

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP  
DBCG - 82

PROGRAM FOR BEHANDLING OG KONTROL  
AF PATIENTER MED PRIMÆR, OPERABEL CANCER MAMMAE.

DBCG-Sekretariatet  
Finseninstitutet  
Strandboulevarden 49  
2100 København Ø  
Tlf. (01) 38 65 30

## INDHOLDSFORTEGNELSE

	FORORD	side	2
I	BAGGRUND	side	3
	I,1 Kvantitative forhold	side	4
	I,2 Prognose	side	5
	I,3 Kirurgisk behandling	side	7
	I,4 Postoperativ strålebehandling	side	14
	I,5 Adjuverende medicinsk behandling	side	26
II	TEKNISKE PROCEDURER	side	35
	II,1 Kirurgiske procedurer	side	36
	II,2 Patologi procedurer	side	43
	II,3 Strålebehandling	side	51
	II,4 Medicinsk behandling	side	72
III	PROTOKOLALLOKERING, SKEMAER, RANDOMISERING	side	76
	III,1 Protokolallokering for patienter med invasivt karcinom.	side	77
	III,2 Skitse over protokolsammenhæng	side	79
	III,3 Skemaer	side	80
	III,4 Rekommendationer	side	80
	III,5 Randomisering	side	81
IV	PROTOKOLLER	side	85
	IV,1 DBCG 82-TM	side	86
	IV,2 DBCG 82-a	side	93
	IV,3 DBCG 82-b	side	97
	IV,4 DBCG 82-c	side	103
	IV,5 DBCG 82-IS	side	109
V	SKEMAER	side	122

## FORORD

Denne protokolbog er opdelt i 5 afsnit, afsnit I - V.

Afsnit I gennemgår de kvantitative forhold og prognostiske aspekter ved primær cancer mammae samt et resume af litteraturen omhandlende kirurgisk behandling, postoperativ strålebehandling og medicinsk behandling.

Afsnit II indeholder en teknisk vejledning for kirurgiske procedurer og patologiprocedurer samt for den postoperative strålebehandling og medicinske behandling.

Afsnit III beskriver kriterier for indgang i de enkelte protokoller samt rekommendationer for kontrol og behandling af patienter, som ikke opfylder disse kriterier. Endvidere indeholder dette afsnit en vejledning om randomisering.

Afsnit IV indeholder de enkelte protokoller.

Afsnit V indeholder de forskellige registreringskemaer.

Protokolbogen er udarbejdet af DBCG's forretningsudvalg i samarbejde med en række videnskabelige udvalg, kirurgisk udvalg, patologisk-anatomisk udvalg, radioterapiudvalget, kemoterapiudvalget, hormonreceptorudvalget og klinisk statistisk udvalg.

DBCG's forretningsudvalg, juli 1982

## I BAGGRUND

I,1	Kvantitative forhold	side 4
	Referencer	side 4
I,2	Prognose	side 4
	Referencer	side 5
I,3	Kirurgisk behandling	side 7
	Mastektomi	side 7
	Tumorektomi	side 8
	Overlevelse	side 8
	Lokal recidivfrekvens	side 9
	Kosmetisk og funktionelt resultat	side 9
	Afsluttende bemærkninger	side 10
	Referencer	side 10
I,4	Postoperativ strålebehandling	side 14
	Klinisk-radiobiologiske overvejelser	side 14
	Værdien af stråleterapi ved behandling af cancer mammae.	side 16
	Referencer	side 20
I,5	Adjuverende medicinsk behandling	side 26
	Cytostatisk behandling	side 26
	Endokrin behandling	side 30
	Referencer	side 32

## I,1 KVANTITATIVE FORHOLD

Cancer mammae er den hyppigste maligne sygdom hos kvinder, og siden 1943 har antallet af nye tilfælde per år været i stadig stigning (1) nu med ca. 2200 nye tilfælde årligt.

## Referencer:

1. Ewertz, M., Jensen, O.M.: Cancer mammae i Danmark 1943-1976. Ugeskr.Læg. 143: 2758, 1981.

## I,2 PROGNOSE

Spontan helbredelse af brystkræft berettes anekdotisk (9,11). Ubehandlet er det reglen, at sygdommen forløber dødelig med en overlevelsesmedian på ca. 2,5 år beregnet fra diagnosetidspunktet (8).

Behandlingsresultaterne har hidtil været utilfredsstillende, og prognosen har ikke ændret sig væsentlig i de sidste 20-30 år. Ca. 70-80% af patienterne vil dø af sygdommen. Heraf vil ca. halvdelen dø i løbet af de første 5 år. Recidiver kan optræde sent, og først efter ca. 20 år er dødeligheden som i en tilsvarende normalbefolkning (2,4,10).

Prognosen er stærkt afhængig af sygdomsstadiet på tidspunktet for primær diagnose og behandling. Specielt har omfanget af metastasering til aksillymfeknuder vist sig at være en afgørende prognostisk faktor. Hos ca. halvdelen af patienter med palpabel cancer findes ingen spredning til aksillymfeknuder (12,15). 5-års overlevelsen for patienter uden spredning til aksillymfeknuder er ca. 70-75% efter radikal mastektomi. For gruppen med 1-3 metastatiske lymfeknuder er 5 års overlevelsen ca. 60%, mens overlevelsen falder til 15-30%, hvis der er 4 eller flere metastatiske aksillymfeknuder (5,12).

Svarende hertil er den recidivfrie overlevelse efter 3 år 80% i DBCG 77-1a, mens den i DBCG 77-1b og 77-1c med 1-3 metastatiske lymfeknuder er 75% og 72% og med 4-9 metastatiske lymfeknuder 45% og 37% (3).

Andre pato-anatomiske faktorer, som er angivet at være af prognostisk betydning, er tumorstørrelse, histologisk type og graden af differentiering. Endvidere er udbredning til hud, underliggende fascie og muskulatur et dårligt prognostisk tegn (13).

Det er i DBCG 77-undersøgelserne vist, at blandt disse faktorer er specielt tumors differentieringsgrad en vigtig prognostisk faktor. 2½ års recidivraterne hos gruppe I patienter med anaplasigrad I, II og III er således 14%, 19% og 26% (3). Tilsvarende relation findes hos gruppe II patienter med recidivrater hos præmenopausale på hhv. 14%, 31% og 39% og hos postmenopausale på hhv. 25%, 34% og 44% (3).

Herudover har de seneste DBCG data vist at følgende fund er af prognostisk

betydning: tumors størrelse, gennemvækst af lymfekapsel, invasion i kar og hud (3), samt tilstedeværelse af resttumor i kavitetsvæggen (1).

Der er publiceret modstridende resultater angående betydningen af primær tumors østrogenreceptorindhold for længden af det recidivfri interval og recidivraten. Samtlige arbejder bygger på relativt små patientmaterialer og korte observationstider, og de er alle baseret på mere eller mindre selekterede patientpopulationer (7,14). Med disse væsentlige forbehold bliver konklusionen, at patienter med østrogenreceptor positiv primær tumor har et længere recidivfrit interval uafhængig af andre prognostiske faktorer såsom spredning til de aksillære lymfeknuder, tumor størrelse og anaplasigrad. Alle hidtil publicerede arbejder over relationen mellem østrogenreceptorstatus og overlevelse viser, at patienter med østrogenreceptorpositive tumorer lever længere end patienter med østrogenreceptor negative tumorer. I enkelte af disse arbejder påvises at også denne relation er uafhængig af den aksillære lymfeknudestatus.

I DBCG 77-undersøgelserne har en mindre fraktion af patienterne fået bestemt østrogenreceptor og progesteronreceptorindholdet i deres primær tumor. Denne fraktion er sammenlignelig med gruppen af patienter, hvor denne analyse ikke er udført, med hensyn til alle væsentlige prognostiske parametre. Recidivraten efter 1 års median observationstid i DBCG 77-1a er 6% for patienter med østrogenreceptorpositive primær tumorer og 12% for østrogenreceptornegative tumorer.

I DBCG 77-1c er de tilsvarende tal 14% og 28%. Nærmere analyse har vist at specielt patienter med østrogenreceptor negative primær tumorer mellem 50-59 år og med 4 eller flere positive aksillære lymfeknuder har en meget høj recidivrate indenfor det første års observationstid, nemlig 40-50%.

I DBCG 77-undersøgelserne er relationen mellem primær tumors receptorindhold og effekten af adjuverende medicinsk behandling endnu utilstrækkeligt belyst.

Endelig synes alderen muligvis at spille en rolle for prognosen, men der er dog modstridende oplysninger i litteraturen (6). I DBCG 77-1a er fundet en identisk prognose hos præ- og postmenopausale patienter, men indenfor hver af disse grupper er fundet en med stigende alder faldende recidivrate (3). Disse forhold er dog ligesom den prognostiske betydning af en lang række andre kliniske og histopatologiske faktorer (6) ikke endeligt afklaret.

#### Referencer:

1. Andersen, J., Blichert-Toft, M., Kjærgaard, J. et al.: Diagnostic biopsy in breast cancer. Prognostic significance of residual cancer tissue. In press.
2. Brinkley, D., Haybittle, J.L.: The curability of breast cancer. Lancet 2: 95, 1975.
3. DBCG, Informationsblad nr. 7, september 1981.
4. Duncan, W., Kerr, G.R.: The curability of breast cancer. Br.Med.J. 2:781, 1976.

5. Fisher, B., Slack, N., Katrych, D., Wolmark, N.: Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg.Gynecol.Obstet.* 140:528, 1975.
6. Henderson, I.C., Canellos, G.P.: Cancer of the breast. The past decade. *New.Engl.J.Med.* 302: 17, 1980.
7. Hänel, R.: Steroid receptor status, tumor and prognosis. In: *New Aspects for Breast Cancer*. Edt. Stoll, B.A. p. 107, 1982.
8. Haagensen, C.D.: Diseases of the breast. W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, p. 458, 1971.
9. Krutchik, A.N., Buzdar, A.U., Blumenschein, G.R., Lukeman, J.M.: Spontaneous regression of breast carcinoma. *Arch.Intern.Med.* 138: 1734, 1978.
10. Langlands, A.O., Pocock, S.J., Kerr, G.R., Gore, S.M.: Long-term survival of patients with breast cancer: A study of the curability of the disease. *Br.Med.J.* 2: 1247, 1979.
11. Lewison, E.F.: Spontaneous regression of breast cancer. In: *Breast Cancer. Progress in clinical and histological research.* vol. 12. Montague, A.C.W., Stonesifer, G.L., Lewison, E.F. (eds.) New York 1977, p. 47. Alan R. Liss, Inc. New York, N.Y.
12. Nemoto, T., Vana, J., Bedwani, R.N. et al.: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American college of surgeons. *Cancer* 45: 2917, 1980.
13. Rozenzweig, M., Heuson, J.C.: Breast cancer: Prognostic factors and clinical evaluation. In: *Cancer therapy: Prognostic factors and criteria of response*. Staquet, M.J. (ed.), Raven Press, p. 139, 1975.
14. Thorpe, S.M, Rose, C., Briand, P.: Steroidhormonreceptorer og cancer mammae. *Ugeskr.Læg.* 143: 194, 1981.
15. Wallgren, A.: Vårdprogram för bröstcancer. Stockholm-Gotland-regionen. Stockholm-Gotland Onkologiska Centrum, Augusti 1979.

