

# 10. Lokal og regional kirurgisk behandling

## Innledning:

Det er vist i oppdateringer fra EBCTCG (meta-analyser fra CTSU) at variasjoner i lokal behandling av tidlig brystkreft ikke bare påvirker forekomsten av lokalt residiv, men også har betydning for langtidsoverlevelse av brystkreft (1). Det framkommer her at både ipsilateralt residiv etter brystbevarende behandling og lokalt residiv etter ablatio mammae hadde sammenlignbar relevans for 15 års overlevelse, i den grad at for hvert fjerde residiv man kunne ha unngått, ville et liv vært spart. Også i en oversikt over tilgjengelige randomiserte trials for brystbevarende kirurgi med og uten strålebehandling (15 trials med totalt 9422 pasienter) er det en korrelasjon mellom lokal kontroll oppnådd med strålebehandling og overlevelse (2). Videre er det i de siste oppdateringer av NSABP B06 også vist at lokal kontroll har en positiv effekt på spesifikk brystkreftdød (3).

Disse tallene står i kontrast til andre og tidligere rapporter vedrørende brystbevarende kirurgi der man ikke hadde holdepunkter for at lokale residiv per se hadde betydning for overlevelse, og for at stråleterapi mot gjenværende del av brystet ikke hadde betydning for fjernmetastaser og død, kun for ipsilaterale residiv og nye tumores i brystet (4).

Det er nødvendig å ha kriterier som med basis i litteraturen oppfyller kravet om lav ipsilateral residivkrekvens, samt å spesifisere kriteriene slik at de med større sannsynlighet blir tolket likt i de sentra som opererer brystkreft. Dette vil støtte opp under NBCGs intensjon om at norske brystkreftpasienter skal få god og lik behandling.

Målsetting for kirurgisk behandling er å oppnå lokal kontroll før metastasering skjer for dermed bedre overlevelsen (1,2). I dette ligger intensjonen om å forhindre plager av lokal og regional tumorvekst og å unngå lokoregionale residiv, herunder også residiv etter brystbevarende behandling.

Kirurgiske behandlingsmuligheter er enten ablatio eller brystbevarende kirurgi mtp primærtumor, samt axilleinngrep enten i form av vaktpostlymfeknutebiopsi (sentinel node biopsi) og axilletoalette ved positiv vaktpostlymfeknute, eller direkte axilletoalette. Hos pasienter med fjernspredning eller hos pasienter med andre alvorlige sykdommer, kan man velge mindre omfattende kirurgi, evt i kombinasjon med systemisk behandling for å oppnå maksimal sykdomskontroll.

## Kirurgisk taktikk og teknikk

Operative metoder som benyttes ved brystkreft:

1. Diagnostisk biopsi
2. Reseksjon
3. Ablatio mammae (mastektomi)
4. Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB)
5. Axilletoalette

### 1. Diagnostisk biopsi:

Indisert der hvor man ikke har preoperativ diagnose vha FNAC eller sylindربیopsi, evt direkte merket når forandringen ikke er palpabel.

### Teknikk:

Palpabel tumor: Bør om mulig gjøres ved at tumor fjernes fullstendig. Vanligvis legges snitt rett over tumor når det er mistanke om malignitet, og kurvilineært snitt gir oftest det beste postoperative resultat, og kommer vanligvis ikke i konflikt med evt senere ablatio-snitt, dersom dette skulle bli nødvendig.

Merkebiopsi er aktuelt ved ikke-palpable malignitetssuspekta mikroforkalkninger eller ikke-palpabel malignitetssuspekt lesjon hvor man ikke har stilt klar diagnose ved FNAC eller sylinderbiopsi. Merking preoperativt enten ultralyd- eller stereotaktisk veiledet. Preparatet må billedmessig verifiseres, kfr. utredningskapitlet.

## **2. Reseksjon som del av brystbevarende kirurgi**

Målsetning for brystbevarende kirurgi:

Å oppnå lokal kontroll ved å sikre lav risiko for ipsilateralt residiv (< 1 % per år) fordi det er vist en klar sammenheng mellom lokal sykdomskontroll og overlevelse (1,2).

Kosmetisk resultat må forventes å bli like godt eller bedre enn ved ablatio fulgt av rekonstruksjon.

