

12 Anvendelse af sentinel node biopsi

12.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

På baggrund af den foreliggende videnskabelige evidens og egne erfaringer (foråret 2012) at definere en standard for anvendelse af sentinel node biopsi i DBCG-regi.

Metode

Litteratursøgningen er baseret på medline (PubMed). Der er kun inddraget artikler med engelsksprogede abstracts. Relevante abstracts fra møder og kongresser er også medtaget i et vist omfang. Der er fokuseret på følgende forhold: injektionsteknik og tracertyper, lymfoskintigrafi, SN efter tidligere operation/biopsi, SN ved multifokal cancer mammae, DCIS og SN, end points.

Rekommandationer

- Sentinel node biopsi er standard procedure uden aksilback-up hos patienter med brystkræft uden påvist lymfeknude-metastasering ved ultralydsskanning af aksillen og evt. FNA.
- Sentinel node biopsi kan anvendes efter tidligere operation i brystet, hvis de store lymfekar i øvre laterale kvadrant ikke er læderet.
- Sentinel node biopsi kan benyttes ved multifokalitet. Det anbefales at injicere tracer både peritumoralt og subareolært.
- ALND anbefales i tilfælde af præoperativ positiv FNA fra lymfeknude i aksil samt ved makrometastaser i SN og ved mikrometastaser/ITC i 3 eller flere SN.
- ALND undlades i tilfælde af mikrometastaser/ITC (i højst 2 SN).
- Den peroperative frysesnitsundersøgelse foretages med HE-snit på hele lymfeknuden opskåret i 2mm snit. Immunhistokemisk farvning (IHC) for cytokeratin foretages på efterfølgende paraffinsnit.
- Det anses for en fordel at gøre brug af to tracere.
- Sentinel node biopsi kan benyttes efter primær medicinsk (neoadjuverende) behandling hos patienter med primær operabel brystkræft, der forud for dette var fundet klinisk og ultrasonisk lymfeknude negative. Ved fund af lymfeknudemetastaser før neoadjuverende behandling udføres ALND ved den definitive operation.
- Sentinel node biopsi er kontraindiceret ved lokalavanceret inflammatorisk brystkræft (mastitis carcinomatosa). Ved lokal avanceret, inoperabel brystkræft, der forud for onkologisk behandling var fundet klinisk og ultrasonisk lymfeknude negative, kan SN evt. udføres før start af præoperativ behandling.
- Sentinel node biopsi anbefales hos DCIS-patienter med tumordannelse, eller hvor der er udbredte mikroforkalkninger, hvis fjernelse fordrer "stor lumpektomi" med onkoplastisk teknik eller mastektomi.

12.2 Ansvarlig

Afsnittet om sentinel node biopsi er revideret af et multidisciplinært udvalg med medlemmer

fra Kirurgisk Udvalg, Patologiuudvalget og Radioterapiudvalget.

Vedrørende de pato-anatomiske procedurer henvises til Retningslinier for patologi: Sentinel node.

12.3 Baggrund

I det følgende er mikrometastase og ITC (enkeltcelle infiltration) defineret i henhold til TNM klassifikation 2010, idet det, i tilfælde af flere foci, er det største fokus' største diameter, der definerer typen af metastase.

Mikrometastase: tumorstørrelse på $\geq 0,2$ mm og $< 2,0$ mm.

ITC: tumorstørrelse $< 0,2$ mm eller < 200 celler.

- **Sentinel node biopsi er standard procedure uden aksilback-up hos patienter med brystkræft uden påvist lymfeknude-metastaser ved ultralydsskanning af aksillen og evt. FNA.**
- **Sentinel node biopsi kan anvendes efter tidligere operation i brystet, hvis de store lymfekar i øvre laterale kvadrant ikke er læderet.**

Sappey foretog allerede i 1870-erne anatomiske studier, som viste, at lymfelowet i mamma foregår centripetalt via interlobulære og interduktale lymfekar til et tæt plexus under papil/areola¹. Han konkluderede, at lymfe fra alle kvadranter samles i dette plexus inden flowet går videre til aksillen. Et dynamisk lymfoskintigrafisk studie², som omhandler injektion af technetium-99m-mærket (^{99m}Tc) svovlkolloid subareolært i 87 mammae, viste, at hos 91% foregik lymfelowet til en eller flere aksillære lymfeknuder via et større lymfekar udgående fra areola mellem kl. 10 og 12 på højre side og mellem kl. 12 og 2 på venstre side. Der var ingen drænage til mamma interna gebetet. Et hollandsk lymfoskintigrafisk studie³, hvori indgik 700 prospektive SN-procedurer med intratumoral (IT) tracerinjektion, viste, afhængigt af tumors placering i mamma, drænage til aksillen i 79% til 100%. Lavest hyppighed af drænage til aksillen forekom ved nonpalpable tumorer i nedre mediale kvadrant, og højest hyppighed observeredes ved tumorer centralt i mamma og de laterale kvadranter.