### I,3 KIRURGISK BEHANDLING

#### Mastektomi

Gennem de sidste 100 år har den primære behandling af brystkræft været kirurgisk i form af mastektomi. I dag er fjernelse af brystet stadig basisbehandlingen. Nyere opgørelser viser, at 90-95% af nydiagnosticerede tilfælde af brystkræft er primært operable (27,37). Heraf udgør de kirurgisk mest velegnede stadier, I og II, langt størsteparten af tilfældene, 80-85%.

Mastektomi kan udføres på flere måder med vekslende radikalitet. Operationen foretrækkes i ca. 95% af de operable tilfælde, mens brystbevarende indgreb kun gennemføres i 3-6% af tilfældene (27,37). Tidligere anvendtes overvejende den radikale form for mastektomi, Halsted's operation, hvorimod de mere skånsomme former for mastektomi kun sjældent blev udført. I USA i perioden 1950-1959 blev ca. 75% af brystkræfttilfælde opereret radikalt a.m. Halsted, mens ca. 20% fik en mindre radikal form for mastektomi. I 1977 blev kun ca. 20% opereret a.m. Halsted, mens ca. 60% nu fik modificeret radikal mastektomi (27). I Sverige i 1977 var 84% af indgrebene en modificeret form for radikal mastektomi, mens Halsted's operation ikke blev omtalt (37).

Der iagttages således en tydelig tendens til at benytte mindre ekstensive og mutilerende indgreb. Årsagen til denne ændrede taktik har været, at ekstensiv radikal kirurgi ikke har vist større kurativ effekt end mindre radikal kirurgi eventuelt kombineret med strålebehandling (11,16,22). Nogle undersøgelser har dog vist en marginal gevinst i overlevelse efter radikal mastektomi (18,23,33), men der har ikke været tale om en gevinst af en størrelsesorden, som står i et rimeligt forhold til ulemperne ved den ekstensive form for kirurgi. Den skuffende effekt af den radikale form for lokal-regional terapi understøtter antagelsen af brystkræft som en systemsygdom fremfor en sygdom, som forbliver lokaliseret, indtil den regionære lymfeknudebarriere er gennembrudt i en given lovbunden orden (10, 12, 13).

I Danmark er radikal mastektomi forladt siden 1950'erne. Den foretrukne metode var herefter simpel mastektomi med efterfølgende lokal-regional stråleterapi, McWhirter metoden (21). Ændring af behandlingsstrategi blev støttet af de løbende resultater af en randomiseret undersøgelse, hvor resultatet af simpel mastektomi og postoperativ røntgenbestråling blev sammenlignet med resultatet af ekstensiv radikal mastektomi (22). Efter 15 år var overlevelsen i de to behandlingsgrupper henholdsvis 36% og 37%. Overlevelsen var også ens inden for stadium I og II. Recidivfrekvensen for klinisk stadium I cancer var ikke signifikant forskellig i de to behandlingsgrupper efter 10 år. Lokalt-regionalt recidiv forekom hos 18% i begge grupper og fjernmetastaser hos henholdsvis 37% og 33%. Derimod var klinisk stadium II cancer og operable klinisk stadium III cancer belastet med højere recidivfrekvens efter udvidet radikal mastektomi. McWhirther gruppen viste



lokal-regional recidivfrekvens i 31% af tilfældene mod 45% efter radikal operation. Fjernmetastaser sås i henholdsvis 67% og 72% af tilfældene. Postoperativ morbiditet talte også til fordel for mindre ekstensiv kirurgi. Varig omfangsforøgelse på mindst 2 cm af armen blev påvist i 4% af tilfældene i McWhirter gruppen mod 12% i radikal mastektomi gruppen hos patienter uden tegn på recidiv.

Efter 1977 behandles ca. 90% af alle primære operable brystcancere i Danmark ensartet efter DBCG's landsdækkende protokol. Det operative indgreb er udvidet i forhold til McWhirter princippet, idet der udføres total mastektomi ledsaget af partiel aksildissektion.

Inden for de sidste få år er opmærksomheden i stigende grad rettet mod psyko-sociale og eksistentielle problemer efter mastektomi (5,7,24). Spørgsmålet er nu, om mastektomi stadig skal forblive den eneste form for primær lokalbehandling ved cancer mammae. De hidtidige erfaringer med tumorektomi suppleret med stråleterapi kunne tale imod denne opfattelse (1,4,6,7,9,17,26,28,29,31,36,38). Spørgsmålet kan dog endnu ikke besvares med sikkerhed. Problemet er, om brystbevarende behandling kan sikre en ligeså effektiv kontrol af sygdommen som mastektomi og samtidig tilgodese et optimalt kosmetisk og funktionelt resultat. Endelig er indikationsområdet for tumorektomi helt uafklaret.

#### Tumorektomi

Tumorektomi er ikke et entydigt udtryk, idet der kan være tale om fjernelse af kun selve tumoren eller fjernelse af et større eller mindre segmentært afsnit af brystet med indhold af tumor. I nogle undersøgelser har der således været anvendt store resektioner i form af kvadrantektomi (36), mens der i andre har været udført "vid tylektomi" med ca. 3 cm frie randzoner (3). I atter andre serier blev anvendt ekscisionel eller kun incisionel biopsi (4,17). Det er derfor nødvendigt klart at definere operationsmetoden, når der udføres tumorektomi som brystbevarende metode ved cancer mammae.

#### Overlevelse

Der foreligger i dag tre randomiserede undersøgelser, som vurderer effekten af lokal ekscision + røntgenbestråling mod residuale brystvæv versus radikal mastektomi med eller uden røntgenbestråling (3,20,36). I alle tre undersøgelser blev der benyttet uacceptable store resektioner, hhv. kvadrantresektion (36) og "vid tylektomi" (3,20). Desuden var røntgenbestrålingen insuffICIENT i de to engelske undersøgelser (3,20).

I den ældste undersøgelse af Atkins et al. (3) påvistes ingen signifikant forskel i overlevelse efter 10 år mellem de to behandlingsgrupper for klinisk stadium I cancere (108 vs. 112 patienter). Derimod fandtes en signifikant overdødelighed for klinisk stadium II cancere behandlet med tumorektomi og strålebehandling (80 vs. 70 patienter).

Den anden randomiserede undersøgelse blev også udført af Atkins' gruppe (20), men omfattede kun klinisk stadium I cancere. Også i denne serie blev der anvendt lavdosis røntgenbestråling mod residuale brystvæv. Der indgik ialt 253 patienter, som blev randomiseret til enten tumorektomi + røntgen eller radikal mastektomi + røntgen. Modsat Atkins et al. (3) fandt Hayward (20) raten af såvel lokalt recidiv, fjernrecidiv og dødelighed signifikant højere i resektionsgruppen efter 8 års observation.

Den tredje randomiserede undersøgelse udgik fra Milanogruppen (36) og omfattede 701 patienter med klinisk stadium I cancer ( $T_1N_0M_0$ ). Den samlede observationstid var 7 år. Patienterne blev randomiseret til enten kvadrantresektion og aksildissektion + højvoltagebestråling mod residuale brystvæv eller radikal mastektomi. Lymfeknudepositive patienter i begge grupper fik adjuverende flerstofskemoterapi (CMF). Hverken recidivrate eller dødelighed afveg signifikant i de to behandlingsgrupper, men en median observationstid på kun 3-4 år tillader næppe nogen sikker konklusion endnu.

De øvrige arbejder vedrørende effekten af brystbevarende behandling er derimod ikke-randomiserede undersøgelser, og omfatter selekterede patienter med  $T_1$  og  $T_2$  tumorer og klinisk  $N_0$  lymfeknudestatus (6,17,26,28,29,31,38). 10-års overlevelsen varierede fra 60-80% og modsvarede rimeligt 10 års overlevelsen efter radikal mastektomi af lignende patientserier, 59-82% (9,19,22,34,35).

#### Lokal recidivfrekvens

Det er veldokumenteret, at cancer mammae udviser multicentricitet (2,14,30,32), oftest som mikroskopiske foci fundet ved histologisk undersøgelse af mastektomipreparater. Postoperativ røntgenbestråling anbefales derfor ved tumorektomi for at nedsætte den lokale recidivrate. Lavdosisrøntgen har vist sig utilstrækkelig som adjuverende terapi (3,31), mens resultatet efter højvoltagebehandling gav mere tilfredsstillende lave rater (17,36). Undladelse af røntgenbestråling efter tumorektomi har været forsøgt i små serier, men med et meget uheldigt forløb (15,25). Der henvises iøvrigt til afsnittet om strålebehandling (afsnit I,4).

#### Kosmetisk og funktionelt resultat

Der er ikke generel overensstemmelse med hensyn til snitføring ved tumorektomi. Nogle forfattere anbefaler radiære incisioner i nedre kvadranter og koncentrerede incisioner i øvre kvadranter. I DBCG regie anbefales radiære incisioner i alle kvadranter uden underminering af hudrande for at undgå deformerende skrumpningseffekt og randnekroser efter røntgenbestråling. Retrogradt lymfødeme af brystet synes også at optræde sjældnere efter radiære incisioner end efter buedeformede, men erfaringerne er få og ikke omtalt detaljeret i litteraturen.

Kosmetiske problemer kan opstå alene som resultat af fejlagtig kirurgi ved fjernelse af for store vævsstykker i forbindelse med tumorektomi.

Skæmmende operationer er set hos en høj procentdel, 30-50% (26,31,36). Årsagen kan så vidt det er muligt at bedømme i overvejende grad henføres til for store resektioner. I DBCG regie tilrådes beskedne segmentære resektioner med højst 1 cm fri vævsbrømme til siderne for at undgå kosmetisk uheldige resultater. Ved bedømmelse af egnethed til tumorektomi må tumors størrelse i forhold til brystets størrelse være afgørende. Kun ved store mammae er det tilladeligt at fjerne op til 1/3 af brystet. Reduktionsplastik af modsidige mamma kan da komme på tale. Vedrørende gradinddeling af det kosmetiske resultat henvises til Harris' 4-punkt skala (17): 1 (excellent), det behandlede bryst er næsten identisk med det ubehandlede. 2 (good), det behandlede bryst er let deformeret i forhold til det ubehandlede. 3 (fair), det behandlede bryst er moderat deformeret i forhold til det ubehandlede. 4 (poor), det behandlede bryst er svært deformeret i forhold til det ubehandlede.

Funktionelt byder tumorektomi ikke på de større problemer. Hos få procent er der beskrevet nedsat skulderfunktion, skuldersmerter og lymfødem af armen. Formentlig skyldes generne den givne røntgenbestråling mod aksilregionen (3,31).

