordring for kirurger og det tverrfaglige samarbeidet rundt denne pasientgruppen. Kvalitetsregistrering og oppfølging ved innføring av nye operasjonsmetoder bør være en selvfølge.

Manuskriptet ble godkjent 23.5. 2006. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.

#### Litteratur

1. 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.
2. Schlichting E, Babovic A, Kåresen R. Vaktpostlymfeknute. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2009.
3. Blumenfeld W, Hashmi N, Sagerman P. Comparison of aspiration, touch and scrape preparations simultaneously obtained from surgically excised specimens. *Acta Cytol* 1998; 42: 1414–8.
4. Sauer T, Engh V, Holck AM et al. Imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: experience with rapid, intraoperative diagnosis and primary screening by cytotechnologists. *Acta Cytologica* 2003; 47: 768–73.

5. Norsk Bryst Cancer Gruppens anbefalinger. <http://nbcg.net> (3.5.2006).
6. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW et al. Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg* 2005; 242: 593–9.
7. Rutgers EJ, Meijnen P, Bonnefoi H. European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group. Clinical trials update of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 165–9.
8. Mansel RE, Goyal A. European studies on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004; 31: 304–10.
9. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 21–3.
10. Kim T, Giuliano A, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2006; 106: 4–16.
11. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 450–4.
12. Lin KM, Patel TH, Ray A et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 561–6.
13. Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E et al. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 732–6.
14. Gennari R, Rotmensz N, Perego E et al. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 2004; 13: 193–6.
15. Fournier K, Schiller A, Perry et al. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004; 239: 859–63.
16. Trocciola SM, Hoda S, Osborne MP et al. Do bone marrow micrometastases correlate with sentinel lymph node metastases in breast cancer patients? *J Am Coll Surg* 2005; 200: 720–5.
17. Chao C, Wong S, Tuttle TH et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *Breast J* 2004; 10: 337–44.
18. Keshtgar MRS, Chicken DW, Waddington WA et al. A training simulator for sentinel node biopsy in breast cancer: a new standard. *Eur J Surg Cancer* 2005; 31: 134–40.
19. Torrença H, Fabry H, van der Sijp JR et al. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88: 4–7.
20. Carcoforo P, Basaglia E, Soloani G et al. Sentinel node biopsy in the evaluation of the internal mammary node chain in patients with breast cancer. *Tumori* 2002; 88: S5–7.
21. Jansen L, Doting MHE, Rutgers EJT et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 920–5.