Drænage til mamma interna gebetet forekom hos 22% af alle patienter i det hollandske studium³. Hos de fleste af disse patienter var der samtidig opladning i aksillære lymfeknuder. Udelukkende drænage til mamma interna gebetet observeredes hos 5,8% med tumorer lokaliseret i nedre mediale kvadrant. Dette tal var lavere for de øvrige tre kvadranter (1,1 - 2,6%) og blev ikke observeret for centrale tumorer. Ved nonpalpable tumorer var hyppigheden lidt større end ved palpable tumorer, formentlig som følge af en beliggenhed dybere i mamma. Den kliniske betydning af detektion af metastatiske parasternale lymfeknuder er ikke fastslået⁴. I de foreliggende studier ser det ud til kun at være en lille del af patienterne, der "up-stages" nemlig 1 - 2%⁵.

Nye anatomiske studier foretaget på kadavere har vist, at det af Sappey beskrevne lymfatiske centripetale flow er suppleret af lymfebaner, der passerer direkte til lymfeknudestationerne uden først at passere det subareolære plexus⁶. Der kunne i det studium ikke påvises nogen forbindelse mellem det superficielt beliggende subareolære plexus og de parasternale lymfeknuder. Forbindelse hertil var udelukkende knyttet til mere dybtliggende lymfebaner. I alle 10 kadavere kunne der påvises et eller flere områder af brystet, hvor lymfedrænen førte til korresponderende lymfeknuder, der ikke havde direkte relation til de lymfebaner, der går fra det subareolære plexus til aksillen og med en korresponderende lymfeknude beliggende ved pectoralis minor-kanten.

Ovenstående fund indikerer, at peritumoral injektion af tracer og farvestof er mere sikker end den subareolære injektionsteknik. Fundet er også i overensstemmelse med det faktum, at subareolær injektion sjældnere end peritumoral injektion medfører optagelse i parasternale lymfeknuder i studier, hvor der er anvendt lymfeskindtografi⁷. Det vurderes dog, at evidensgrundlaget er beskedent, og der er derfor ikke grundlag for en egentlig anbefaling.

- **Sentinel node biopsi kan benyttes ved multifokalitet. Det anbefales at injicere tracer både peritumoralt og subareolært.**

Der foreligger et relativt begrænset antal studier vedrørende brug af SNB i forbindelse med operation for multifokal (MFB) og multicentrisk (MCB) brystkræft. I de senere år er der imidlertid offentliggjort nogle få større studier, som støtter den stigende tendens internationalt til rutinemæssig anvendelse af SNB til klinisk lymfeknude negativ MFB/MCB. I Danmark har der ikke tidligere været nogen specifik anbefaling vedr. metodens anvendelse ved MFB/MCB. På nuværende tidspunkt (foråret 2012) har de fleste mammakirurgiske afdelinger valgt at benytte SNB hos disse patienter.

Hyppigheden af spredning af sygdom til SN ved multicentrisk brystkræft (MCB) er bl.a. undersøgt i et prospektivt multi-institutionelt studium i Østrig, hvor man også har valideret sentinel node teknikken⁸. I perioden 1996 - 2004 blev 3.730 patienter med klinisk lymfeknude-negativ tidlig brystkræft opereret, og blandt disse havde 142 patienter MCB (MCB defineret som 2 eller flere tumorer i 2 eller flere kvadranter). I hovedparten af operationerne for MCB injicerede man traceren subareolært, hvilket er i harmoni med den teknik, som også anvendes i de danske brystklinikker. Hos 125 af patienterne blev SNB fulgt op af en ALND af level I og II. Man fandt spredning til SN i 61% af patienterne (der er desværre ikke oplyst typen af spredning), og ved den efterfølgende ALND fandt man, at der i 61% af patienterne med spredning til SN var yderligere spredning af sygdom til non-SN. Efter en median follow-up på 29 måneder var der ingen patienter med recidiv i aksillen. Studiet dokumenterer således, at der er en relativ høj risiko for spredning til aksillen ved MCB, men at man med SNB med meget høj sikkerhed (falsk negativ rate 4%) kan identificere SN hos patienter med MCB.

Et fransk multicenter prospektivt studium har rapporteret data fra 216 patienter opereret 2006 - 2007 for tidlig MFB/MCB, hvor man også har brugt subareolær injektion af tracer ved SN teknikken⁹. De fandt imidlertid en falsk negativ rate på 13,6% for sentinel node teknikken, og de fandt, at dette var koblet til yderligt beliggende tumorer i brystet. Forfatterne anfører, at for yderligt beliggende tumorer er subareolær injektion måske ikke optimal, idet disse tumorer formentlig dræneres mere direkte til aksillen frem for via det subareolære lymfatiske system. Derudover gennemgik alle patienter i studiet ALND umiddelbart efter SNB, og dette kan have mindsket kirurgens incitament til at undersøge aksillen digitalt i forbindelse med SNB, hvilket er dokumenteret at mindske risikoen for at overse metastatiske lymfeknuder. Studiet dokumenterer imidlertid, at der kan være tekniske vanskeligheder med sentinel node teknikken for denne patientgruppe.

I et nyligt DBCG studium har man undersøgt hyppigheden af spredning til non-sentinel lymfeknuder i en gruppe på 1.881 brystkræft patienter, hvor der pga. mikrometastase i én SN blev gjort ALND¹⁰. I denne gruppe patienter havde 87 patienter MFB, og tilstedeværelsen af MFB påvirkede ikke risikoen for yderligere spredning til non-SN.