#### Afsluttende bemærkninger

Brystbevarende kirurgi ved cancer mammae kan være en brugbar metode. Endnu benyttes indgrebet ikke rutinemæssigt, idet der forekommer en række uløste problemer: 1) Indikationsområdet er ikke fastlagt. Foreløbigt er metoden kun anvendt ved små cancere op til 2 cm i diameter med perifer beliggenhed i brystet. 2) Er det nødvendigt at medtage en større makroskopisk normal vævsbrømme, eller er ekscision af selve kræftknuden tilstrækkelig? 3) Hvor tæt på papilområdet må tumor ligge, uden at papillen skal medinddrages i resektionen. 4) Hvorledes tilpasses adjuverende systemisk terapi tidsmæssigt og dosismæssigt til den høje stråledosis, som idag anses for obligatorisk. 5) Endelig er spørgsmålet om livskvaliteten endnu helt ubesvaret.

#### Referencer

1. Alpert, S., Ghossein, N.A., Stacey, P. et al.: Primary management of operable breast cancer by minimal surgery and radiotherapy. *Cancer* 42: 2054, 1978.
2. Andersen, J., Pallesen, R.M.: Spread to the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Ann.Surg.* 189: 367, 1979.
3. Atkins, H., Hayward, J.L., Klugman, D.J., Wayte, A.B.: Treatment of early breast cancer: A report after ten years of clinical trial. *Brit.Med.J.* 2: 423, 1972.
4. Bataini, J.P., Picco, C., Martin, M., Calle, R.: Relation between time-dose and local control of operable breast cancer treated by tumorectomy and radiotherapy or by radical radiotherapy alone. *Cancer* 42: 2059, 1978.

5. Blichert-Toft, M., Beckmann, J.: Åben information. En begrænsende faktor i klinisk forskning. Ugeskr.Læg. 143: 1199, 1981.
6. Calle, R., Pilleron, J.P., Schlienger, P., Vilcoq, J.R.: Conservative management of operable breast cancer. Cancer 42: 2045, 1978.
7. Christensen, K., Blichert-Toft, M., Giersing, U. et al.: Postmastektomi-problemer hos unge kvinder opereret for brystkræft. Ugeskr.Læg. 143: 1641, 1981.
8. Clyne, C.A.C., Younghusband, J.D.: Radical mastectomy: a 27-year survey. Brit.J.Surg. 65: 21, 1978.
9. Cope, O., Wang, C-A., Chu, A. et al.: Limited surgical excision as the basis of a comprehensive therapy for cancer of the breast. Amer.J.Surg. 131: 400, 1976.
10. Fisher, B., Fisher, E.R.: The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. Surg.Gynecol.Obstet. 122: 791, 1966.
11. Fisher, B., Redmond, C., Fisher, E.R.: Clinical trials and the surgical treatment of breast cancer. Surg.Clin.North Am. 58: 723, 1978.
12. Fisher, B.: Breast cancer management. Alternatives to radical mastectomy. N. Engl. J. Med. 301: 326, 1979.
13. Fracchia, A.A., Rosen, P.P., Ashikari, R.: Primary carcinoma of the breast without axillary lymph node metastases. Surg.Gynecol.Obstet. 151: 375, 1980.
14. Gallager, H.S., Martin, J.E.: The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ sectioning. Cancer 23: 855, 1969.
15. Greenings, W.P., Montgomery, A.C.V., Gowing, N.F.C.: Report on pilot study of treatment of breast cancer by quadrant excision with axillary dissection and no other therapy. J.R. Soc.Med. 71: 261, 1978.
16. Hamilton, T., Langland, A.O., Prescott, R.J.: The treatment of operable cancer of the breast: a clinical trial in the south-east region of Scotland. Br.J.Surg. 61: 758, 1974.

17. Harris, J.R., Levene, M.B., Hellman, S.: Results of treating stage I and II carcinoma of the breast with primary radiation therapy. *Cancer Treat.Rep.* 62: 985, 1978.
18. Haagensen, C.D.: The choice of treatment for operable carcinoma of the breast. *Surgery* 76: 685, 1974.
19. Haagensen, C.D.: Treatment of curable carcinoma of the breast. *Int.J. Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2: 975, 1977.
20. Hayward, J.: The surgeons role in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. and Treatment* 1: 27, 1981.
21. Kaae, S., Johansen, H.: Breast Cancer. A comparison of results of simple mastectomy with postoperative roentgen irradiation by the McWhirter method and those of extended radical mastectomy. *Acta Radiol.suppl.* 188: 155, 1959.
22. Kaae, S., Johansen, H.: Does simple mastectomy followed by irradiation offer survival comparable to radical procedures? *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 2: 1163, 1977.
23. Langland, A.O., Prescott, R.J., Hamilton, T.: A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br.J.Surg.* 67: 170, 1980.
24. Maguire, G.P., Lee, E.G., Bevington, D.J. et al.: Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *Brit.Med.J.* 1: 963, 1978.
25. Montgomery, A.C.V., Greenings, W.P., Levene, A.L.: Clinical study of recurrence rate and survival time of patients with carcinoma of the breast treated by biopsy excision without any other treatment. *J.R.Soc.Med.* 71: 339, 1978.
26. Mustakallio, S.: Conservative treatment of breast carcinoma. Review of 25 years follow up. *Clin.Radiol.* 23: 110, 1972.
27. Nemoto, T., Vana, J., Bedwani, R.N. et al.: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American college of surgeons. *Cancer* 45: 2917, 1980.
28. Peters, M.V.: Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 2: 1151, 1977.

29. Prosnitz, L.R., Goldenberg, I.S., Packard, R.A. et al.: Radiation therapy as initial treatment for early stage cancer of the breast without mastectomy. *Cancer* 39: 917, 1977.
30. Qualheim, R.E., Gall, E.A.: Breast cancer with multiple sites of origin. *Cancer* 10: 460, 1957.
31. Rissanen, P.M.: A comparison of conservative and radical surgery combined with radiotherapy in the treatment of stage I carcinoma of the breast. *Brit.J.Radiol.* 42: 423, 1969.
32. Rosen, P.P., Senie, R., Schottenfeld, D., Ashikari, R.: Noninvasive breast carcinoma. Frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann. Surg.* 189: 377, 1979.
33. Urban, J.A.: Changing patterns of breast cancer. *Cancer* 37: 111, 1976.
34. Urban, J.A.: Management of operable breast cancer. *Cancer* 42: 2066, 1978.
35. Valaquassa, P., Bonadonna, G., Veronesi, U.: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 41: 1170, 1978.
36. Veronesi, U., Banfi, A., Clemente, C. et al.: Conservative treatment of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 305: 6, 1981.
37. Wallgren, A.: Vårdprogram för bröstcancer. Stockholm-Gotland-regionen. Stockholm-Gotland Onkologiska Centrum, Augusti 1979.
38. Wise, L., Mason, A.Y., Ackerman, L.V.: Local excision and irradiation: An alternative method for the treatment of early mammary cancer. *Ann.Surg.* 174: 392, 1974.

## I,4 STRÅLEBEHANDLING

Klinisk-radiobiologiske overvejelser

Rationel anvendelse af stråleterapi ved behandling af cancer mammae forudsætter en sufficient dosis givet til relevante områder under hensyntagen til det medbestrålede normale vævs tolerance. Disse forhold er i et vist omfang influeret af det kirurgiske indgrebs størrelse, samt af hvorvidt adjuverende kemoterapi skal gives i tilslutning til strålebehandling.

Dosis og fraktionering

Adenocarcinom i mamma er en forholdsvis strålefølsom tumor. På baggrund af større kliniske materialer er der etableret dosisresponskurver (15,52)(Fig. 1), som viser, at der er en relation mellem given dosis og sandsynligheden for kontrol, som afhænger af tumors størrelse.

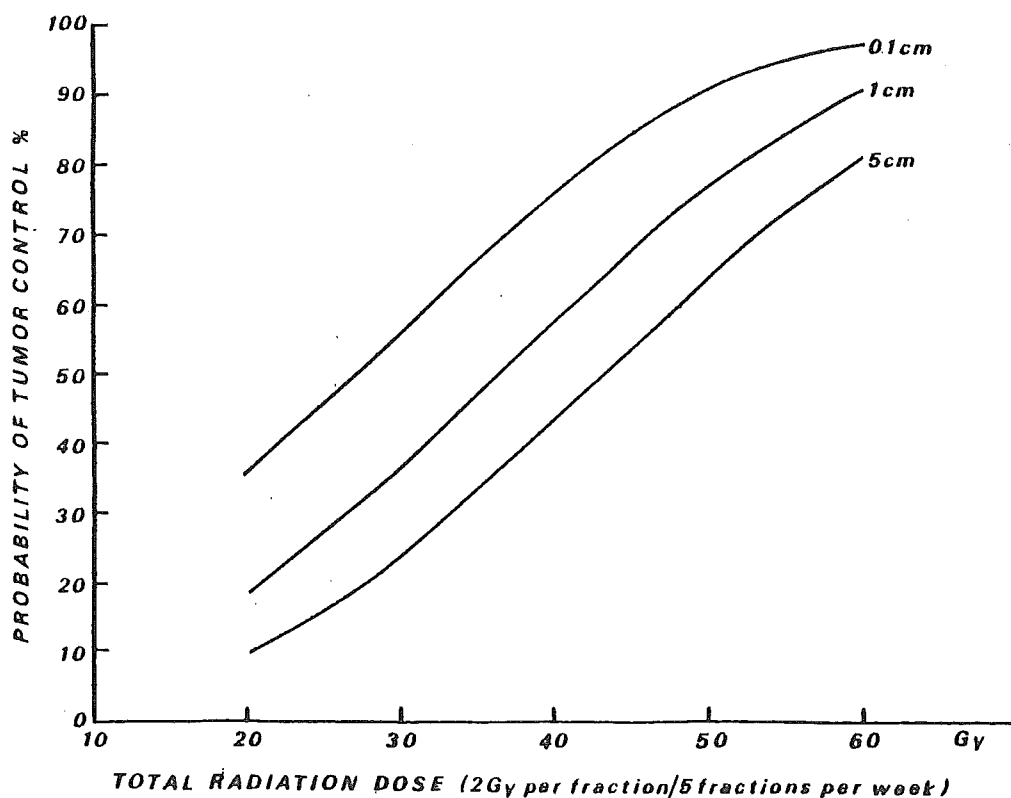


Fig. 1: Dosis-respons relation for kontrol af mammacancer som en funktion af tumors størrelse (fra reference 52).

De angivne kurver er baseret på daglig fraktionering med 2 Gy, men indenfor rimelige fraktionsstørrelser synes forskellige omregningsmodeller (Cohen, Ellis, Kirk) at være sufficente, selv om to af disse modeller er baseret på normalvævs-tolerance.

Størrelsen og antallet af fraktioner er først og fremmest betinget af det normale vævs tolerance. Den relativt store mængde hud, bindevæv og muskler, der medbestråles, er stærkt påvirkelig af fraktionsmønsteret, og et godt kosmetisk resultat efter tumoricide doser forudsætter, at de enkelte fraktioner ikke væsentligt overstiger 2,5 Gy i indstrålt dosis, ikke mindst ved bestråling af residualt brystvæv efter tumorektomi. En større dosis pr. fraktion medfører, at relationen mellem tidlige og sene strålekomplikationer ændres, således at man for en given strålebehandling får relativt flere senkomplikationer (23,26,43,49,54,58).