Kontraindikasjoner/ relative kontraindikasjoner mot brystbevarende kirurgi:

- Stor tumor > 4 cm målt klinisk, billedmessig eller i histologisk preparat. Denne grense fordi det ikke finnes data i litteraturen for sikkerhet/ residivfrekvens ved større tumores, de få data som foreligger gir holdepunkter for at det ved større tumores kan være høyere residivfrekvens. De fleste studier som tilsier at brystbevarende kirurgi er en trygg behandling, omfatter tumores opp til 3 cm (4-11).
- Multifokalitet (definert som to eller flere invasive foci adskilt av benignt mammavev) eller utbredt DCIS. Det er holdepunkter i litteraturen for at multifokalitet er en risikofaktor for lokalt residiv og det er også holdepunkter for at residiv etter multifokalt carcinom gir dårligere prognose (5,6,12-14). Vi har valgt å definere multifokalitet som at avstanden mellom to billedpåviste forandringer er mer enn 10 mm.
- Dersom pasienten ikke er i stand til å gjennomføre postoperativ strålebehandling.

Forsiktighet ved bruk av brystbevarende kirurgi:

- Yngre kvinner (< 35 år). Flere studier tyder på at ung alder er en risikofaktor for økt residiv, mens andre studier gir holdepunkter for at ved nøye utvelgelse ut fra øvrige kriterier, oppheves denne risiko. Spesielt synes det å være viktig med frie reseksjonsgrenser og å unngå brystbevarende kirurgi ved forekomst av EIC (ekstensiv intraduktal komponent) hos yngre pasienter (15,16).
- Kvinner med kjent arvelig disposisjon for brystkreft (BRCA 1 / 2) har større risiko for lokalt residiv i brystet, de har også større risiko for kontralateral brystkreft (17,18).
- Dersom en stor del av svulstvevet består av DCIS (EIC > 25 %). Det er holdepunkter for at risikoen for residiv i brystet da er større (16, 19).
- Det er ingen klare holdepunkter for høyere lokalt residiv ved lobulært infiltrerende carsinom i forhold til øvrige typer carsinom (20,21)

Teknikk:

Snittføring som ved biopsi, også her viktig å legge snittet slik at evt senere ablatio vil omfatte dette. Vanligvis fjernes vevet mellom hud og pectoralismuskelen, ved hudnær tumor kan det være nødvendig å fjerne huden over tumor. Preparatet orienteres i enighet med patologen. Reseksjonen skal være fullstendig. Mikroskopisk avstand fra invasivt carsinom eller DCIS til nærmeste reseksjonskant mot omgivende mammavev bør være  $\geq 2$  mm (22-27), for å ta høyde for histopatologisk usikkerhet i vurderingen av frie reseksjonskanter. Tumor frie kanter

vrderes i hele millimeter. Rereseksjon eller ablatio anbefales ved < 2 mm fri kant til sidene. Mot hud og mot brystvegg vil ikke disse grensene gjelde hvis det er utført reseksjon ut til hud og ned t.o.m epimysium. Det anbefales alltid å etterstrebe minst 5 mm tumorfri margin når det kirurgiske inngrep planlegges. Dersom det blir behov for flere re-reseksjoner, bør man overveie ablatio, fordi det er holdepunkter for sammenheng mellom gjentatte reseksjoner og lokalt residiv i brystet (22).

### **3. Ablatio/ mastektomi**

#### Indikasjon:

- Når brystbevarende kirurgi ikke er indisert ut fra de kriterier som er nevnt ovenfor
- Når pasienten ikke ønsker brystbevarende behandling
- Når strålebehandling ikke lar seg gjennomføre.

#### Teknikk:

Vanligvis brukes båtformet snittføring, og snittet bør legges slik at det etter lukking blir horisontalt og ikke på skrå inn i axillen. Alt brystev fjernes, samt pectoralisfascien. Evt. tidligere arr/sårhuler må omfattes av inngrepet. Preparatet orienteres i enighet med patolog. Snittføringen kan modifiseres dersom tumor er beliggende slik at det blir nødvendig, men det er viktig for armbevegeligheten at snittet ikke går inn i axillen. Axilleinngrep (SNB eller axilletoalette) kan vanligvis gjøre gjennom samme snitt. Dren legges vanligvis inn etter inngrepet, fjernes når det siste døgn er kommet < 50-70 ml. Bør dog ikke ligge for lenge pga infeksjonsfare.

Obs. hel bakre reseksjonsflate, dette er avgjørende for patologens vurdering. Ved muskelnær tumor bør det tas med noe av pectoralis muskulatur for å sikre radikalitet.