Risikoen for aksilrecidiv ved at undlade ALND på patienter med klinisk lymfeknude-negativ MFB er også undersøgt. I et finsk studium har man prospektivt undersøgt risikofaktorer for isoleret aksilrecidiv efter negativ SNB med fokus på tumorstørrelse og multifokalitet¹¹. I perioden 2001 - 2007 blev 2.408 patienter opereret for tidlig brystkræft, i 1.309 af disse patienter blev der ikke gjort ALND pga. negativ SN, heriblandt var der 123 multifokale hovedsagligt små tumorer under 3cm i størrelse. Patienterne modtog adjuverende systemisk behandling samt strålebehandling efter gældende finske retningslinier for perioden. Efter en median follow-up på 43 måneder var der kun 6 patienter med isoleret aksilrecidiv (0,5%) og man fandt ingen sammenhæng mellem multifokalitet og risikoen for aksilrecidiv.

I et retrospektivt studium fra Milano på 377 konsekutive patienter har man undersøgt risikoen for aksilrecidiv efter at have undladt ALND ved mikrometastase i én SN¹². Blandt disse patienter opereret i perioden 1999 - 2007 havde 40 patienter MFB (11%). Efter median follow-up 5 år udviklede 6 patienter aksilrecidiv, og i den multivariate analyse var kun tumorstørrelse og malignitetsgrad associeret med disse recidiver.

- **ALND anbefales i tilfælde af præoperativ positiv FNA fra lymfeknude i aksil samt ved makrometastaser i SN og ved mikrometastaser/ITC i 3 eller flere SN.**
- **ALND undlades i tilfælde af mikrometastaser/ITC (i højst 2 SN).**

Har det betydning for prognosen, om der udføres ALND eller ej?

I NSABP B-4 studiet randomiseredes klinisk node negative patienter til en af tre behandlings-arme: 1) radikal mastektomi a.m. Halsted; 2) mastektomi + strålebehandling; 3) mastektomi alene. Ingen af disse patienter modtog adjuverende behandling¹³. Med 25 års observation kunne der ikke påvises nogen forskel i overlevelse eller sygdomsfri

overlevelse de tre grupper imellem, om end den lokoregionale kontrol efter mastektomi alene var lidt dårligere end i de to andre grupper (lokalt recidiv 7% vs. 5% og 1%; regionalt recidiv 6% vs. 4% og 4%; mastektomi vs. radikal mastektomi og mastektomi + radioterapi). En rimelig tolkning af disse resultater må være, at regional behandling af minimal regional sygdom (klinisk node negativ) ikke medfører forbedret overlevelse, om end der synes at være en nedsat risiko for lokoregionalt recidiv.

På den anden side er det vist, at antallet af fjernede lymfeknuder i forbindelse med ALND hos lymfeknudenegative patienter har betydning for prognosen. I Axelssons undersøgelse fra 1992 på DBCG 77A og DBCG 82A materialerne¹⁴ viste han således, at 10 eller flere negative lymfeknuder i aksilpræparatet medførte en bedre overlevelse sammenlignet med overlevelsen hos patienter, hvor der blev fjernet færre lymfeknuder. Dette resultat gen fandt han i en senere undersøgelse fra 2009 baseret på en kohorte af patienter, der blev opereret i perioden 1989 - 2004 (overvejende DBCG 89A)¹⁵. I den sidste undersøgelse blev der også fundet både bedre regional, lokal og fjern -metastase recidivfri overlevelse. I analogi med det, der er anført tidligere på basis af Fishers undersøgelse, kan der argumenteres for, at et større antal fjernede lymfeknuder medfører en større sandsynlighed for, at der ikke efterlades minimal aksillær metastasering hos patienten. En anden tolkning er imidlertid, at det større antal fjernede lymfeknuder sikrer, at der foreligger en sikker og repræsentativ statuering af aksillen. Dette skal naturligvis ses i lyset af, at undersøgelserne blev foretaget før sentinel node æraen.

Prognose og overlevelse ved ITC og mikrometastaser

Chen et al. (52) har i et populationsbaseret materiale på ca. 200.000 patienter fra SEER-databasen vist, at patienter med mikrometastaser havde en dårligere prognose end patienter, der var node-negative. Studiet forholder sig ikke til ITC, og det fremgår ikke om tilstedeværende metastaser er påvist ved IHC eller vanlig HE-farvning.

De Boer et al.¹⁶ undersøgte 3 grupper af patienter, hvor gruppe 1 bestod af 856 patienter uden metastaser i SN, hvor 14% havde fået foretaget aksilrømning eller aksilbestråling. Gruppe 2 inkluderede 856 patienter med ITC eller mikrometastase i SN, og 61% havde fået foretaget aksilrømning, men ikke adjuverende behandling. Gruppe 3 omfattede 995 patienter med ITC eller mikrometastaser, der havde fået adjuverende behandling med endokrin behandling (627 patienter), kemoterapi (60 patienter) eller en kombination (308 patienter), og 80 % havde desuden fået foretaget aksilrømning og/eller aksilbestråling. Det var ikke muligt at adskille type af recidiv (lokoregional recidiv eller fjernemetastaser) pga. af det begrænsede antal patienter. 5 års sygdomsfrie overlevelse for gruppe 2 var signifikant dårligere end for gruppe 1 (76,5% vs. 85,7%. $p < 0,001$), og det var uafhængigt af, om der havde været ITC eller mikrometastaser i aksillen på diagnosetidspunktet. Efter justering for alder, tumorstørrelse, grad, samt receptor status var der større risiko for lokoregionalt recidiv og fjernmetastaser i gruppe 2 sammenlignet med gruppe 1 (HR 1,56). Der var ikke forskel på, om der var foretaget aksilrømning eller ej (HR 1 og 1,36). Ved sammenligning af gruppe 2 og 3 fandtes en signifikant reduceret overlevelse i den ikke behandlede gruppe på 75,9% vs. 87,9% i forhold til den adjuvant behandlede gruppe (Grp 3) $p < 0.001$. Hvis man justerede for alder, tumorstørrelse, grad og receptor status, så var