#### Targetområde

Targetområdet for strålebehandling ved cancer mammae afhænger dels af tumors primære udbredning, dels af størrelsen af det operative indgreb. Principielt består området af cicatrice og eventuelt resterende mamma, aksil, supra-infraklavikulærregion samt samsidige parasternale lymfeknuder (17). Hos patienter uden metastasering til aksillens lymfeknuder kan man normalt se bort fra dette område, ligesom en effektiv aksildissektion hos aksilpositive patienter overflødiggør strålebehandling til aksillen. Med den gældende operationsteknik i DBCG kan man hos patienter, der bliver behandlet med mastektomi, betragte samtlige ovenstående områder som potentielt target for den postoperative strålebehandling, hvis der er påvist tumorvæv i aksillen. Såfremt alt makroskopisk tumorvæv er fjernet, baseres doseringen på kontrol af en forventet mikroskopisk tumorrest, dvs. ca. 50 Gy i 25 daglige fraktioner.

Targetområdet og stråledosis efter tumorektomi er ved tilstedeværelsen af positive lymfeknuder i aksillen som efter mastektomi, idet man dog ved bestråling af det residuale brystvæv må forvente en større sandsynlighed for efterladt tumorvæv svarende til "tumorbed"-området, dvs. cicatricen og det underliggende væv. Dette område bør bestråles med en ekstra boost på 10-25 Gy i daglige fraktioner á 2 Gy afhængig af det kirurgiske indgrebs radikalitet (20,22). Denne boost kan eventuelt gives med en ækvivalent behandling i form af implantation (39). Hos patienter uden påvist tumorvæv i aksillen, kan bestrålingen efter tumorektomi begrænses til det residuale brystvæv.

#### Interaktion mellem strålebehandling og kemoterapi

De fleste kemoterapeutika modificerer virkningen af stråleterapi, især med hensyn til forværring af normalvævsskader (35,42,44). Denne interaktion afhænger af de enkelte stoffer samt den tidsmæssige relation til strålebehandling. Således er effekten maksimal, hvis behandlingerne gives simultant. Derimod er der klinisk ingen eller relativ lille interaktion, hvis behandlingerne gives med et rimelig stort tidsinterval imellem kemoterapi og strålebehandling (sekventiel). Fra et praktisk klinisk synspunkt skønnes et interval på omkring 2 uger mellem de to modaliteter at være sufficient i den aktuelle situation, hvor de anvendte stoffer er cyklofosamid, metotrexat og 5-fluorouracil. Af disse er især



5-fluorouracil og metotrexat kendte for interaktion med stråling, primært ved at nedsætte evnen til at reparere den subletale stråleskade i normale væv. Det kliniske kendskab til disse fænomener er hovedsagelig baseret på akutte stråleskader (19,37), men de sene komplikationer synes også at være forværret (36), og man kan forvente, at de vil blive relativt mere forøget ved den kombinerede behandling, især hvis effekten af interaktionen primært har været en reduceret reparation af subletal stråleskade, idet virkningen biologisk så vil modsvare en ren strålebehandling givet med større dosis per fraktion. I eksperimentelle undersøgelser af solide tumorer i forsøgsdyr synes interaktionsfænomenerne at være betydeligt mere udtalte i normale væv end i tumorer behandlet med tilsvarende regimer, og man må således antage, at en samtidig behandling med stråling og kemoterapi vil medføre en formindsket terapeutisk ratio, hvorfor stråleterapi og cytotoxisk behandling bør gives sekventielt.

### Værdien af stråleterapi ved behandling af cancer mammae

#### A. Strålebehandling ved mastektomi

Strålebehandlingens betydning ved cancer mammae har været undersøgt i en række overvejende ældre randomiserede undersøgelser. Disse kan i princippet opdeles i 2 hovedgrupper afhængig af det kirurgiske indgrebs størrelse. I den første gruppe har man søgt at belyse betydningen af adjuverende stråleterapi til patienter behandlet med radikal mastektomi med dertil hørende fuld aksiludrømning (5,10,14,24,25,28,40,41,57). Resultaterne har generelt vist, at stråleterapi nedsætter hyppigheden af lokale og regionale recidiver, men i de ældre undersøgelser (10,14,24,40,41) uden nogen tilsvarende forbedret overlevelse. Derimod har 2 nyere randomiserede undersøgelser (25,57), hvor der har været givet højere stråledosis til et mere fuldstændigt targetvolumen, vist en tendens til at forbedre overlevelsen i visse subgrupper (se senere).

Den anden hovedgruppe omfatter undersøgelser, hvor strålebehandling er givet i forbindelse med mindre kirurgiske indgreb (normalt total mastektomi)(5,7,12,18,27,28,30,33). Heller ikke her har den adjuverende stråleterapi medført nogen signifikant forskel i overlevelse, men undersøgelserne har vist, at et mindre mutilerende kirurgisk indgreb med efterfølgende strålebehandling med hensyn til lokalt recidiv er lige så godt som ekstensiv radikal mastektomi.

For de ældre undersøgelser gælder som helhed, at der er anvendt orthovoltbehandling med et dosisniveau og til et targetområde, der med vor nuværende viden må skønnes insuffICIENT, hvorfor man generelt må betragte den givne strålebehandling som biologisk og teknisk utilfredsstillende (4,11,16,32,53). Det synes ikke relevant at lade resultaterne af de ældre undersøgelser være enerådende i en diskussion af strålebehandlingens betydning ved cancer mammae. Nye momenter i diskussionen er her bragt frem gennem to nyere skandinaviske undersøgelser, der anvendte behandling med højvoltage teknik i tilstrækkelige doser og til de targetområder, som vi med vort nuværende kendskab til cancer mammae's biologi vil skønne

er væsentlige at medbestråle. Således fandt Høst og Brennhovd (25) en 5 års overlevelse på 86% hos patienter der efter radikal mastektomi fik adjuverende højvoltagebestråling i forhold til en overlevelse på 70% hos patienter, der kun blev kirurgisk behandlet ( $p < 0,05$ ) og på 72% hos patienter, der efter kirurgi fik adjuverende lavvoltagebestråling i mindre doser. En foreløbig 10 års analyse har vist en fortsat 10% højere recidivfri overlevelse i den højvoltagebehandlede gruppe ( $p = 0,068$ , Høst, personlig meddelelse). Denne forbedrede overlevelse blev især observeret hos patienter, hvis primærtumor var mediant beliggende (Tabel 1), selvom der også for den samlede gruppe var en tilsyneladende tendens til en bedre overlevelse. Wallgren et al. undersøgte i et randomiseret studie omfattende 960 patienter værdien af strålebehandling i forbindelse med radikal mastektomi (50,57). Også her observerede man, at adjuvant strålebehandling tilsyneladende forbedrede overlevelsen, idet man efter 5 års observation havde dødsrater på 0,65 ( $p < 0,05$ ) og 0,84 for patienter behandlet med henholdsvis præ- og postoperativ strålebehandling sammenholdt med en dødsrate på 1,00 hos patienter, der kun fik radikal mastektomi. Også i denne undersøgelse var det især patienter med mediale og centrale tumorer, som fik forbedret overlevelsen. I den oprindelige opgørelse (57) var der kun en statistisk signifikant forbedret overlevelse hos de præoperativt bestrålede patienter, men en senere analyse (50) påviste, at effekten ikke er afhængig af sekvensen mellem kirurgi og stråleterapi, men at den kan tilskrives en sufficient stråledosis til de samsidige parasternale lymfeknuder. En sådan dosis havde alle præoperativt bestrålede patienter fået, hvorimod de parasternale lymfeknuder kun var medinddraget i strålefeltet hos ca. halvdelen af de patienter, der fik postoperativ behandling. Hos denne halvdel fandtes imidlertid samme forbedrede overlevelse (dog ikke signifikant) som hos de præoperativt bestrålede, hvorimod patienter, hvis parasternale lymfeknuder ikke var medbestrålede, havde samme overlevelse som den rent kirurgisk behandlede gruppe. De to skandinaviske undersøgelser tyder på, at en sufficient strålebehandling, der også medinddrager de parasternale lymfeknuder, kan forbedre prognosen væsentligt hos patienter med mediale og centrale tumorer, især hvis de også har positive lymfeknuder i aksillen. Samme resultater fandtes i 3 nyere men ikke randomiserede materialer (8,34,53)(Tabel 1). En yderligere afklaring af denne problematik må anses for påkrævet i en prospektiv randomiseret undersøgelse med et tilstrækkeligt patientantal, også i de relevante subgrupper. Det må også anses for relevant at undersøge, om det er nødvendigt at give strålebehandling for at reducere fremkomsten af lokale og regionale recidiver hos en patientgruppe, der efter et uradikalt kirurgisk indgreb, kun behandles med adjuverende kemoterapi. Der er fortsat uklarhed omkring dette spørgsmål, og foreløbige erfaringer tyder ikke på, at adjuverende CMF-behandling signifikant er i stand til at nedbringe fremkomsten af lokale og regionale recidiver (9,34,46).

Tabel 1. Betydning af parasternal lymfeknudebestråling for overlevelsen hos patienter med mediale og centrale tumorer.

Ref.	Radikal mastektomi		Radikal mastektomi + strålebehandling			Bemærkninger
	antal ptt.	5 års overlevelse	antal ptt.	5 års overlevelse	doser til parasternale lymfeknuder	
Høst & Brennhovd (25)	55	62%	40	80%	50 Gy/20 fr./4 uger	St. II, randomiseret
Wallgren et al. (50,57)	70	58%	130 <sup>a</sup>	76%	45 Gy/25 fr./5 uger	St. I + II randomiseret. $p < 0,05$ . <sup>a</sup> Præ- eller postoperativ bestråling incl. 44 ptt. med insufficiant parasternal bestråling.
Tubiana & Sarrazin (53)	37	26%	35	62%	45-50 Gy/4 uger	St. II. $p < 0,05$ . Match pair.
Chahbazian et al. (8)	69	58%	59	76%	50 Gy/30 fr./5 uger	Klinisk st. I. $p < 0,05$ , retrospektiv analyse.
Montague & Fletcher (34)	265 <sup>b</sup> 36 <sup>b</sup>	76%(St.I) 48%(St.II)	134 234	87% 67%	50 Gy/20 fr./4 uger	$p < 0,05$ (st. II). (10 års forskel i st. også sign. 58% vs. 76% ( $p < 0,0005$ )). <sup>b</sup> Laterale tumorer. Alle medialt strålebehandlet. Retrospektiv analyse.

## B. Strålebehandling ved tumorektomi

Med brystbevarende kirurgi suppleret med stråleterapi som lokalbehandling af mindre tumorer kan man med sufficente stråledoser opnå både lokal kontrol og overlevelse af tilsyneladende samme størrelsesorden som efter mere radikale, kirurgiske indgreb i selekterede materialer (39,48) (Tabel 2).

