

Lymfscintigrafi och undersökning av första lymfkörteln (sentinel node) vid bröstcancer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 98-10-09
Reviderad 00-08-21
Version 3

Alerts bedömning

Vid operation av bröstcancer undersöks alltid förekomst av tumörspridning till armhållans lymfkörtlar. Förutom att avlägsna själva cancersvulsten, avlägsnas vid traditionell behandling även ett antal av armhållans lymfkörtlar, både i diagnostiskt och terapeutiskt syfte. Ingreppet medför en betydande risk för komplikationer i form av t ex rörelseinskränkningar och ödem. Genom att identifiera och undersöka den första lymfkörteln (sentinel node) som tumören dränerar till kan man undvika att ta bort lymfkörtlar i onödan. Den första lymfkörteln analyseras avseende tumörförekomst. Om denna är tumörfri antas att ingen tumörspridning till övriga lymfkörtlar har skett, varför dessa kan sparas. Metoden kan innebära ett minskat lidande för ungefär 60 procent av bröstcancerpatienterna.

En avgörande fråga är metodens förmåga att utesluta tumörspridning till övriga lymfkörtlar. Metoden har idag prövats i flera små och två större icke randomiserade studier. Resultaten från dessa visar att den första lymfkörteln kunde lokaliseras i mellan 87 och 98 procent av fallen. Cirka 10 procent av undersökningsresultaten visade felaktig tumörfrihet (falskt negativa resultat).

Enligt Alerts bedömning finns det i dag viss* vetenskaplig dokumentation om metodens värde som prognosinstrument. Däremot finns det ringa* kunskap om nyttan för patienterna, t ex hur metoden påverkar slutresultatet av behandlingen och patienternas livskvalitet. Dessa aspekter, liksom metodens kostnadseffektivitet, behöver utvärderas ytterligare.

Mer kunskap behövs innan metoden kan rekommenderas för användning i rutinsjukvård. Antingen bör resultat från pågående studier avvaktas, eller så bör metoden tas upp inom ramen för utvärderingsstudier.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Vid bröstcancer är lymfkörtelstatus i armhålan, dvs förekomst av tumörceller i armhålans lymfkörtlar, den viktigaste prognostiska faktorn. Utifrån denna fattas det kliniska beslutet om behandlingsmetod. Eventuell tumörspridning fastställs genom analys av de lymfkörtlar som avlägsnats ur armhålan (axillardissektion) i samband med bröstcanceroperationen. Axillardissektionen har förutom ett diagnostiskt även ett terapeutiskt syfte. Ingreppet minskar frekvensen återfall i form av metastaser i armhålans lymfkörtlar, och påverkar möjligen också överlevnaden. Utrymning av lymfkörtlarna är dock förenat med en betydande risk för senare komplikationer i form av lymfödem och nervskada i armen med domningar, stelhet, kraftlöshet och smärta.

Sentinel node-metoden bygger på teorin att den första lymfkörteln som tumören dränerar till också är den första att motta tumörcellspridning. Hypotesen är därför att om denna lymfkörtel är negativ, dvs tumörfri, så har tumörspridning till armhålans övriga lymfkörtlar inte skett. Hos bröstcancerpatienter med en negativ första lymfkörtel skulle därmed en utrymning av lymfkörtlarna kunna undvikas.

Metoden innebär att en radioaktiv isotop injiceras invid brösttumören. Med hjälp av lymfscintigrafi kartläggs sedan vägen till den första lymfkörteln. Lymfscintigrafi utförs 4–26 timmar före operationen. Under operationen kan ett blått färgämne injiceras i brösttumören för att underlätta identifieringen av den första lymfkörteln. Identifieringen kan under operationen således ske både med hjälp av ett färgämne och med en bärbar gammakamera som registrerar radioaktiviteten i körteln. Vid de centra i Sverige där forskning kring metoden bedrivs, används båda metoderna parallellt.