der større risiko for lokoregionalt recidiv eller fjernmetastaser i gruppe 2 sammenlignet med gruppe 3 (HR 1,51). For ITC var HR 1,50 og 1,56 ved mikrometastase.

Reed¹⁷ undersøgte 1.259 patienter, hvoraf 2% havde ITC, 5% havde mikrometastase og 23 % havde makrometastase. Alle var undersøgt med cytokeratin på paraffinsnit. Ca. halvdelen fik adjuverende kemoterapi og strålebehandling. 10% af disse patienter med mikrometastaser fik fjernmetastaser og 22% i den ubehandlede gruppe med mikrometastaser fik fjernmetastase. Der indgik få patienter, men HR for fjernmetastase var 1,5 gang højere i mikrometastasegruppen end i SN negativ gruppen.

Tidligere mindre studier har dog givet resultater, der taler imod, at ITC/MIC i sig selv har negativ prognostisk betydning. Hansen et al.¹⁸ finder i et prospektivt arbejde med 790 patienter ingen forskel i 8-års DFS og OS mellem patienter med SN-negativ status og patienter med mikrometastaser og ITC. Der var justeret for andre kendte prognostiske faktorer, men ikke for om patienterne havde fået adjuverende medicinsk behandling eller typen af den givne behandling. Samme fund går igen i et arbejde af Gobardhan et al.¹⁹ på 703 patienter. Det skal bemærkes at dette studie ikke skelner mellem patienter med ITC og SN-negative patienter.

Der er dog konsensus om, at MIC har negativ prognostisk betydning, og derfor anbefales systemisk adjuverende behandling. Om end der er indicier tydende på, at ITC tilsvarende har en negativ prognostisk betydning, er der ikke konsensus om, at der er tilstrækkeligt evidensgrundlag for at anbefale adjuverende behandling ved ITC som eneste risikoparameter. På den anden side vurderes det, at der ikke er behov for at udføre aksilrømning hos patienter med ITC, hvor der gives medicinsk adjuverende behandling.

I data fra et populationsbaseret materiale viste Eindhoven Cancer Registry, at ved undersøgelse af 6.803 kvinder, som fik foretaget SN i perioden 1996 - 2006 havde 126 patienter (1,9 %) ITC og 451 patienter (6,6%) mikrometastaser²⁰. Hverken ITC eller mikrometastaser gav signifikant forskel i overlevelse sammenlignet med node negative patienter. Selv efter justering for alder, tumor størrelse og grad var der ingen forskel i overlevelsen: pN1mi HR 0,9 (95% CI, 0,6 – 1,3) og pN0(i+) HR 0,4 (95% CI, 0,14 – 1,3). Ved justering for adjuvant systemisk behandling var der ikke forskel i overlevelse for ITC eller mikrometastase ($p = 0,15$ og $0,97$). De konkluderede, at mikrometastaser i sig selv ikke indikerede behov for kemoterapi. Man kan også konkludere, at det ikke ændrede prognosen, om der blev fundet ITC eller mikrometastaser. Galimberti 2012 har undersøgt 377 patienter, der ikke havde fået foretaget ALND efter fund af 1 mikrometastase¹². Næsten alle fik endokrin behandling, og 67 fik kemoterapi. Efter 5 års opfølgning var recidivraten lokoregionalt 2,4% og tumorstørrelse samt ki67 var signifikante prediktorer for recidiv med en HR på 1,5 og ved øgning af tumorstørrelse med 1cm var HR 3,6.

Værdien af ALND

Weaver²¹ undersøgte mere end 5.000 SN negative patienter, hvor halvdelen fik foretaget

SN + ALND og den anden halvdel fik kun foretaget SN. Arbejdet beskriver risikoen ved at have okkulte metastaser i SN. Ved at foretage yderligere histologiske undersøgelser af SN blev der fundet 11,6 og 10,6% med ITC i de to grupper. Der er ikke signifikant forskel i overlevelse, sygdomsfri overlevelse eller fjernemetastaser. Fundet af okkulte metastaser var i sig selv en prognostisk faktor, men en del af disse patienter havde ikke fået adjuverende behandling. Gruppen, der havde fået hormonbehandling, havde en bedre prognose (26% nedsat risiko for at dø af sygdommen ved endokrinbehandling af patienter med okkulte metastaser). Forfatterne anfører dog, at observationstiden var for kort til at drage sikre konklusioner.

