

Nu kan nya beräkningsmodeller

” *Nyttan av extensiv axillkirurgi för att förhindra återfall har ifrågasatts i takt med ökande användning av adjuvant terapi som bidragit till allt bättre sjukdomskontroll.*

ge färre lymfkörteloperationer

Det är välkänt att kunskap om spridning av bröstcancer till armhållans lymfkörtlar ger viktig information om sjukdomens förlopp, och lymfkörtlarna opereras rutinmässigt ut för undersökning. Hos cirka 70 procent av patienterna finner man friska lymfkörtlar och operationen skulle kunna avvaras om lymfkörtlarna istället kunde bedömas utan kirurgi. Det skriver professor **Lisa Rydén** och hennes medarbetare vid Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus i en aktuell översikt.

Idag diagnostiseras majoriteten av bröstcancerpatienter i ett tidigt stadium av sjukdomen och allt färre har lymfkörtelmetastaser. Lymfkörtelstatus i armhållan bestäms idag rutinmässigt med portvaktskörtelbiopsi, sentinel lymfkörtelbiopsi (SLNB) och med denna metod har 70–85 procent av patienterna metastasfria lymfkörtlar. För patienter utan lymfkörtelmetastaser saknar det diagnostiska kirurgiska ingreppet med SLNB behandlingsvärde, och operationen skulle kunna avvaras om lymfkörtelstatus kunde bedömas utan kirurgi. Intresset för att använda bilddiagnostisk teknik för diagnostik och kartläggning av axillens lymfkörtlar har tilltagit och ultraljud har inom bröstcancervården länge varit rutin för att bedöma lymfkörtelstatus. Tekniken har god tillförlitlighet och hög precision för prediktion av lymfkörtelstatus vid utbredd metastasering till lymfkörtlarna, men träffsäkerhet för att vi-

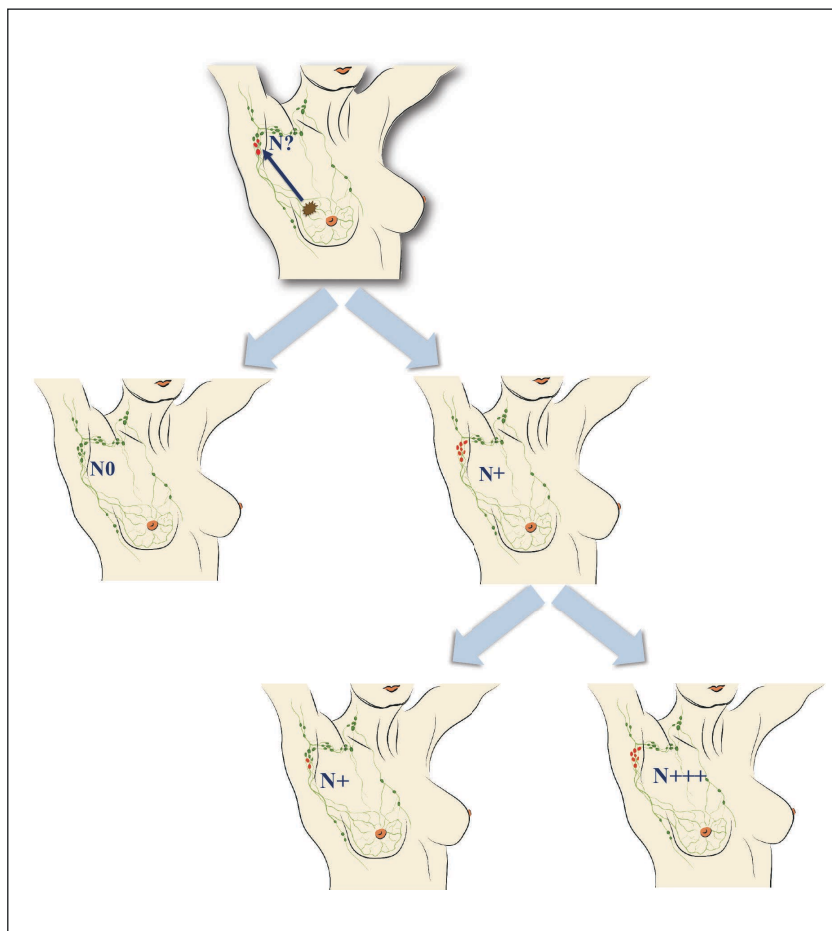
sualisera mindre metastatiska härdar, eller säkerställa om metastaseringen enbart innefattar ett fåtal lymfkörtlar är fortsatt omdebatterad^{1,2}. Bilddiagnostik har följaktligen i nuläget inte kunnat ersätta axillkirurgi för prediktion av lymfkörtelstatus men resultat från pågående randomiserande studier förväntas bidra med viktig kunskap i ämnet³.