I sammenlignende undersøgelser har man tilsvarende opnået de samme resultater med tumorektomi og strålebehandling som med radikal mastektomi. De indtil nu 2 eneste publicerede randomiserede undersøgelser må imidlertid begge betragtes som utilfredsstillende ud fra en vurdering af de kriterier, man i dag lægger til grund for denne behandling. I den ene (2) fandt man efter 5 år ingen signifikant forskel i overlevelsen hos patienter i klinisk stadium I, hvorimod der hos patienter i klinisk stadium II var en signifikant bedre 5 års overlevelse efter radikal mastektomi. Dette resultat kunne forventes med vor nuværende viden, idet patienter med klinisk positive lymfeknuder i aksillen blev behandlet med en aksildosis på mellem 27-29 Gy, dvs. en dosis der kun kan forventes at give tumorkontrol hos ca. 30% (38,52). En sådan behandling er dårligere end en radikal mastektomi med fuldstændig udrømning af alle aksillymfeknuder og illustrerer således betydningen af en sufficient lokal og regional behandling for overlevelsen. Med højvoltage er det nu muligt at give en tilstrækkelig dosis og derved opnå en lige så god lokal og regional tumorkontrol som ved det ekstensive kirurgiske indgreb (Tabel 2). Den anden randomiserede

undersøgelse (55) har anvendt højvoltagebehandling med et dosisniveau, der skønnes tilstrækkeligt, og her er både overlevelse og lokalrecidiv frekvens ens i de 2 behandlingsgrupper (Tabel 3) (55).

Tabel 2. Nyere resultater af tidlig cancer mammae behandlet med tumorektomi og stråleterapi.

Ref.	klin. stadium	Ant. ptt.	5 års overlevelse	Lokal-regional recidiv	Stråledosis hele mamma	Stråledosis "boost" til tumorområde
Bedwinek et al.	I	102	83%	2%	45-50 Gy/5 uger	0 - 30 Gy (ekstern el. implant.)
	II	132	68%	12%		
Calle et al.	I + II	120	85%	13%	50 Gy/5 uger	15 Gy
Chu et al.	I	30	83%	3%	50-70 Gy/5-7 uger	
	II	55	76%	14%		
Hellman et al.	I	62	88%	5%	45-50 Gy/5 uger	20-25 Gy (implant.)
	II	122	72%	7%		
Montaque et al.	I + II	162	92%	4%	45-60 Gy/5-6 uger	
Peters	I + II	203	85%	8%	45 Gy/5 uger	
Pierquin et al.	I + II	134	87%	7%	50 Gy/5 uger	25 Gy (implant.)
Sarrazin et al.	I	228	86% <sup>a</sup>	3%	45 Gy/5 uger	15 Gy
Spitalier et al.	I	118	90%	7%	60 Gy/6 uger	20 Gy (implant.)
	II	42	79%			
Veronesi et al.	I	303	90%	1%	50 Gy/5 uger	10 Gy

<sup>a</sup> 6 års overlevelse.

Fra reference 39.

Tabel 3. Undersøgelse af radikal mastektomi sammenlignet med tumorektomi og strålebehandling.

Ref.	Klinisk stadium	Radikal mastektomi ant. ptt.	5 års overlevelse	Tumorektomi + bestråling ant. ptt.	5 års overlevelse	Bemærkninger
Atkins et al.	I	108	80%	112	80%	Randomiseret
	II	80	72%	70	58%	
Wise et al.	I	93	80%	49	95%	Sammenligning af patienter behandlet på samme tid.
	II	114	71%	47	71%	
Peters	I + II	609	80%	203	85%	Match pair (3:1)
Pierquin et al.	I + II	259	87%	134	86%	Sammenligning af patienter behandlet på samme tid.
Veronesi et al.	I	299	90%	303	90%	Randomiseret

Fra reference 39.

Det kirurgiske indgreb er imidlertid for omfattende og kosmetisk utilfredsstillende (kvadrantresektion). Der pågår i øjeblikket flere andre randomiserede undersøgelser, hvor man tilsyneladende har afbalanceret såvel kirurgisk indgreb som stråleterapi på tilfredsstillende måde. De foreløbige resultater af disse har ikke vist nogen forskel mellem de 2 behandlingsformer (13,47).

Behandlingsteknisk frembyder denne specielle terapiform en række specifikke problemer. Den første forudsætning er et kirurgisk indgreb, der i sig selv ikke er kosmetisk skæmmende, hvad der kan være svært ved papilnære tumorer og hos patienter med små mammae, hvor fjernelse af selv en relativ lille tumor kan medføre en vis deformitet (3,6,11,21). Med hensyn til eventuel efterladt resttumor kan opnås lokal kontrol, hvis man applicerer en ekstra stor boost til selve tumorområdet.

Fraktionerings- og dosisproblematikken er væsentlig ved tumorektomi, idet selve mammavævet er følsomt overfor ændringer i fraktionsstørrelse. Behandlingen bør gives med daglige fraktioner, som ikke overstiger 2 Gy, og hos patienter, der viser tendens til kraftig reaktion eller som har store mammae, kan man med fordel nedsætte den daglige dosis til 1,8 Gy. Patienter med store mammae har generelt en dårligere kosmetisk prognose på grund af tendens til fibrose i fedtvæv (6,11,21).

Med den foreskrevne strålebehandling i DBCG forventes, at mindre end 10% får lokalt recidiv i mammae. Dette vil hos de fleste blive påvist indenfor 2-3 år efter primær behandling (11,56). Det er væsentligt at bemærke, at et lokalt recidiv i mamma ikke synes at påvirke prognosen med hensyn til overlevelse, hvis recidivet behandles med sekundær mastektomi (1,11,29).

Det kan således udfra en samlet vurdering af den foreliggende litteratur konkluderes, at balancen mellem kirurgi og stråleterapi i forbindelse med den lokale og regionale kontrol ikke synes at påvirke overlevelsen, hvis "summen" af de to behandlinger er sufficent. Kosmetisk kan kombinationen af tumorektomi og strålebehandling blive særdeles tilfredsstillende, hvis man tager hensyn til fraktioneringsproblematikken og undgår overlappning af felter, idet man ofte her finder forøget fibrose (3,6,11,21,51). Iøvrigt henvises til det tekniske afsnit samt specifik litteratur (3,11,31,45,51).

#### Referencer

1. Amalric, R., Santamaria, F., Robert, F. et al.: Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: A 20 year experience at the Marseilles Cancer Institute. Cancer 49: 30, 1982.

2. Atkins, H., Heyward, J.L., Klugman, Wayte, A.B.: Treatment of early breast cancer: A report after ten years of clinical trial. *Brit. Med. J.* 2: 423, 1972.
3. Bedwinek, J.: Treatment of stage I and II adenocarcinoma of the breast by tumor excision and irradiation. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 7: 1553, 1981.
4. Brady, L.W., Fletcher, G.H., Levitt, S.H.: Cancer of the breast. *Cancer* 39: 2868, 1977.
5. Brinkley, D., Haybittle, J.L.: Treatment of stage-II carcinoma of the female breast. *Lancet* 2: 1086, 1971.
6. Calle, R., Pilleron, J.P., Schlienger, P., Vilcoq, J.R.: Conservative management of operable breast cancer. *Cancer* 42: 2045, 1978.
7. Cancer Research Campaign Working Party. Cancer Research Campaign (King's/ Cambridge) trial for early breast cancer. A detailed update at the tenth year. *Lancet* ii: 55, 1980.
8. Chahbazian, C.M., Regato, J.A. del, Wilson, J.F.: Postoperative radiation therapy for "early" carcinoma of the breast. *Cancer* 42: 1126, 1978.
9. Cooper, R., Muss, H., Ferree, C. et al.: Follow-up evaluation of a randomized adjuvant study of chemotherapy (CT) with and without irradiation therapy (RT) for stage II breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1: 176, 1981.
10. Easson, E.C.: Post-operative radiotherapy in breast cancer. In: Forrest, A.P.M., Kunkler, P.B. (eds.) *Prognostic factors in breast cancer*. E.S. Livingstone Ltd., Edinburg, London 1968.
11. *Encyclopedia of Medical Radiology*, part 2, Tumours of the mammary. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982.
12. Fisher, B., Montague, E., Redmond, C. et al.: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39: 2827, 1977.
13. Fisher, B., Redmond, C., Fisher, E.R.: The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology. An overview of findings. *Cancer* 46: 1009, 1980.

14. Fisher, B., Slack, N.H., Cavanaugh et al.:  
Post-operative radiotherapy in the treatment of breastcancer: Results of the National surgical adjuvant breast project clinical trial.  
Ann.Surg. 172: 711, 1970.
15. Fletcher, G.H.: In: Friedman, K. (ed.) Biological and clinical basis of radiosensitivity. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1974.
16. Fletcher, G.H.: Reflections on breast cancer. Int.J. Radiation Oncology Biol.Phys. 1: 769, 1976.
17. Fletcher, G.H., Montague, E.D.: Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supraclavicular nodes improve survival rates? Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 4: 481, 1978.
18. Forrest, A.P.M., Roberts, M.M., Cant, E.L.M. et al.:  
Simple mastectomy and pectoral node biopsy: The Cardiff-St.Mary's Trial.  
World J. Surg. 1: 32 , 1977.
19. Hahn, P., Hallberg, O., Vikterlöf, K-J.: Acute skin reactions in post-operative breast cancer patients receiving radiotherapy plus adjuvant chemotherapy. Am.J.Roentgenol. 130: 137, 1978.
20. Harris, J.R., Levene, M.B., Hellman, S.: Role of radiation therapy in the primary treatment of carcinoma of the breast. Sem.Oncol. 5: 403, 1978.
21. Harris, R., Levene, M.B., Svensson, G., Hellman, S.: Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 5: 257, 1979.
22. Hellman, S., Harris, J.R., Levene, M.B.: Radiation therapy of early carcinoma of the breast without mastectomy. Cancer 46: 988, 1980.
23. Hopewell, J.W., Foster, J.L., Young, C.M.A., Wiernik, G.: Late radiation damage to pig skin. Radiology 130: 783, 1979.
24. Høst, H., Brennhovd, I.O.: Combined surgery and radiation therapy versus surgery alone in primary mammary carcinoma. I. The effect of orthovoltage radiation. Acta Radiol. (Ther.)(Stockh.) 14: 25, 1975.

25. Høst, H., Brennhovd, I.O.: The effect of post-operative radiotherapy in breast cancer. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 2: 1061, 1977.
26. Kim, J.H., Chu, F.C.H., Hilaris, B.: The influence of dose fractionation on acute and late reactions in patients with postoperative radiotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 35: 1583, 1975.
27. Kaae, S., Johansen, H.: Does simple mastectomy followed by irradiation offer survival comparable to radical procedures? *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2: 1163, 1977.
28. Kaae, S., Johansen, H.: Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of McWhirter for mammary carcinoma. *Ann.Surg.* 170: 895, 1969.
29. Lalanne C-M., Janser, J-C., Juret, P., Rambert, P.: Conservative treatment of breast cancer compared to mastectomy: A clinical trial of the French National Federation of Cancer Centers. In: Lewison E.F., Montague, A.C.W. (eds.) *Diagnosis and treatment of Breast Cancer. International Clinical Forum.* Williams & Wilkins, Baltimore, London, 1981, pp. 193.
30. Langlands, A.O., Prescott, R.J., Hamilton, T.: A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br.J.Surg.* 67: 170, 1980.
31. Levene, M.D.: Interstitial therapy of breast cancer. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 2: 1157, 1977.
32. Levitt, S.H., McHugh, R.B.: Radiotherapy in the postoperative treatment of operable cancer of the breast. *Cancer* 39: 924, 1977.
33. Lythgoe, J.P., Leck, I., Swindell, R.: Manchester regional breast study. Preliminary results. *Lancet* i: 744, 1978.
34. Montague, E.D., Fletcher, G.H.: The curative value of irradiation in the treatment of nondisseminated breast cancer. *Cancer* 46: 995, 1980.
35. Muggia, F.M., Cortes-Funes, H., Wasserman, T.H.: Radiotherapy and chemotherapy in combined clinical trials: problems and promise. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 4: 161, 1978.
36. Maase H.v.d.: Irradiation complications in combined irradiation and chemotherapy of cancer of the breast. *Ugeskr.Læg.* 140: 1678, 1978.