### **4. Vaktpostlymfeknutebiopsi ( SNB)**

Anbefalingene her bygger i det vesentligste på oppdaterte ASCO guidelines som er basert på metaanalyse som omfatter 69 tilgjengelige studier hvor SNB ble gjort med påfølgende axilletoalette. Fullstendig litteraturliste finnes i ref. 23. (23-24). Kun en studie har overlevelsesdata (25).

#### Bør tilbys:

- Ved invasivt karsinom i stadium T1 og T2 uten påviste lymfeknutemetastaser.
- Ved DCIS van Neufs grad 3 histologisk der det skal gjøres ablatio. Dersom det skal gjøres brystbevarende kirurgi ved diagnostisert DCIS uten mistanke om invasivitet (f.eks etter merkebiopsi/ åpen biopsi) synes det ikke å være indisert med SNB. Unntak vil være der en baserer radikal kirurgi på FNAC eller sylindربیopsi. Der bør SNB gjøres på de med DCIS G3 idet man der vil ha cirka 20% infiltrerende carsinom i endelig histologi. Det skal imidlertid ikke gjøres aksilletoalette i denne situasjonen dersom man ikke påviser SNB.
- Erfaringen ved multifokalt karsinom er noe begrenset, men metoden synes å være trygg også for denne pasientkategorien.

#### Kontraindikasjoner og forsiktighet ved bruk av SNB:

##### Pga beskrevet lav deteksjonsrate/ mangelfull erfaring:

- Lokalavansert karsinom og etter neoadjuvant systemisk terapi fordi erfaringen her er meget begrenset.
- Tidligere utbredt kirurgi i brystet eller axillen, f.eks reduksjonsplastikk fordi deteksjonsfrekvensen er beskrevet lav.

- Tidligere strålebehandling mot bryst eller axille fordi erfaringen er begrenset.
- Etter neoadjuvant systemisk terapi er erfaringen meget begrenset

### Teknikk

De fleste anbefaler å benytte to metoder for påvisning av vaktpostene: både radioaktivitet og blåfarve. Dette fordi deteksjonsraten er høyere ved bruk av to metoder, og det synes å være en direkte sammenheng mellom høy deteksjonsrate og lav frekvens av falsk negativ vaktpostlymfeknutebiopsi. Radioaktiv isotop injiseres noen timer preoperativt (ev. dagen før inngrep). Blåfarve (f. eks. metylblått eller patentblått 2 ml uttynnet i 3 ml saltvann) injiseres umiddelbart preoperativt. Injeksjonsmetode varierer, de fleste anbefaler injeksjon peritumoralt, ev. kombinert med subcutan injeksjon ved tumor, mens andre foretrekker periareolær injeksjon.

Scintigrafi gjøres etter injeksjon av radioaktivt isotop, vanligvis 30 minutter etterpå, ev. dynamisk serie først, supplert med bilder etter 2 –4 timer (flere undersøkelser) dersom det ikke er funn på første scintigram. Undersøkelsen kan gjøres både samme dag og dagen før operasjonen.

Ved inngrepet taes blå og/eller radioaktive lymfeknuter ut og undersøkes med frysessnitt. Vaktpostlymfeknuter skal ha aktivitet over 5 ganger, helst > 10 ganger bakgrunnsaktivitet. Ved påvist metastase skal det gjøres aksilletoalette. Metastaser defineres som tumormål > 0,2 mm. Dersom frysessnitt er negativt, men senere undersøkelse viser metastase, skal det gjøres aksilletoalette i senere seanse. Det kan også gjøres imprint som hurtigundersøkelse, og ved enkelte sentra gjøres det immunhistokjemi på frysessnitt, spesielt er dette beskrevet som nyttig ved lobulært carsinom (26).

Ved opptak parasternalt på scintigram, bør det likevel gjøres axilleeksplorasjon først.

Det er fra litteraturen usikkert om det er indisert å ta ut evt vaktpostlymfeknute parasternalt, den vesentligste gevinsten vil være i de meget få tilfeller hvor dette funnet vil føre til annen og mer adjuvant behandling, dersom vaktpostlymfeknuten i aksillen er negativ. Det er ingen holdepunkter for at fjerning av lymfeknuter parasternalt påvirker residivfrekvensen (27).