IFRÅGASATT NYTTA

Valet av medicinsk tilläggsbehandling efter bröstcancerkirurgi baseras idag framförallt på tumörens biologiska egenskaper och begränsas inte längre enbart till informationen om antalet metastatiska lymfkörtlar. Nyttan av extensiv axillkirurgi för att förhindra återfall har även ifrågasatts i takt med ökande användning av adjuvant terapi som bidragit till allt bättre sjukdomskontroll. Vidare har resultat från randomiserade studier påvisat att komplet-

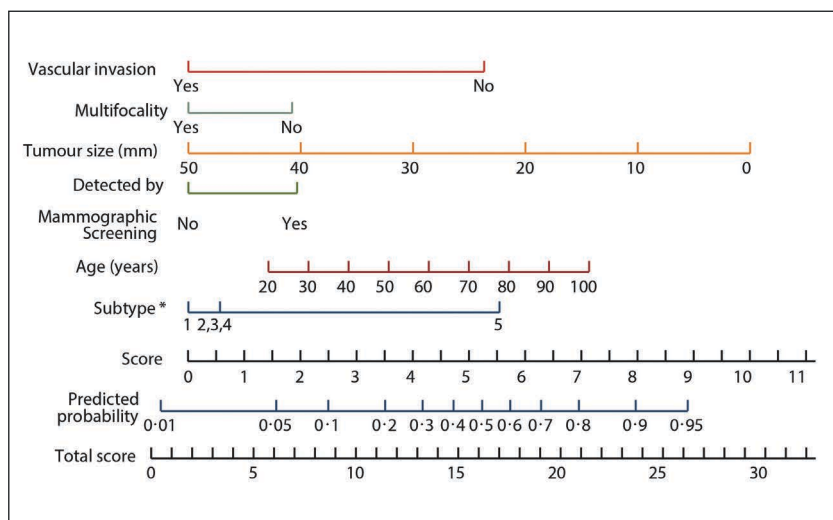
terande axillutrymning (ALND) kan undvaras hos selekterade patienter där metastaseringen till portvaktskörtlar är begränsad⁴⁻⁶. Studierna har visat att komplikationer till axillkirurgin minskar hos patienter som endast genomgått SLNB jämfört med de som genomgått kompletterande ALND utan någon ökad risk att dö i bröstcancer-sjukdomen.

Att tidigt kunna definiera omfattningen av lymfkörtelmetastasering är avgörande för planering av bröstcancerbehandlingen och det kirurgiska ingreppet i armhållan. Kännedom om axillmetastasering vid diagnos föranleder ställningstagande till neoadjuvant terapi och ett övervägande om patienten ska genomgå ALND direkt utan ett kirurgiskt mellansteg via portvaktskörteldiagnostik med SLNB. Lika angeläget är möjligheten att prediktera friska lymfkörtlar för att kunna identifiera de patienter med mycket låg risk för lymf-



Figur 1.

Beräkningsmodellerna syftar till att kunna bedöma risken för lymfkörtelmetastasering och graden av den totala sjukdomsbördan i axillen. Prediktion av friska lymfkörtlar kan identifiera de patienter som potentiellt skulle kunna undvara onödig portvaktskörtelbiopsi. Kännedom om graden av axillmetastasering skulle bättre kunna stratifiera patienter med begränsad sjukdom i lymfkörtlarna till enbart portvaktskörtelbiopsi utan kompletterande axillutrymning och de med utbredd metastasering till axillutrymning direkt eller primär neoadjuvant terapi.



Figur 2.

Grafiskt beräkningsdiagram, nomogram, för bedömning av möjligheten att ha friska lymfkörtlar vid primär bröstcancer (N0 versus N+).

körtelspridning, som potentiellt skulle kunna undvara onödig SLNB (Figur 1).