Den första lymfkörteln (vilken i praktiken kan vara en till tre körtlar i en lymfknuta) avlägsnas och analyseras för att avgöra om tumörspridning skett. Körteln går att identifiera i mer än 90 procent av fallen. Då metoden ännu är under utveckling, görs idag en utrymning av armhålans lymfkörtlar på sedvanligt sätt för att kunna avgöra om en tumörfri första lymfkörtel är en tillförlitlig indikator på att tumörspridning till övriga lymfkörtlar inte har skett.

Metoden har även prövats vid malignt melanom och peniscancer, och bör även kunna tillämpas på andra cancerformer.

Målgrupp

Antalet nytilkommande fall av bröstcancer är ungefär 104 per 100 000 kvinnor (cancerregistret, 1996), vilket motsvarar drygt 5 000 nya fall per år i Sverige. Patienter som före eller under bröstoperation konstateras ha metastaser i armhålans lymfkörtlar, har ingen nytta av metoden. Cirka 60 procent (3 000) av bröstcancerpatienterna är utan metastaser i armhålans lymfkörtlar och kan komma att ha nytta av metoden, då en utrymning av lymfkörtlar kan undvikas.

Relation till andra metoder

Andra metoder som används preoperativt för att fastställa eventuell tumörspridning till armhålans lymfkörtlar är förutom klinisk undersökning, t ex datortomografi, ultraljud, och positronemissionstomografi (PET). Dessa metoder har visat sig vara mindre effektiva för att fastställa tumörförekomst än diagnostik av den första lymfkörteln.

Patientnytta

Metoden har idag prövats i ett stort antal små pilotstudier upplagda som fallserier, där patientantalet varit litet och varierat mellan 30 och 160 [1,3,5,6,8,9]. Två större icke randomiserade studier har genomförts, en multicenterstudie inkluderande 443 och en inkluderande 492 patienter [4,7]. I de flesta publicerade studier har man använt sig av en kombination av blädfärgs- och isotoptekniken. I några studier har endast en av dessa tekniker utvärderats.

Den första lymfkörteln lokaliserades i mellan 87 och 98 procent av fallen [1,4–9]. Studierna har också visat att metoden på ett korrekt sätt förutsagt status i övriga lymfkörtlar i mellan 90 och 100 procent av

fallen [1,3–9]. Den falskt negativa kvoten, dvs andelen felaktiga indikationer om tumörfrihet, var cirka 11 procent [4,7].

De preliminära resultaten från en svensk pilotstudie inkluderande 75 patienter visar att den första lymfkörteln kunde identifieras i över 92 procent av fallen och att möjligheten att förutsäga status på övriga lymfkörtlar i armhålan var mer än 95 procent. Den falskt negativa kvoten var även här 11 procent [2]. Dessa resultat avspeglar effekten under metodens inlärningsfas och kan förväntas bli förbättrad.

En ytterligare potentiell fördel med metoden är möjligheten till en noggrannare analys av den första lymfkörteln med avseende på så kallade mikrometastaser, vilket leder till en bättre stadiindelning av tumören.

Komplikationer och biverkningar

Identifiering och avlägsnande av den första lymfkörteln är inte förenat med någon risk för biverkningar eller komplikationer utöver vad som följer av själva operationen. Det finns dock en risk för falskt negativa resultat, dvs att den första lymfkörteln är tumörfri trots att en tumörspridning har skett. Den falskt negativa kvoten, dvs antalet fall med falskt negativ första lymfkörtel och totalantalet fall med metastaser i armhålan, har i mindre studier rapporterats till mellan 0 och 11 [1,3,5,6,8,9]. I de två större studierna var den ungefär 11 procent [4,7]. En nationell multicenterstudie inkluderande 500 patienter från 15 centra pågår sedan ett år i Sverige. Vid en preliminär analys av de första 450 patienterna låg den falskt negativa kvoten på cirka 8 procent.

Ett praktiskt problem är kravet på tillgång till histopatologisk analys av den första lymfkörteln under pågående operation. Analysresultaten behövs som underlag för beslutet om utrymning av armhålans övriga lymfkörtlar ska ske eller inte. Avsaknad av säker analys innebär att patienten måste omopereras om det senare visar sig att tumörspridning skett till övriga lymfkörtlar.