### Krav til deteksjonsrate

Bør være > 85% fordi man må opp i denne deteksjonsraten for å få falsk negativ SNB < 5%

### Krav til erfaring hos operatøren

Det synes å være en sammenheng mellom erfaring hos operatøren og frekvensen av falsk negativ SNB, og det anbefales 20-30 utførte inngrep sammen med erfaren operatør eller med påfølgende axilletoalette før man selvstendig benytter SNB.

## **5. Axilletoalette**

### Indikasjon

Som ledd i primærbehandlingen ved påviste lymfeknutemetastaser (preoperativt/ peroperativt eller postoperativt)

Dersom ikke vaktpostlymfeknute finnes ved operasjon for invasiv cancer.

### Teknikk

Snitt enten som eget tverrsnitt i nedre del av axille eller ved ablatio gjennom samme snitt. Preparatet dissekeres ut en bloc og omfatter lymfeknuter i nivå 1 og 2. Dvs. opp til v. axillaris, mediallyt ved mediale kant av m. pectoralis minor, bakre begrensning n. thoracodorsalis/ m. latissimus dorsi. N. thoracicus longus må identifiseres og respekteres. Costobrachiale nerver

må identifiseres, og kan bevares og bør iallfall beskrives i operasjonsbeskrivelsen. Ved brystbevarende kirurgi er det spesielt viktig å eksplorere godt i nedre, fremre del av axillen slik at man ikke overser lymfeknuder der. Ublodig teknikk slik at man har god oversikt over strukturene peroperativt. Vær forsiktig med diatermi bruk nær nervene.

Aksillepreparatet bør inneholde minst 10 lymfeknuder. Dren postoperativt, beholdes inntil det siste døgn er kommet < 50-70 ml.

### **Operasjonspreparater**

Alle operasjonspreparat orienteres og merkes i tråd med retningslinjer/overenskomst med aktuell avd. for patologi, slik at orienteringen blir entydig.

Mastektomipreparater bør incideres fra hudsiden for å bedre formalinfikseringen.

Dersom det ikke er utført reseptoranalyse og HER2 analyse preoperativt, må det gjøres på operasjonspreparat.

### **Brystkreft hos eldre**

Bør i prinsipp behandles på samme måte som ovenfor, men man må ta hensyn til andre sykdommer/ begrenset levetidsutsikter. SNB kan ha lavere deteksjonsrate hos eldre, men metoden synes sikker og anbefales også hos eldre.

### **Brystkreft hos menn**

Bør i prinsipp behandles på samme måte som hos kvinner, brystbevarende behandling dog lite aktuelt.

### **Brystkreft hos gravide**

Behandlingen må tilpasses graviditetens lengde. Operasjon/ narkose er sjelden noe problem. Det er også mulig å gjøre vaktpostlymfeknutebiopsi, men det frarådes å benytte blåfarve. Den adjuvante behandling må diskuteres i hvert enkelt tilfelle. Kjemoterapi er beskrevet gitt i svangerskapet, i hvert fall 2. og 3. trimester, her er det imidlertid en viss tilbakeholdenhet mtp senvirkninger for barnet. Forløsning før adjuvant behandling, i form av sectio når det finnes tilrådelig, er en god løsning. Nøye samarbeid mellom kirurg/ gynekolog/ onkolog og pediater er nødvendig, samt at foreldrene deltar i beslutningsprosessen.

### **Lokalavansert brystkreft**

Definert som:

T3: primærtumor > 5cm stor, klinisk, ultralydmessig eller mammografisk.

T4: innvekst i hud, papille eller muskel eller det foreligger inflammatorisk cancer.

N2: sammenvokste lymfeknutemetastaser.

Dersom det ved diagnosetidspunkt foreligger lokalavansert brystkreft (stadium 3) skal ikke pasienten opereres primært. Det skal da gjøres staging med tanke på fjernmetastaser, og pasienten skal behandles med (primær) systemisk terapi, etter konsultasjon og henvisning til regionalt onkologisk senter, før lokalbehandling gjennomføres (kirurgi og strålebehandling).

### **Avansert (metastaserende) brystkreft**

Brystkreft i stadium 4 behandles individuelt. Kirurgien her vil vanligvis være begrenset, men tilstrekkelig til å opprettholde lokal kontroll over sykdommen levetidsutsiktene tatt i betraktning.