Tvärprofessionellt samarbete över flera fakulteter vid Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus har resulterats i tre publicerade studier som presenterar nya beräkningsmodeller för prediktion av lymfkörtelstatus. Resultaten har bekräftat tidigare kunskap om att brösttumörens storlek vid diagnos och förekomst av lymfovaskulär invasion (LVI), är av dominerande betydelse för risken för lymfkörtelmetastasering vid primär bröstcancer. De två första studierna utgår från 1 172 patienter som opererats vid Skånes universitetssjukhus i Lund under 2009–2012 till följd av bröstcancer eller cancermisstänkt bröstförändring. Den första studien utgående från denna kohort publicerades i *British Journal of Surgery* och presenterade tre grafiska beräkningsdiagram (nomogram)⁷ för bedömning av utbredningen av lymfkörtelmetastasering. Faktorer som patientens ålder vid diagnos och om tumören upptäcktes via mammografiscreening uppvisade relevans för denna prediktion. Dessa faktorer påverkade, tillsammans med tumörstorlek, multifokalitet, LVI och molekylär subtyp genom surrogatklassifikation, både risken för lymfkörtelmetastasering och graden av den totala sjukdomsbördan i axillen. Genom poängskalor ger nomogrammen uppskattning om patientens möjlighet att ha friska lymfkörtlar (Figur 2), om risken att ha begränsad lymfkörtelmetastasering (definierat som 1–2 metastatiska lymfkörtlar, i enlighet med ACOSOG Z0011-studien⁸), och om risken för en mer omfattande tumörbörda i axillen där ALND eller neoadjuvant terapi är indicerad. AUC-värden för de tre utfallsmåtten var 0,70–0,81 och bootstrap-metoden användes för att bedöma precisionen genom intern validering.