Der foreligger et enkelt randomiseret studium, ACSOG Z0011 studiet, hvor man ved fund af op til 2 positive aksillære lymfeknuder hos patienter, der gennemgik brystbevarende operation, randomiserede til +/- ALND^{22,23}. Undersøgelsens resultat var, at der ikke kunne påvises forskel på lokal og regional recidivforekomst, OS og DFS. Observationstiden var 6,3 år, og 5-års OS var henholdsvis 91,8% og 92,5% i SNB + ALND gruppen og SNB gruppen. Denne undersøgelse har været udsat for kritik, og den har givet anledning til en betydelig debat. Et væsentligt kritikpunkt er, at undersøgelsen ikke nåede den rekruttering på 1.900 patienter, der var planlagt. Der blev kun inkluderet ca. halvdelen (445 i hver gruppe). Et andet væsentligt kritikpunkt er, at der var 115 afdelinger involveret i undersøgelsen, hvor inklusionen forløb over 5½ år, og der var mange centre, hvor antallet af patienter var meget beskedent. Undersøgelsen omfatter kun patienter, der har fået brystbevarende operation og strålebehandling. Da de radioterapeutiske aspekter ikke er specielt beskrevet i publikationerne, er der også betydelig usikkerhed med hensyn til, i hvilket omfang den medbestråling af aksillen, der formodes at have været givet til patienterne i undersøgelsen, har haft indflydelse på resultatet, og om resultaterne derfor kan overføres til nutidens standard, hvor aksilbestråling er reduceret i forhold til tidligere.

I dag indgår kemoterapi og/eller endokrin behandling i behandlingsprotokollerne til næsten alle patienter. I denne sammenhæng synes ALND ikke at medføre nogen forbedring af prognosen hos klinisk lymfeknude negative patienter med negativ SNB ved konventionel undersøgelse uden anvendelse af IHC. Det er bl.a. vist i NSABP B-32 studiet, der i perioden 1999 - 2004 inkluderede godt 5.000 patienter²⁴. Alle fik foretaget SNB, og SN negative patienter randomiseredes til +/- ALND. Der var henholdsvis 1.975 og 2.011 patienter i de to grupper. Gennemsnitlig follow-up var 95 måneder. Der var ikke signifikant forskel på OS (91,8% vs. 90,3%), DFS (82,4% vs. 81,5%) eller regional recidivhyppighed (henholdsvis 0,4% og 0,7%).

I en opgørelse fra perioden 1998 - 2006 foretaget af den amerikanske "The National Cancer Data Base" (NCDB), der inkluderer ca. 60% af de patienter, der opereres i USA, var der i alt godt 1,1 mio. patienter²⁵. Af disse fik godt 400.000 udført SNB, og der var 97.314 (24%), der var lymfeknudepositive. I denne gruppe udførtes også ALND hos 79%, men der var altså 21% med node positiv sygdom, hvor der ikke blev foretaget aksilrømning. Dette afspejlede ikke nogen systematisk behandlingsstrategi, men var udelukkende udtryk for en betydelig individuel fortolkning af indikationen for yderligere regional kirurgi ved de forskellige centre. Opgørelsen, der omfattede en observationstid på 5 år, konkluderede, at der kun var en ikke-signifikant tendens mod, at patienter, der

udelukkende fik udført SNB, havde dårligere recidivfri overlevelse (HR 0,58) og dårligere OS (HR 0,89). I gruppen af patienter med udelukkende mikrometastaser kunne der ikke ses noget tegn på dårligere resultater i SNB-ene gruppen.

I IBCSG 23-01 undersøgelsen, der blev initieret som et europæisk multicenterstudium med udgangspunkt i Milano, randomiseredes patienter med mikrometastaser i SN til +/- ALND. Undersøgelsen er så vidt vides afsluttet, og man har heller ikke i dette studium nået at inkludere det planlagte antal patienter. Resultaterne er da heller ikke publiceret, men der foreligger en publikation fra Milano, hvori indgår en del af de patienter, der var inkluderet i IBCSG 23-01¹². I publikationen fra Milano udgør kohorten af patienter (mikrometastaser eller ITC) i alt 377 og den mediane follow-up var 5 år. OS var 97% og regionalt recidiv forekom hos 1,6%.

Som det fremgår, er værdien af ALND i relation til antallet af SN med mikrometastaser/ITC ikke endeligt fastlagt. Trods Z0011 undersøgelsens begrænsninger, har den været baggrund for, at man ved førende amerikanske centre som Sloan Kettering og MD Anderson har ændret strategi, og nu undlader aksildissektion på patienter med mikrometastaser og op til 2 makrometastaser i SN.

DBCG har valgt at følge denne strategi, men alene for patienter med mikrometastaser/ITC. Da hovedparten af patienter, indgået i ovenstående undersøgelse, har fået adjuverende systemisk behandling, anbefales strategien alene til patienter, som modtager systemisk behandling.

Er der undergrupper hvor det er særlig høj risiko for yderligere metastaser og derfor indikation for ALND?

Tidligere mindre studier har undersøgt betydningen af ALND for prognosen hos patienter med mikrometastaser eller ITC i SN. De fleste studier har dog været små, med begrænset follow-up og uden multivariat analyse. Et studie har vist ringere overlevelse hos patienter med ITC, hvis ALND undlades²⁶, mens andre ikke har kunnet vise en forskel i hverken aksilrecidiv eller overlevelse, hvis ALND undlades hos patienter med mikrometastaser²⁷⁻²⁹ eller ITC³⁰ i SN. I alle studier var recidiv raten imidlertid lav hos både patienter med og uden ALND.