### **Profylaktisk mastectomi**

### **Indikasjoner:**

- Ved kjent mutasjon i BRCA1 tilbys profylaktisk mastektomi.
- Ved mutasjon i BRCA2 eller ved arvelig brystkreft uten kjent genmutasjon, dersom kvinnen selv fremmer et ønske om dette.
- Mastektomi kontralateralt hos kvinner operert for brystkreft (eventuelt med kjent genmutasjon) og som selv fremmer ønske om det.

Anbefalt tidspunkt for BRCA1 genbærere er cirka 40-45 år. (De bør få utført laparoskopisk ooforektomi ved/etter 35 års alder.) For kvinner uten utviklet brystkreft, men med kjent BRCA1 genmutasjon, oppfattes profylaktisk mastektomi som den sikreste måten å forhindre død av brystkreft. For kvinner som tidligere har hatt brystkreft, er det mer tvilsomt om profylaktisk mastektomi har livsforlengende effekt.

Profylaktisk bilateral mastektomi kan også diskuteres ved påvist lobulær karsinoma in situ (LCIS). Med de gode muligheter for kontroll som finnes i dag anses imidlertid dette som sjelden indisert.

### **Teknikker:**

#### Ablatio simplex med evt sekundær rekonstruksjon senere.

Dette er aktuelt (evt bilateralt) hos kvinner som ikke ønsker rekonstruksjon eller hos kvinner som samtidig gjennomgår ablatio for ensidig brystkreft og hvor man på operasjonstidspunktet ikke kjenner til om det er behov for strålebehandling postoperativt. Senere rekonstruksjon etter profylaktisk kirurgi vil da kunne utføres på den måte som blir aktuelt for den andre siden.

Ablatio simplex med primær rekonstruksjon, evt bilateralt. Det utføres vanligvis hudbevarende mastectomi, og inngrepet kan gjøres enten ved at papille/areolakomplekset spares eller det kan reseseres.

### **Referanser:**

1. Early Breast Cancer Trialist's Collaboratory Group (EBCTCG) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 366: 2087-2106
2. Vinh-Hung V, Verschraegen C. For the breast conserving surgery project. Breast conserving surgery with or without radiotherapy: pooled analysis for risks for ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. JNCI 2004; 96(2): 115-121
3. Fisher B et al. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer N Engl J Med; 347: 1223 – 1241
4. Fisher B et al. Re-analyses and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995; 333: 1456-1461
5. Asgeirson KS et al. Size of invasive breast cancer and risk of local recurrence after breast-conservative therapy. Eur J Cancer 2003; 39: 2462-2469
6. Fredrikson I et al. Risk factors for local recurrence after breast conserving surgery. Br J Surg 2003; 90: 1093-1102

7. Clark RM et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer; an update. Ontario Clinical Oncology group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1695-1664
8. Bartelink H et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-1387
9. Veronesi U et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments; partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19-27
10. Mirza NQ et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 256 – 265
11. Santiago RJ et al. Fifteen year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for stage I and II breast carcinoma: the university of Pennsylvania experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 233-240
12. Pedersen L et al. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. *Breast* 2004; 13: 188-193
13. Andea AA et al. Pathologic analyses of tumor size and lymph node status in multifocal and multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1383-1390
14. Marret H et al. Histologic multifocality is predictive of skin recurrences after conserving treatment of stage I and II breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68: 1-8
15. Zhou P et al. Young age and outcome for women with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1264-1274
16. Fredmann GM et al. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast conserving surgery and radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4015-4021
17. Seynaeve C et al. Ipsilateral breast recurrence in hereditary breast cancer following breastconserving therapy. *Eur J Cancer* 2004;40:1150-1158
18. Haffty BG et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA status. *Lancet* 2002; 27: 1471-1477
19. Horst KC et al. Predictors of local recurrence after breast conservation therapy. *Clin Breast Cancer* 2005; 5(6): 425-438
20. Cabioglu N et al. Improving local control with breast – conserving therapy. *Cancer* 2005; 104:20-29
21. Eva Singletary S et al. Treatments trends in early-stage invasive lobular carcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 281-289
22. Menes TS et al. The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(11): 881-885
23. Kim T et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in early stage breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 4-16
24. Lyman G et al. American Society of Clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-7720
25. Veronesi U et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-553
26. Cserni G et al. The value of cytokeratin immunohistochemistry in the evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with lobular breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2006;
27. Leidenius MHK et al. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann of Surg Oncol* 2006; 13(3): 321-326