37. Maase H.v.d., Sveinsson, T.: Combined irradiation and chemotherapy as postoperative treatment of cancer of the breast. *Ugeskr.Læg.* 140: 1676, 1978.
38. Overgaard, M., Overgaard, J.: Lokal behandling af cancer mammae. Korrespondance. *Ugeskr.Læg.* 143: 2168, 1981.
39. Overgaard, M., Overgaard, J.: Lokal behandling af cancer mammae. *Ugeskr. Læg.* 143: 1401, 1981.
40. Paterson, R.: Breast cancer. A report of two clinical trials. *J.Roy.Coll. Surg.Edinb.* 7: 245, 1962.
41. Paterson, R., Russell, M.H.: Clinical trials in malignant disease. Part III. Breast cancer: Evaluation of postoperative radiotherapy. *J.Fac.Radiol.* 10: 175, 1959.
42. Peckham, M.J., Collis, C.H.: Clinical objectives and normal tissue responses in combined chemotherapy and radiotherapy. *Bull.Cancer (Paris)* 68: 132, 1981.
43. Peters, L.J., Withers, H.R.: Morbidity from oarge dose fractions in radiotherapy. Correspondence. *Brit.J.Radiology* 53: 170, 1980.
44. Phillips, T.L.: Chemical modification of radiation effects. *Cancer* 39: 987, 1977.
45. Pierquin, B., Owen, R., Maylin, C. et al.: Radical radiation therapy of breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 6: 17, 1980.
46. Rossi, A., Bonadonna, G., Valagussa, P., Veronesi, U.: Multimodal treatment in operable breast cancer: five-year results of the CMF programme. *Br.Med.J.* 282: 1427, 1981.
47. Sarrazin, D., Tubiana, M., Le, M., Fontaine, F., Arriagada, R.: Conservative treatment of minimal breast cancer. In: Mouridsen, H.T., Palshof, T. (eds.) *Breast Cancer - Experimental and clinical aspects.* Pergamon Press. Oxford, 1980.
48. Sauer, R.: Die primäre Radiotherapie des Mammakarzinoms. *Strahlentherapie* 157: 70, 1981.

49. Sause, W.T., Stewart, J.R., Plenk, H.P., Levitt, D.D.: Late skin changes following twice-weekly electron beam radiation to post-mastectomy chest walls. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 7: 1541, 1981.
50. Strander, L.E., Wallgren, A., Arndt, J. et al.: Adjuvant radiotherapy in operable breast cancer: Correlation between dose in internal mammary nodes and prognosis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 7: 1319, 1981.
51. Svensson, G.K., Bjärngård, B.E., Larsen, R.D., Levene, M.B.: A modified three-field technique for breast treatment. *Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys.* 6: 689, 1980.
52. Timothy, A.R., Overgaard, J., Overgaard, M., Wang, C.C.: Treatment of early carcinoma of the breast. *Lancet* ii: 25, 1979.
53. Tubiana, M., Sarrazin, D. A reappraisal of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. The new light on the internal mammary chain role. In: Mouridsen, H.T., Palshof, T. (eds.) *Breast cancer - Experimental and clinical aspects*. Pergamon Press. Oxford 1980.
54. Turesson, I., Notter, G. The response of pig skin to single and fractionated high dose-rate and continuous low dose-rate  $^{137}\text{Cs}$ -Irradiation-III. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 5: 1773, 1979.
55. Veronesi, U., Saccozzi, R., Del Vecchio, M. et al.: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *New Engl. J. Med.* 305: 6, 1981.
56. Vilcoq, J.R., Calle, R., Stacey, P., Ghossein, N.A.: The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 7: 1327, 1981.
57. Wallgren, A., Arner, O., Bergström, J. et al.: The value of preoperative radiotherapy in operable mammary carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 6: 287, 1980.
58. Withers, H.R., Thames, H.F.Jr., Flow, B.L. et al.: The relationship of acute to late skin injury in 2 and 5 fraction/week  $\gamma$ -ray therapy. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 4: 595, 1978.

## I,5 ADJUVERENDE MEDICINSK BEHANDLING

Cytostatisk behandling

I midten af 50'erne påvistes i flere undersøgelser tilstedeværelsen af cancerceller i det perifere blod hos patienter med maligne solide tumorer. Dette, i forbindelse med resultatet af eksperimentelle undersøgelser, som viste, at effekten af cytostatisk behandling var desto større jo mindre den samlede tumormasse i organismen var, førte fra slutningen af 50'erne til de første undersøgelser over effekten af adjuverende cytostatisk kemoterapi. Man håbede, at denne behandling kunne dræbe de cirkulerende tumorceller, der specielt i tilslutning til det kirurgiske indgreb blev frigjort til blod og lymfekar. Derimod var man på dette tidspunkt ikke opmærksom på muligheden af allerede etablerede mikrometastaser. Af samme grund var de fleste af disse første undersøgelser karakteriseret ved kort behandlingsvarighed, idet behandlingen som regel kun blev givet i få dage efter operationen, ligesom behandlingsintensiteten var ringe.

Den første undersøgelse blev gennemført af en amerikansk kooperativ gruppe, National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP). I denne anvendtes tiotepa som adjuvans til radikal mastektomi (14). Sammenlignet med en kontrolgruppe fandtes ingen effekt af tiotepa, undtagen hos præmenopausale patienter med 4 eller flere metastatiske lymfeknuder i aksillen. Hos denne patientgruppe var den mediane recidivfri periode 45 mdr. mod 13 mdr. i kontrolgruppen, og tilsvarende fandtes en stigning i 5 års overlevelsen fra 24% i kontrolgruppen til 57% i behandlingsgruppen. I en efterfølgende undersøgelse blev tiotepa sammenlignet med 5-fluorouracil (12). Som i den første undersøgelse fandtes hos patienter behandlet med tiotepa en nedsættelse af recidivhyppigheden hos præmenopausale patienter med 4 eller flere metastatiske lymfeknuder i aksillen, mens resultaterne hos de øvrige tiotepa-behandlede og hos gruppen, som fik 5-fluorouracil, ikke afveg fra resultaterne i en kontrolgruppe.

The Scandinavian Adjuvant Chemotherapy Study Group startede i 1965 en undersøgelse med anvendelse af cyklofosamid, givet i 6 dage efter operation (23). 10 år efter operation fandtes signifikant færre recidiver i behandlingsgruppen end i kontrolgruppen. De foreliggende data beskriver ikke i detaljer selektionskriterier og randomiseringsteknik, hvilket vanskeliggør en eksakt bedømmelse af de terapeutiske resultater.

I en anden undersøgelse med intermitterende mere langvarig behandling med kvælstofssennepsgas (21) fandtes derimod en forøgelse af recidivfrekvensen i den behandlede gruppe sammenlignet med kontrolgruppen.

Resultaterne af disse første undersøgelser var således gennemgående skuffende, men samtidig inkonklusive med hensyn til effekten af adjuverende cytostatisk behandling. Siden da har man imidlertid erhvervet betydelig ny viden om mammatumorerers biologi. For det første erkendelsen af, at sygdommen i de fleste tilfælde

allerede på tidspunktet for primær diagnose er dissemineret i subklinisk form. For det andet har en række eksperimentelle studier omfattende cellekinetiske undersøgelser og matematiske modeller over tumorvækst (28,29,30) vist at tumorcelledrabet bedst opnås ved mere langvarig cytostatisk behandling. Baggrunden herfor er for det første, at tumorcelledrabet ved cytostatisk behandling sker efter en førsteordens kinetik, hvorfor totaldrab først kan forventes ved langvarig behandling. Det andet forhold, som nødvendiggør den langvarige behandling, er, at en stor del af cellerne i en tumor ikke er prolifererende. Vækstfraktionen er således lav, og desto lavere jo mere avanceret tumor er. En stor del af de klinisk anvendte cytostatika er fasespecifikke, og for med disse at kunne angribe alle tumorceller, som på et givet tidspunkt befinder sig i forskellige faser i cellecyklus, kræves mere langvarig behandling.

Disse overvejelser førte fra begyndelsen af 70'erne til starten på nye undersøgelser med langvarig adjuverende cytostatisk behandling, hvorefter resultaterne fra to større undersøgelser er publiceret indenfor de senere år (1,11).

I begge disse undersøgelser er den cytostatiske behandling givet til patienter, med histologisk påvist metastasering til aksillens lymfeknuder. I den ene undersøgelse er anvendt intermitterende melfalan (L-PAM) givet i 2 år og i den anden en kombination af cyklofosamid, metotrexat og 5-fluorouracil (CMF) i serier af 4 ugers varighed, i alt 12 gange.

Tabel 1. Adjuverende behandling med melfalan (L-PAM) og CMF ved cancer mammae. 4-års recidivrater (%).

	% Recidivrater		
	kontroller	behandlede	
L-PAM (13)			
Alle patienter	49	41	x
Præmenopausale	55	34	x
1-3 metastat. aksillymfeknuder	44	13	x
≥ 4 " "	62	65	NS
Postmenopausale	45	40	NS
CMF (2)			
Alle patienter	53	37	x
Præmenopausale	57	30	x
1-3 metastat. aksillymfeknuder	50	18	x
≥ 4 " "	73	55	x
Postmenopausale	48	44	NS

x =  $p < 0.05$

NS = ikke signifikant

4 års resultaterne af disse undersøgelser er vist i tabel 1 (2,13). Med melfalan opnås for gruppen som helhed en reduktion af recidivraten fra 49 til 41%, heraf hos de præmenopausale fra 55% til 34%, men hos postmenopausale kun fra 45% til 40%. Hos de præmenopausale synes endvidere hele effekten at være relateret til patienterne med 1-3 metastatiske lymfeknuder i aksillen, mens der ingen påviselig effekt er hos patienter med 4 eller flere lymfeknudemetastaser i aksillen.

Resultaterne med CMF viser den samme tendens som med melfalan, bortset fra at der i denne undersøgelse også findes en reduktion af recidivraten hos præmenopausale patienter med mere end 3 metastatiske lymfeknuder i aksillen.

I undersøgelsen med melfalan er overlevelsen efter 4 år hos de behandlede præmenopausale patienter med 1-3 metastatiske lymfeknuder 90% mod kun 78% i kontrolgruppen (13). I undersøgelsen med CMF var overlevelsen blandt de behandlede præmenopausale patienter med 1-3 metastatiske lymfeknuder 94% sammenlignet med 81% i kontrolgruppen, og 78% hos de CMF behandlede patienter med over 3 metastatiske lymfeknuder sammenlignet med 56% hos kontrolpatienterne (3).