Ud over opgørelsen fra det amerikanske kohorte-studie fra "The National Cancer Data Base" (NCDB)²⁵ findes der også et amerikansk kohorte-studie, der bygger på SEER databasen, som undersøger 26.986 SN positive patienter opereret mellem 1998 - 2004. Resultatet er det samme: ALND forbedrer ikke overlevelsen hos patienter med mikrometastaser i SN³¹.

Der er desuden i år publiceret resultaterne af et hollandsk studie, der bygger på 2.680 patienter fra MIRROR studiet, hvor man har sammenlignet patienter med og uden ALND³². Studiet viser, at patienter med mikrometastaser har signifikant flere aksilrecidiver, hvis

ALND undlades. Den samme, men mindre trend findes for patienter med ITC. Kun ca. halvdelen af patienterne fik dog adjuverende systemisk behandling, men der er justeret for systemisk behandling i analysen.

Ud over det hollandske studie af de Boer et al.¹⁶, der viser, at prognosen er dårligere for patienter med mikrometastaser eller ITC i SN end for SN negative patienter, hvis der ikke gives adjuverende behandling, er der også studier, der viser, at det især er patienter med ITC der klarer sig dårligere, hvis ALND undlades, formentlig pga "manglende" adjuverende behandling^{26,33}.

Vedrørende de multifokale tumorer, så har den finske forskergruppe¹¹ udarbejdet en model til at forudsige risikoen for non-sentinel node metastaser, og i denne model var tumorstørrelse og multifokalitet de eneste signifikante faktorer³⁴! Den manglende sammenhæng mellem multifokalitet og aksilrecidiv i det finske materiale¹¹ kan vel muligvis skyldes det lave antal events.

Selvom forskellige undersøgelser således har peget på undergrupper med forøget risiko for spredning til non-SN ved fund af mikrometastaser/ITC i SN, er de observerede recidiver så få, at der ikke kan udpeges patientgrupper, der bør anbefales ALDN.

- **Den peroperative frysesnitsundersøgelse foretages med HE-snit på hele lymfeknuden opskåret i 2mm snit. Immunhistokemisk farvning (IHC) for cytokeratin foretages på efterfølgende paraffinsnit.**

Der henvises til Retningslinier for patologi: Sentinel Node.

- **Det anses for en fordel at gøre brug af to tracere.**

I litteraturen er beskrevet en række forskellige metoder til at lokalisere SN. Der anvendes almindeligvis en radioaktiv tracer og/eller et farvestof (Patent Blue V natrium 2,50g/100ml). Brug af to tracere giver generelt bedre detektionsrater. I tidlige studier injiceredes traceren hovedsagelig peritumoralt (PT), men injektion intratumoralt (IT) (12) og i de senere år subdermalt (SD), dermalt (D)^{35,36}, subareolært (SA)³⁷⁻³⁹ eller periareolært (PA)^{40,41} har fundet stigende anvendelse. En lang række studier, hvor forskellige injektionssteder sammenlignes, har vist, at SD, SA og PA injektion er forbundet med højere SN detektionsrater end ved PT injektion^{35,39,40}. Mere superficial injektion indebærer yderligere den fordel, at SN hurtigere optager traceren, således at injektion og operation kan foretages som sammedags-procedure⁴². Andre fordele er, at SN er mere hotte/blå og derfor nemmere at lokalisere i mindre øvede hænder, samt at man undgår shine-through effekt fra isotopinjektion nær aksillen. Mange af disse studier er små og er uden eller med delvis aksil back-up, hvorfor falsk negativ raten ikke kendes. Et stort multicenterstudie fra USA⁴³ med efterfølgende aksil back-up konfirmerer den højere detektionsrate og viser samtidigt, at falsk negativ raten er uafhængig af injektionsteknik og -sted. Ved brug af de

superficielle injektionssteder (SD, D, SA, PA) får man kun i ringe grad påvist SN udenfor aksillen. Hvis man derfor ønsker at efterspore SN i anden lokalisation som f.eks. parasternalt, må man injicere isotopen eller en del af denne enten PT eller IT. En lang række arbejder har sammenlignet drænage ved forskellige eller samme injektionssteder af hhv. isotop og farvestof⁴⁴⁻⁴⁶. Der er fundet konkordansrater på mellem 78 - 100%, og i de fleste af studierne er konkordansraterne over 90%.

De anvendte radioaktive tracere omfatter kolloider mærket med technetium (^{99m}Tc). I Europa benyttes overvejende Nanocol, som er et albuminderivat med en partikelstørrelse på 4 - 100nm. I USA er dette præparat ikke godkendt. I stedet anvendes svovlkolloid. Den radioaktivt mærkede kolloidopløsning skal fremstilles umiddelbart før brug i de nuklearmedicinske afdelinger, idet bindingen mellem markør og kolloid er relativt svag, og stofferne derfor dissocieres i løbet af relativt kort tid. Normalt injiceres på operationsdagen 15MBq før operationen, hvis der ikke udføres skintigrafi. Ved lymfoskintigrafi dagen før operationen er dosis som regel 40 - 100MBq.