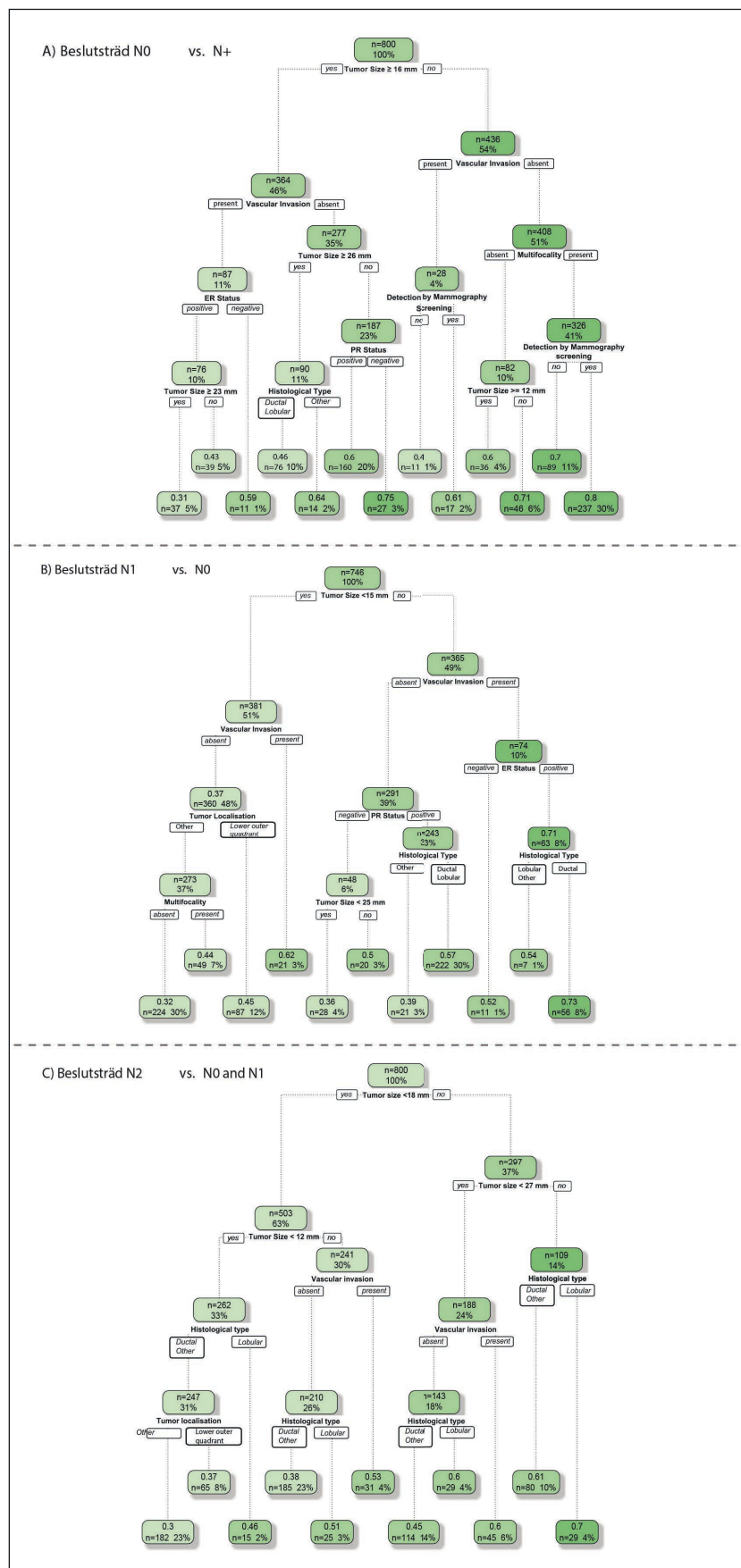
SVÄRFÖRUTSÄGBARA SAMBAND

En variabls betydelse för lymfkörtelstatus är inte statisk utan påverkas av andra faktorer i svärförutsägbara sambandsmönster. I en uppföljande studie utgående från samma patientkohort har sambanden mellan patient- och tumörfaktorer och graden av lymfkörtel-

metastaserings studerats med hjälp av artificiella neurala nätverk (ANN). ANN är datoriserade modeller och kan hantera komplexa beräkningar samt identifiera icke-linjära mönster mellan olika faktorer och ett förutbestämt utfall⁸. Denna studie inkluderade 800 patienter med primär bröstcancer utan kliniska fynd av lymfkörtelmetastaser (klinisk N0). Resultaten som publicerades i BMC Cancer⁹ presenterade ANN-baserade beräkningsmodeller för prediktion av lymfkörtelstatus baserade på 15 patient- och tumörfaktorer. Tre modeller färdigställdes; en för att identifiera friska lymfkörtlar, N0 (där SLNB potentiellt kunde avvaras), en för begränsad sjukdom i lymfkörtlarna N1 (där SLNB kunde vara tillräcklig) och en för utbredd lymfkörtelsjuklighet, N2, med indikation för mer omfattande kirurgi i form av ALND eller primär onkologisk behandling genom neoadjuvant terapi (Figur 3). Internvaliderade AUC-värden för att prediktera N0 versus N+ var 0,74 (95% CI = 0,72–0,76), för N1 versus N0, 0,71 (95% CI 0,69–0,72 och för N2 versus N0 and N1, 0,75 (95% CI = 0,73–0,77). ANN-baserade beräkningsmodeller visade i denna studie bättre förmåga att kunna prediktera omfattning av lymfkörtelmetastaser jämfört med mer traditionella statistiska modeller som multivariabel logistisk regression. Förutsatt att man kan acceptera ett felvärde (false negative rate, FNR) för att korrekt förutsäga friska lymfkörtlar på 5–10 procent, skulle 18–27 procent av bröstcancerpatienter utan kliniska symptom på lymfkörtelmetastaser potentiellt kunna undvara SLNB om beräkningsmodellen hade använts i beslutsstöd för axillbehandling.

TUMÖRENS GENETISKA PROFIL

I en tredje studie har genetiska uttryck från drygt 3 023 brösttumörer från patienter som inkluderats i den prospektiva Scan-B-studien¹⁰ analyserats tillsammans med insamlade uppgifter om tumör- och patientrelaterade faktorer avseende sambandet till lymfkörtelmetastaser. Resultaten publicerades i Clinical Cancer Research¹¹ och bekräftade att tumörens storlek och LVI förblir väsentliga faktorer för att förutsäga sjukdomsspridningen trots kännedom



Figur 3. Schematisk illustration i form av förenklade beslutsträd för de ANN-baserade beräkningsmodellerna för prediktion av lymfkörtelstatus. A) Prediktion av N0 versus N+, B) Prediktion av N1 versus N0 C) Prediktion av N2 versus N0 och N1.