Den seneste opdatering af Bonadonnas undersøgelse, med 6 års resultater, viser nu at recidivraten hos de CMF behandlede præmenopausale ikke er signifikant nedsat, men der er dog en 30% reduktion af mortaliteten (6).

Ved den seneste opdatering af NSABP undersøgelsen (15) findes med 5 års observationstid fortsat en ca. 10% reduktion af recidivraten i den behandlede gruppe. Det fremgår endvidere af denne opgørelse, at den gevinst, som opnås med melfalan, opnås indenfor de første 2 år, hvor behandlingen gives, hvorefter recidivraten blandt de tilbageværende behandlede og ubehandlede patienter er den samme.

Disse første undersøgelser har fra slutningen af 70'erne ført til igangsættelse af en lang række undersøgelser med adjuverende cytotoxisk behandling, som yderligere søger at belyse effekten af behandlingen relateret til behandlingsintensitet og -varighed samt til patientens alder.

Den manglende effekt af cytostatisk adjuverende behandling til postmenopausale patienter i ovenstående undersøgelser kan muligvis relateres til intensiteten af behandlingen. I undersøgelsen med CMF fik således dobbelt så mange postmenopausale som præmenopausale patienter reduceret CMF dosis (5), og retrospektivt er det vist, at den terapeutiske effekt er signifikant lavere hos patienter, som får mindre end 65% af planlagt dosis sammenlignet med patienter, som får over 85% af den planlagte dosis (5). Dosis-effekt relationen er dog ikke endelig afklaret, og kan kun endelig belyses i en prospektiv randomiseret undersøgelse.

Endvidere har flere nylige adjuverende undersøgelser, men dog indtil videre med kort observationstid, vist en gavnlig effekt også hos de postmenopausale patienter. Dette gælder dels en undersøgelse med melfalan + 5-fluorouracil overfor

melfalan (15) og dels en undersøgelse med CMFVP, som hos såvel præmenopausale som postmenopausale var signifikant mere effektivt end melfalan (17). I en anden undersøgelse (9) omfattende 272 patienter er alkaran sammenlignet med CMFV. Hos patienter under 50 år var der ingen signifikant forskel, men hos patienter over 50 år en signifikant forskel til fordel for CMFV, både hvad angår sygdomsfri periode og overlevelse.

I en engelsk kooperativ undersøgelse, nu omfattende 582 patienter (27), som sammenligner ingen kemoterapi med L-PAM og med CMF, er i gruppen som helhed fundet en ikke-signifikant reduktion af recidivraten med L-PAM, hvorimod recidivraten nedsættes signifikant med CMF. I relation til menopausestatus er effekten af CMF imidlertid alene signifikant hos de postmenopausale. Endelig er i en undersøgelse gennemført af CALGB, omfattende 290 patienter med 4 eller flere lymfeknudemetastaser til aksillen og under 75 år, i alle undersøgte subpopulationer fundet en signifikant bedre effekt af CMFVP sammenlignet med CMF (18).

Resultaterne af denne serie undersøgelser tyder således på, at cytotoxisk adjuverende behandling er effektiv hos såvel præmenopausale som postmenopausale patienter, samt at cytotoxisk flerstofsbehandling gennemgående er mere effektiv end enkeltstofsbehandling. Svarende til sidstnævnte er i DBCG 77-1b undersøgelsen omfattende de præ- og menopausale patienter fundet en signifikant nedsættelse af recidivraten med 12 måneders adjuverende cytotoxisk behandling med cyklofosfamid og med CMF, men der er dog indtil videre ikke signifikant forskel på effekten af de 2 behandlinger. Således er 3 års recidivraterne i kontrolgruppen, cyklofosfamid gruppen og CMF gruppen hhv. 37%, 22% og 24% (8). Det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at identificere undergrupper, som specielt har gavn af den adjuverende cytotoxiske behandling.

Det har været overvejet, hvorvidt effekten af cytotoxisk behandling hos præmenopausale patienter var betinget af en kemisk kastration. Det er velkendt, at cytostatiske stoffer, specielt alkylørende, kan hæmme ovarialfunktionen (26). Svarende hertil udvikledes amenoré hos 56% af de præmenopausale kvinder, som blev behandlet med melfalan, og hos 72% af kvinderne, som fik CMF (3,13). I undersøgelsen med CMF er resultaterne ikke signifikant bedre hos de patienter, som fik amenoré (14) og endvidere er effekten af kemoterapien størst hos den yngste gruppe af præmenopausale, hvor hyppigheden af amenoré er lavest.

I DBCG 77 er, ligesom i de ovenfor refererede undersøgelser med CMF anvendt det såkaldt klassiske CMF regime, som omfatter cyklofosfamid oralt i 14 dage og metotrexat og 5-fluorouracil i.v. på dag 1 og 8 i hver behandlingsserie. Rationalet for valg af stofferne er klart: 3 ikke krydsresistente stoffer, som hver er effektive ved cancer mammae. Valget af administreringsformen har derimod været mere eller mindre arbitrær. CMF regimet er almindeligt accepteret som effektivt uden uforudsete bivirkninger og let at modificere i.h.t. toksicitet samt muligt at administrere hos ambulante patienter. Ikke desto mindre er der en del indvendinger mod regimet. For det første har mange patienter svært ved

at indtage cyklofosfamid oralt i 14 dage p.g.a. kvalme og det heraf følgende compliance problem. Der er endvidere ingen evidens for, at cyklofosfamid givet oralt i 14 dage repræsenterer den optimale administreringsform af stoffet, eller at administrationen af metotrexat og 5-fluorouracil nødvendigvis skal gentages på dag 8. Af en lang række praktiske grunde vil et regime med intravenøs administration af alle 3 stoffer samtidigt være langt at foretrække.

Der foreligger ikke publiceret randomiserede undersøgelser, som har sammenlignet det klassiske CMF regime med et i.v. CMF regime, men foreløbige præliminære resultater af igangværende undersøgelser ved avanceret cancer mammae (10) tyder på samme aktivitet af de to administreringsformer.

National Cancer Institute, Milano har siden 1979 som adjuverende behandling anvendt i.v. CMF givet med 3 ugers intervaller, i alt 9 gange. Denne behandlingsvarighed er baseret på resultatet af en randomiseret undersøgelse, hvor 6 måneders klassisk CMF har samme effekt som 12 måneders klassisk CMF (4). Det intravenøse CMF regime er af denne gruppe anvendt til ca. 200 patienter, og præliminært er fundet samme recidivforebyggende effekt som med det tidligere anvendte klassiske regime (6).

#### Endokrin behandling

Undersøgelser vedrørende adjuverende endokrin behandling har først og fremmest omfattet kastration, aktinisk eller kirurgisk, men indenfor de seneste år er endvidere publiceret præliminære resultater med adjuverende østrogen og anti-østrogenbehandling.

Nissen-Meyer (22) vurderede i 3 randomiserede undersøgelser værdien af adjuverende kastration efter radikal mastektomi og postoperativ strålebehandling. Præmenopausale patienter blev opdelt i en højrisiko- og en lavrisikogruppe. I den første undersøgelse blev 112 præmenopausale patienter i højrisikogruppen randomiseret mellem aktinisk og kirurgisk oophorektomi. I den anden undersøgelse blev 161 præmenopausale patienter i lavrisikogruppen randomiseret til aktinisk oophorektomi versus ingen behandling. I ingen af disse undersøgelser blev fundet signifikante forskelle, hvad angår recidivrater og 5 års overlevelser. I den tredje undersøgelse blev 80 stadium I og 95 stadium II patienter med en gennemsnitsalder på 60 år og mindst 6 mdr. efter naturlig menopause randomiseret til aktinisk kastration versus ingen yderligere behandling. Både hvad angår recidivrater og 5 års overlevelser, fandtes ingen signifikant effekt af behandlingen.

I en anden undersøgelse (7) sammenlignedes radikal mastektomi alene med radikal mastektomi efterfulgt af aktinisk kastration hos præmenopausale patienter. I denne undersøgelse fandtes en tydelig nedsættelse af recidivraten i den kastrationsbehandlede gruppe, men der var ingen forskel i overlevelsen. Resultaterne må imidlertid tages med betydelig forbehold, idet der blev anvendt forskellige stråleteknikker, og næsten 1/3 af patienterne fik på et senere tidspunkt igen normal menstruation, hvilket kunne tyde på insuffICIENT strålebehandling.

I endnu en undersøgelse, gennemført af NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project), fandtes ingen effekt af profylaktisk oophorektomi (25). Imidlertid blev en meget stor del af patienterne ekskluderet p.g.a. manglende data eller af andre grunde, hvorfor det er vanskeligt at tyde disse resultater.

I en anden kooperativ undersøgelse (20) blev patienterne i alderen 35-70 år med og uden lymfeknudemetastaser efter postoperativ strålebehandling randomiseret til ingen yderligere behandling eller til aktinisk oophorektomi. Patientgruppen  $\geq 45$  år fik endvidere prednisolon, 7,5 mg dagligt i 5 år.

Tabel 1. Recidiv- og mortalitets rater hos præmenopausale patienter  $\geq 45$  år. 10 års resultater.

	Recidiv rate (%)	Mortalitets rate (%)
I Kontrol	53	46
II Oophorektomi	41	38
III Oophorektomi+prednisolon	30	27

Ti års resultater af denne undersøgelse viser for den præmenopausale gruppe under 45 år og for de postmenopausale patienter ingen forskel i recidivrate eller overlevelse. I gruppen af præmenopausale  $\geq 45$  år findes derimod signifikant forskel både hvad angår recidivraten og mortalitetsraten (Tabel 1) når man sammenligner kontrolgruppen med gruppen som blev behandlet med oophorektomi og prednisolon, mens der ikke er nogen signifikant forskel mellem de øvrige grupper. De foreliggende data muliggør ikke at drage konklusioner om, hvorvidt effekten af prednisolon skyldes en suppression af østrogensyntesen i binyrerne, eller om den skyldes andre mekanismer.

Den første undersøgelse med adjuverende additiv (østrogen) og kompetitiv (antiøstrogen) behandling startede i København i 1974 (24). Præmenopausale patienter blev efter simpel mastektomi og postoperativ strålebehandling randomiseret til 2 års behandling med placebo eller tamoxifen og tilsvarende blev postmenopausale patienter randomiseret til 2 års behandling med placebo, diætystilbøstrol eller tamoxifen. De foreløbige resultater af disse undersøgelser, hvor den mediane observationstid er 3 år viser en nedsættelse af recidivraten med den adjuverende endokrine behandling, som dog kun hos de postmenopausale patienter er signifikant.

I DBCG 77-1c er hos postmenopausale patienter under 70 år, behandlet med adjuverende tamoxifen i 1 år, fundet en nedsættelse af recidivraten sammenlignet med kontrolgruppen med recidivrater efter 3 år i de 2 grupper på hhv. 28% og 35%. Derimod findes i patientgruppen over 70 år ingen effekt af adjuverende tamoxifen. Udover relation til alderen synes effekten af tamoxifen foreløbig at være relateret til den histologiske differentieringsgrad (8). På grund af kort observationstid tillader de foreliggende data ikke endelige konklusioner angående relationen mellem effekten af tamoxifen og primær tumors hormonreceptorindhold.