Patent Blue anvendes generelt i Danmark som farvestof, medens det beslægtede Isosulfan Blue primært anvendes i USA. Der injiceres som regel 1ml ved operationens start. Stofferne kan lejlighedsvis give anledning til allergiske og anafylaktoide reaktioner⁴⁷⁻⁴⁹. Risikoen for alvorlige reaktioner ser ud til at være mindre end 1%. Brugen af blå farvestoffer er udbredt i industrien, og patienter skal udspørges om allergi overfor farvestoffer præoperativt. Allerede ved tegn på urticaria eller ødemer bør der institueres behandling med antihistamin og steroid.

Subareolær injektion kan foretages, som beskrevet af Kern (26), ved et indstik i areolakanten mellem kl. 10 og 11 på højre side og kl. 1 og 2 på venstre side. Herfra føres nålen centralt i et superficielt plan, til nålespidsen er placeret næsten lige under papillen, hvor traceren injiceres.

- **Sentinel node biopsi kan benyttes efter primær medicinsk (neoadjuverende) behandling hos patienter med primær operabel brystkræft, der forud for dette var fundet klinisk og ultrasonisk lymfeknude negative. Ved fund af lymfeknudemetastaser før neoadjuverende behandling udføres ALND ved den definitive operation.**

Neoadjuverende medicinsk behandling anvendes i stigende grad til patienter med primært operable tumorer med det formål at reducere tumorstørrelse og hermed øge andelen af patienter, der kan få tilbudt brystbevarende operation. Præoperativ medicinsk behandling anvendes til brystkræftpatienter med primært inoperabel tumor med henblik på down staging for at opnå kirurgisk operabilitet.

I Danmark har de fleste mammakirurgiske afdelinger valgt udelukkende at benytte SNB før medicinsk behandling.

Der foreligger enkelte metaanalyser, der viser, at SNB kan bruges ved den endelige operation, og at det ikke er nødvendigt med SNB før start af neoadjuverende behandling.

En metaanalyse publiceret af Tan et al. fra 2011⁵⁰ rapporterer samme resultater ved SNB som hos patienter med operabel brystkræftsygdom. I undersøgelsen indgår i modsætning til tidligere metaanalyse⁵¹ udelukkende patienter diagnosticeret med T1-4; N0-2, som efter neoadjuverende medicinsk behandling havde klinisk negativ aksil. Alle patienter fik foretaget SNB og uanset resultatet af denne efterfølgende ALND.

- **Sentinel node biopsi er kontraindiceret ved lokalavanceret inflammatorisk brystkræft (mastitis carcinomatosa). Ved lokal avanceret, inoperabel brystkræft, der forud for onkologisk behandling var fundet klinisk og ultrasonisk lymfeknude negative, kan SN evt. udføres før start af præoperativ behandling.**

Lokalavanceret, inoperabel brystkræft, brystkræft karakteriseret ved mindst en af følgende udsagn: tumordiameter over 5cm (T3), hudindvækst, indvækst i muskulatur, fikserede aksillymfeknuder (N2), sub- eller supraklavikulære lymfeknudemetastaser (N3) eller inflammatorisk cancer (mastitis carcinomatosa) behandles som oftest med primær systemisk kemoterapi eller endokrin behandling, og anses generelt ikke for at være egnede til sentinel node biopsi⁵². Der er dog nylige publikationer, der viser, at metoden kan anvendes efter systemisk behandling, ved lokalavanceret sygdom, der ikke omfatter inflammatorisk cancer⁵³, sågar også hos patienter, der primært har fået påvist lymfeknudemetastaser. På nuværende tidspunkt anses det, at der ikke er evidens for generelt at fravige en konservativ holdning i denne situation.

- **Sentinel node biopsi anbefales hos DCIS-patienter med tumordannelse, eller hvor der er udbredte mikroforkalkninger, hvis fjernelse fordrer ”stor lumpektomi” med onkoplastisk teknik eller mastektomi.**

Der henvises til Retningslinier for DCIS.

Referencer

1. Sappey, M. P. C. *Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques consideres chez l'homme et les vertebrales*. (DeLahaye Publishing: Paris, 1874).
2. Kern, K. a Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of Technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* **193**, 601–8 (2001).
3. Estourgie, S. H., Nieweg, O. E., Olmos, R. a V., Rutgers, E. J. T. & Kroon, B. B. R. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* **239**, 232–7 (2004).

4. Dupont, E. L. *et al.* Clinical relevance of internal mammary node mapping as a guide to radiation therapy. *Am J Surg* **182**, 321–4 (2001).
5. Fabry, H. F. *et al.* Clinical relevance of parasternal uptake in sentinel node procedure for breast cancer. *J Surg.Oncol* **87**, 13–18 (2004).
6. Suami, H., Pan, W.-R., Mann, G. B. & Taylor, G. I. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol* **15**, 863–71 (2008).
7. Povoski, S. P. *et al.* Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* **13**, 1412–21 (2006).
8. Knauer, M. *et al.* Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* **24**, 3374–80 (2006).
9. Giard, S. *et al.* Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol* **21**, 1630–5 (2010).
10. Tvedskov, T. F. *et al.* High risk of non-sentinel node metastases in a group of breast cancer patients with micrometastases in the sentinel node. *Int J Cancer* **000**, 1–9 (2012).
11. Meretoja, T. J., Leidenius, M. H., Heikkilä, P. S. & Joensuu, H. Sentinel node biopsy in breast cancer patients with large or multifocal tumors. *Ann Surg Oncol* **16**, 1148–55 (2009).
12. Galimberti, V. *et al.* Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* **131**, 819–825 (2012).
13. Fisher, B. *et al.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* **347**, 567–75 (2002).
14. Axelsson, C. K., Mouridsen, H. T. & Zedeler, K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* **28A**, 1415–8 (1992).
15. Axelsson, C. K. *et al.* Impact on regional recurrence and survival of axillary surgery in women with node-negative primary breast cancer. *Br J Surg* **96**, 40–6 (2009).
16. De Boer, M. *et al.* Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *New England Journal of Medicine* **361**, 653–663 (2009).
17. Reed, J. *et al.* Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Mult. *J Am Coll Surg* **208**, 333–40 (2009).
18. Hansen, N. M. *et al.* Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* **27**, 4679–84 (2009).
19. Gobardhan, P. D. *et al.* Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* **20**, 41–8 (2009).