om tumörens genetiska uttryck. Genetiska profiler kunde inte ersätta betydelsen av tumörstorlek för att bedöma risken för lymfkörtelspridningen. Studien presenterade precisionen för tre olika typer av beräkningsmodeller att förutse friska lymfkörtlar; en som är uppbyggd av enbart tumör- och patientrelaterade faktorer som rutinmässigt insamlats vid bröstcancerdiagnos till nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (INCA), en som är uppbyggd enbart av brösttumörens genetiska profil genom RNA-sekvensering och en som är uppbyggd av kombinationen av den genetiska profilen samt rutininsamlad tumör- och patientrelaterade faktorer. Sju typer av beräkningsmodeller predikterade förekomst av friska lymfkörtlar hos patienter med ER+HER2-, HER2+ och TNBC bröstcancer i en träningskohort och i en separat valideringskohort. Tillägget av genetisk profil till rutininsamlad tumör- och patientrelaterade faktorer uppvisade högsta prediktiva värdet i valideringskohorten som helhet med AUC 0.72 (95% CI = 0,68–0,76). Hos patienter med ER+HER2- bröstcancer, kunde tillägget av information om genetisk profil till rutininsamlad tumör- och patientrelaterade identifiera 6–7 procent fler individer med friska lymfkörtlar än övriga modeller. Den genetiska profilen för lymfkörtelmetastaser kunde, utöver att prediktera körtelmetastaser, även prediktera överlevnad. Förutsatt ett felvärde (FNR) för att korrekt förutsäga friska lymfkörtlar på 10 procent, kunde antalet lymfkörteloperationer i denna patientgrupp minskas upp till 30 procent om denna modell användes som beslutsstöd i klinisk rutin. Styrkan i sambandet mellan det genetiska uttrycket och sjukdomsspridningen till lymfkörtlarna varierade mellan olika typer av bröstcancertumörer.

Sammantaget indikerar studierna att patientrelaterade faktorer och tumörens biologiska egenskaper inverkar på metastasering till lymfkörtlarna samt omfattningen av sjukdomsburden i axillen. Beräkningsmodeller baserade på dessa faktorer kan därför bidra till att förutsäga lymfkörtelstatus, och därmed förbättrade möjligheter till en mer individanpassad behandling av axillen vid primär bröstcancer. I synnerhet kan kartläggningen av lymfkörtelstatus i ett tidigt skede, med stöd av beräkningsmodeller, bidra till att minska antalet kirurgiska ingrepp i axillen som inte medför någon behandlingsnytta för patienter med friska lymfkörtlar. Mer individanpassad kirurgisk behandling kan vara ett steg närmare genom att använda modellerna som del i ett framtida digitalt beslutsstöd. För att säkerställa resultaten för användning i klinisk rutin pågår fortsatta studier i oberoende patientmaterial för att kunna bekräfta modellernas tillförlitlighet och precision.

Forskningen finansieras av:

Familjen Erling Perssons Stiftelse
Bröstcancerfonden
Alf-medel, Lunds universitet
Södra Regionens Regionala
Forskningsstöd

REFERENSER

1. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011; 254: 243-251.
2. Dihge L, Grabau DA, Rasmussen RW, Bendahl PO, Ryden L. The accuracy of preoperative axillary nodal staging in primary breast cancer by ultrasound is modified by nodal metastatic load and tumor biology. *Acta Oncol* 2016; 55: 976-982.

3. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary Ultrasound). *Breast* 2012; 21: 678-681.

4. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.

5. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303-1310.

6. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 918-926.

7. Dihge L, Bendahl PO, Ryden L. Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 1494-1505.

8. Sargent DJ. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches: results from medical data sets. *Cancer* 2001; 91: 1636-1642.

9. Dihge L, Ohlsson M, Eden P, Bendahl PO, Ryden L. Artificial neural network models to predict nodal status in clinically node-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 610.

10. Ryden L, Loman N, Larsson C, Hegardt C, Vallon-Christersson J, Malmberg M, et al. Minimizing inequality in access to precision medicine in breast cancer by real-time population-based molecular analysis in the SCAN-B initiative. *Br J Surg* 2018; 105: e158-e168.

11. Dihge L, Vallon-Christersson J, Hegardt C, Saal LH, Hakkinen J, Larsson C, et al. Prediction of lymph node metastasis in breast cancer by gene expression and clinicopathological models: Development and validation within a population based cohort. *Clin Cancer Res* 2019.

LOOKET DIHGE, MED DR, FORSKARE VID AVDELNINGEN FÖR KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET, SPECIALISTLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LOOKET.DIHGE@MED.LU.SE



PÅR-OLA BENDAHL, DOCENT, BIOSTATISTIKER VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, PAR-OLA.BENDAHL@MED.LU.SE



MATTIAS OHLSSON, PROFESSOR VID BERÄKNINGSBIOLOGI OCH BIOLOGISK FYSIK, LUNDS UNIVERSITET, MATTIAS@THEP.LU.SE



JOHAN STAAF, DOCENT, FORSKARE VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MEDICON VILLAGE, JOHAN.STAAF@MED.LU.SE



LISA RYDÉN, PROFESSOR I KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET, ÖVERLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LISA.RYDEN@MED.LU.SE