Kostnader och kostnadseffektivitet

En bärbar lymfscintigraf kostade 1998 cirka 200 000 kronor. Med bedömning av den första lymfkörteln enligt den beskrivna metoden tar canceroperationen något längre tid, men är i övrigt inte förenad med några extra kostnader.

Om metoden visar sig fungera innebär det att tumörnegativa patienter opereras med endast ett mindre ingrepp. Detta kan medföra kortare vårdtider och även möjliggöra att ingreppet kan utföras inom dagkirurgisk vård. Färre komplikationer kommer också leda till ett minskat behov av vård. I dagsläget går eventuella kostnadsminskningar emellertid inte att uppskatta. Inte heller går det att bedöma metodens kostnadseffektivitet.

Sjukvårdens struktur och organisation

Metoden kan i princip användas på alla ställen där man idag opererar bröstcancer. Lymfscintigrafi görs samma dag eller dagen före operationen på sjukhus med isotopavdelning. Själva operationen kan sedan utföras på ett annat sjukhus. Inga nya krav ställs på kompetens eller personalsammansättning. Viss träning krävs innan tekniken till fullo behärskas.

Etiska aspekter

En fråga som diskuteras är vad som kan anses vara en acceptabel risk, dvs hur många falskt negativa resultat som kan accepteras för att majoriteten av patienterna med sant negativa resultat inte ska behöva genomgå lymfkörtelutrymning.

För studier av metodens tillämplighet och prognostiska kvalitet fungerar patienterna som sina egna kontroller, dvs lymfkörtelutrymning har gjorts på traditionellt sätt, varefter status i den första lymfkörteln har jämförts med status i de övriga lymfkörtlarna för varje patient. För att utvärdera den samlade patientnyttan och metodens kostnadseffektivitet krävs dock randomiserade kontrollerade studier.

Utbredning i Sverige

Metoden började provas 1997/98 på Huddinge Sjukhus och Västerås lasarett, men används idag på de flesta större sjukhus i Sverige. Patienter från samtliga sjukhus som använder metoden inkluderas i studier.

Pågående forskning

En pilotstudie som omfattar 75 patienter från Västerås lasarett, Huddinge Sjukhus och Örebro sjukhus är under publicering. På initiativ av Svensk Bröstkirurgisk Förening pågår sedan ett år en multicenterstudie i Sverige. Studien omfattar cirka 500 patienter varav 450 patienter från 15 centra redan är inkluderade. Ytterligare en studie är under utvärdering, där inlärningens betydelse för metodens säkerhet studeras. I denna studie har 498 patienter inkluderats. Pågående studier kommer att utvärderas under hösten 2000.

En kohortstudie startar under hösten 2000 för att studera frekvensen av återfall hos patienter med negativa provsvar efter enbart biopsi av den första lymfkörteln. Denna studie kommer att omfatta 1 500 patienter.

Sakkunnig

Jan Frisell, Docent, Bröst- endokrin- och plastikkirurgiska sektionen, CME, Huddinge Sjukhus, Huddinge.

Referenser

1. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with breast cancer. JAMA 1996;276:1818-22.
2. Frisell J, Bergkvist L, Liljegren G, Thörn M, Damm S et al. Sentinel node in breast cancer - A Swedish pilot study. Submitted 1999.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surgery 1994;220:391-401.
4. Hill A, Tran K, Akhurst T, Yeung H, Yeh S et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. Ann Surg 1999;229:528-535.
5. Kapteijn BAE. Biopsy of the sentinel node in melanoma, penile carcinoma and breast carcinoma. The case for lymphatic mapping. Thesis, University of Amsterdam 1997.
6. Krag DN, Weaver DG, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993;2:335-340.
7. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klintberg S, et al. The sentinel node in breast cancer. A multi center validation study. N Eng J Med 1998;339:941-946.
8. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. Ann Surg 1997;226:271-278.
9. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997;349:1864-67.