20. Maaskant-Braat, A. J. *et al.* Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* **127**, 195–203 (2011).
21. Weaver, D. L. *et al.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* **364**, 412–21 (2011).
22. Giuliano, A. E. *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* **252**, 426–32; discussion 432–3 (2010).
23. Giuliano, A. E. *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* **305**, 569–75 (2011).
24. Krag, D. N. *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* **11**, 927–33 (2010).
25. Bilimoria, K. Y. *et al.* Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* **27**, 2946–53 (2009).
26. Cox, C. E. *et al.* Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* **206**, 261–8 (2008).
27. Pernas, S. *et al.* Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* **17**, 772–7 (2010).
28. Onishi, T. *et al.* Non-sentinel lymph node status and prognosis of breast cancer patients with micrometastatic sentinel lymph nodes. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales européennes* **45**, 344–9 (2010).
29. Rayhanabad, J. *et al.* Axillary recurrence is low in patients with breast cancer who do not undergo completion axillary lymph node dissection for micrometastases in sentinel lymph nodes. *Am Surg* **76**, 1088–91 (2010).
30. Degnim, A. C. *et al.* Axillary recurrence in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel lymph node [AJCC N0(i+)]. *Ann Surg Oncol* **17**, 2685–9 (2010).
31. Yi, M. *et al.* Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol* **17 Suppl 3**, 343–51 (2010).
32. Pepels, M. J. *et al.* Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg* **255**, 116–21 (2012).
33. Kihara, S. M., Giblett, N. A., McNeil, C. & Crea, P. Sentinel node micrometastases in breast cancer: clinical outcome. *Asia Pac J Clin Oncol* **6**, 330–41 (2010).

34. Meretoja, T. J., Strien, L., Heikkilä, P. S. & Leidenius, M. H. K. A Simple Nomogram to Evaluate the Risk of Nonsentinel Node Metastases in Breast Cancer Patients with Minimal Sentinel Node Involvement. *Ann Surg Oncol* (2011).doi:10.1245/s10434-011-1882-1
35. McMasters, K. M. *et al.* Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann.Surg.* **233**, 676–687 (2001).
36. Lin, K. M. *et al.* Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am.Coll.Surg.* **199**, 561–566 (2004).
37. Bauer, T. W. *et al.* Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann.Surg.Oncol* **9**, 169–176 (2002).
38. Kern, K. A. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye [see comments]. *J.Am.Coll.Surg.* **189**, 539–545 (1999).
39. Tuttle, T. M. *et al.* Subareolar injection of 99mTc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann.Surg.Oncol* **9**, 77–81 (2002).
40. Shimazu, K., Tamaki, Y., Taguchi, T., Takamura, Y. & Noguchi, S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery* **131**, 277–286 (2002).
41. Pelosi, E. *et al.* Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl.Med.* **45**, 220–225 (2004).
42. Layeeque, R. *et al.* Excerpta Medko Subareolar sentinel node biopsy for multiple breast cancers. (2003).
43. Chagpar, A. *et al.* Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* **139**, 614–8; discussion 618–20 (2004).
44. Gray, R. J. & Pockaj, B. A. A concordance study of subareolar and subdermal injections for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Am.J Surg.* **188**, 423–425 (2004).
45. Reitsamer, R., Peintinger, F., Rettenbacher, L., Prokop, E. & Sedlmayer, F. Subareolar subcutaneous injection of blue dye versus peritumoral injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg.* **27**, 1291–1294 (2003).
46. Zavagno, G. *et al.* Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *Eur.J Surg.Oncol* **31**, 479–484 (2005).
47. Galatius, H., Holtveg, H. M. & Folsgard, S. L. [Anaphylactic reaction to patent blue in sentinel node biopsy]. *Ugeskr.Laeger* **165**, 3242–3243 (2003).
48. Albo, D. *et al.* Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am.J Surg.* **182**, 393–398 (2001).
49. Leong, S. P., Donegan, E., Heffernon, W., Dean, S. & Katz, J. A. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma.

Ann.Surg.Oncol **7**, 361–366 (2000).

50. Tan, V. K. M. *et al.* The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* **104**, 97–103 (2011).

51. Van Deurzen, C. H. M. *et al.* Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* **45**, 3124–30 (2009).

52. Hortobagyi, G. N., Singletary, S. E. & Strom, E. A. Locally advanced breast cancer. *Diseases of the breast* 745–761 (2010).

53. Canavese, G. *et al.* Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol* **37**, 688–94 (2011).