Der er publiceret 2 undersøgelser, hvor adjuverende cytostatisk behandling er suppleret med behandling med tamoxifen (16,19).

I den ene undersøgelse (19) er anvendt CMF + tamoxifen overfor cytostatisk behandling alene (CMF) til postmenopausale patienter under 75 år med lymfeknudemetastaser til aksillen. Hos de hormonreceptor negative er der ikke fundet forskel i recidivraterne med de to behandlinger efter 45 mdr. (50% vs. 45%), hvorimod der er fundet en signifikant nedsættelse af recidivraten hos hormonreceptor positive behandlet med CMF + tamoxifen sammenlignet med CMF (28% vs. 45%). Analyseres disse data yderligere m.h.t. præ- og postmenopausal status, har i begge grupper de østrogenreceptorpositive patienter en lavere recidivrate når de bliver behandlet med CMF + TAM end med CMF. Forskellen er dog kun signifikant i den postmenopausale patientgruppe.

I den anden undersøgelse gennemført af NSABP (16) sammenlignes cytostatisk kombinationsbehandling med alkarin og 5-fluorouracil med den samme kombination + tamoxifen. Hos patienter under 49 år findes en marginal effekt af tamoxifen behandling, som synes at begrænse sig til kvinder med meget højt hormonreceptorindhold i primærtumor. Hos patienter over eller lig med 50 år fandtes en lavere recidivhyppighed i den tamoxifenbehandlede gruppe. Reduktionen var mest udtalt hos patienter med over 4 metastatiske lymfeknuder i aksillen ligesom effekten var relateret til tilstedeværelsen af østrogenreceptorer i primærtumor.

En række tilsvarende undersøgelser med adjuverende behandling med tamoxifen eller oophorektomi alene eller i kombination med cytostatika er nu igang i Europa og USA, men konklusive resultater fra disse foreligger endnu ikke.

#### Referencer

1. Bonadonna, G., Brusamolino, E., Valagussa, P. et al.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 294: 405, 1976.
2. Bonadonna, G., Valagussa, P., Rossi, A. et al.: Are surgical adjuvant trials altering the course of breast cancer? *Semin.Oncol.* 5: 405, 1978.
3. Bonadonna, G., Valagussa, P., Rossi, A. et al.: CMF adjuvant chemotherapy in operable breast cancer. p. 227. In: Jones, S.E., Salmon, S.E. (eds.): *Adjuvant Therapy of Cancer II*, New York, Grune & Stratton, 1979.
4. Bonadonna, G. and Valagussa, P.: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 304: 10, 1981.
5. Bonadonna, G.: Fortscritte bei der adjuvanten chemotherapie des operablen mammarkarzinom. p. 225. In: Frischbier, H.J. (ed.) *Die Erkrankungen der Weiblichen Brustdrüse*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982.

6. Bonadonna, G.: Adjuvant chemotherapy in patients with positive axillary nodes. UICC Multidiscipl. Project on Breast Cancer, Leeds Castle, nov. 1981, Abstract.
7. Cole, M.P.: A clinical trial of an artificial menopause in carcinoma of the breast. In: Hormones and Breast Cancer, M.Namer and Lalanne, C.M. (eds.), p. 143, 1975, Inserm, Paris.
8. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Informationsblad nr. 7, sept. 1981.
9. Davis, H.L., Metter, G.E., Ramirez, G. et al.: An adjuvant trial of L-phenylalanine mustard (L-PAM) vs. cyclophosphamide (C), methotrexate (M), 5-fluorouracil (F) and vincristine (V)-CMF-V following mastectomy for operable breast cancer. Proc. ASCO nr. C 368, 1981.
10. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Protokol nr. 10808.
11. Fisher, B., Carbone, P., Economou, S.G. et al.: L-phenylalanine mustard in the management of primary breast cancer. N.Engl.J.Med. 292: 117, 1975.
12. Fisher, B., Ravdin, R.G., Ausman, R.K. et al.: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. Ann.Surg. 168: 337, 1968.
13. Fisher, B., Redmond, C.: Breast cancer studies on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). In: Jones, S.E., Salmon, S.E. (eds.): Adjuvant therapy of cancer II, p. 215, 1979, New York, Grune & Stratton.
14. Fisher, B., Slack, N., Katrych, D. and Wolmark, N.: Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg.Gynecol.Obstet. 140: 528, 1975.
15. Fisher, B., Hedmond, C., Wolmark, N, and Wieand, H.S.: Disease-free survival at intervals during and following completion of adjuvant chemotherapy: The NSABP experience from three breast cancer protocols. Cancer 48: 1273, 1981.
16. Fisher, B., Redmond, C., Brown, A. et al.: Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. N.Engl.J.Med. 305: 1, 1981.

17. Glucksberg, H., Rivkin, S.E., Rasmussen, S.: Adjuvant chemotherapy for operable breast cancer with positive axillary nodes. Proc. ASCO, C 367, 1981.
18. Holland, J.F., Tormey, D., Weinberg, V. et al.: Adjuvant chemotherapy for breast cancer with 3 or 5 drugs CMF vs. CMFVP. Proc. ASCO, C 213, 1981.
19. Hubay, C.A., Pearson, O.H., Marshall, J.S. et al.: Adjuvant chemotherapy, antiestrogen therapy and immunotherapy for stage II breast cancer. Cancer 46: 2805, 1980.
20. Meakin, J.W., Allt, W.E.C., Beale, F.A. et al.: Ovarian irradiation and prednisone following surgery and radiotherapy for carcinoma of the breast. In: Breast Cancer. Experimental and Clinical Aspects. Mouridsen, H.T. and Palshof, T. (eds.) p. 179, 1980. Pergamon Press.
21. Mrazek, R.: Adjuvant chemotherapy with cancer of the breast at one institution. In: Cole, W.H. (ed.): Chemotherapy of Cancer, p. 289, 1975, Lea & Febiger, Philadelphia.
22. Nissen-Meyer, R.: The role of prophylactic castration in the therapy of human mammary cancer. Eur.J.Cancer 3: 395, 1967.
23. Nissen-Meyer, R., Kjellgren, K., Malmio, K. et al.: Surgical adjuvant chemotherapy results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. Cancer 41: 2088, 1978.
24. Ravdin, R.G., Lewison, E.F., Slack, N.H. et al.: Results of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast carcinoma. Surg.Gynecol.Obstet. 131: 1055, 1970.
26. Rose, D.P., Davis, T.E.: Ovarian function in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. Lancet 1: 1174, 1977.
27. Rubens, R.D.: Adjuvant chemotherapy in breast cancer. CMF versus L-PAM. UICC Multidiscipl.Project on Breast Cancer, Leeds Castle, nov. 1981, Abstract.
28. Schabel, F.M.: Concept for systemic treatment of micrometastases. Cancer 35: 15, 1975.
29. Schabel, F.M.: Rationale for adjuvant chemotherapy. Cancer 39: 2875, 1977.
30. Skipper, H.E.: Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. Cancer 28: 1479, 1971.

## II TEKNISKE PROCEDURER

II,1	Kirurgiske procedurer	side 36
	Knivbiopsi	side 36
	Pistomatbiopsi med Tru-cut nål	side 37
	Total mastektomi a.m. Cady	side 37
	Tumorectomi + partiel aksildissektion	side 39
	Figurer	side 41
II,2	Patologiprocedurer	side 43
	Biopsi	side 43
	Total mastektomi a.m. Cady	side 44
	Tumorectomi med partiel aksildissektion	side 46
	Mikroskopisk procedure	side 48
	Figurer	side 50
II,3	Strålebehandling	side 51
	Forord	side 51
	Højvoltagebehandling efter totalmastektomi og partiel aksildissektion.	side 51
	Højvoltagebehandling efter tumorectomi og partiel aksildissektion.	side 59
	Lavvoltagebehandling efter mastektomi og partiel aksildissektion.	side 68
II,4	Medicinsk behandling	side 72
	Regimer, doser	side 72
	Medikamenter, doseringsform	side 72
	Dosismodifikationer, bivirkninger	side 72
	Registrering af non-hæmatologiske bivirkninger	side 74
	Doseringsstabel	side 75

## II,1 KIRURGISKE PROCEDURER

KNIVBIOPSI

Der tilstræbes makroradikal fjernelse af tumor ved biopsi. Hvis dette ikke kan forventes, f.eks. på grund af tumorstørrelse, anbefales der Pistomatbiopsi med Tru-cut nål. Hvis der er tale om et større, ikke-veldefineret område, må der udtages en repræsentativ, kileformet biopsi.

Hvis brystbevarende kirurgi er planlagt eller er en mulighed, bør der benyttes en lille radiær incision over processen af hensyn til den senere segmentære resektion. Ellers benyttes cirkumareolære incisioner ved centrale tumorer. Ved mere perifert beliggende tumorer må incisionerne følge de Langer'ske hudlinier.

Sædvanligvis udføres biopsi enten i lokal analgesi i ambulant regie eller i universel anæstesi i stationært regie.

Procedure (ambulant regie)

1. Der anlægges venflon kanyle til i.v. adgang.
2. Huden præpareres med klorhexidinglukonat 0,5% i hospitalssprit 70% v/v.
3. Infiltrationsanalgesi med 0,5% eller 1% lidokain c.v.
4. Hud og subcutis incideres ned til corpus mammae.
5. Tumor eller det ønskede område ekscideres. Der tilstræbes makroradikal fjernelse af tumor medtagende  $\frac{1}{2}$ -1 cm tyk vævsbrømme af normalt mammavæv omkring tumor.
6. Hæmostase sikres.
7. Corpus samles med dixon-000 svarende til den superficielle kant af resektionsfladen.
8. Subcutis sutereres med inverterede knuder og huden lukkes med en fortløbende intrakutan nylontråd-0000 eller -000.
9. Der anlægges en pelotte-forbinding. Ved vanskelig hæmostase anlægges et lille vakuumdren, som føres ud gennem et af sårhjørnerne.
10. Sædvanligvis fremsendes præparatet øjeblikkeligt uden fikseringsmiddel med henblik på frysensnitsundersøgelse og receptorundersøgelse m.m. Hvor afstande (tidsfaktoren) eller andre forhold umuliggør dette, tilsendes vævet i fikseringsmiddel. Biokemisk receptorundersøgelse kan kun foretages på ufikseret helt frisk materiale.
11. Der aftales sårskiftning 2. eller 3. dag og suturfjernelse 7. eller 10. dag.
12. Ved benigt svar afsluttes patienten.
13. Ved malignt svar aftales indlæggelse til definitiv kirurgi.

Procedure (stationært regie)

Principperne ved selve biopsiproceduren i stationært regi er de samme som ved ambulant regie. Patienten er sædvanligvis i universel anæstesi. Biopsien fremsendes til patologen som ved ambulant regie (pkt. 10). Ved benigt svar afsluttes operationen efter biopsiproceduren. Ved malignt svar fortsættes med definitiv

kirurgi (mastektomi eller brystbevarende kirurgi) i samme seance.

#### Pistomatbiopsi med Tru-cut nål

Der benyttes Pistomathåndtag med automatisk udløsning af skæremekanismen. Alle veldefinerede malignitetssuspekterede tumorer større end 1,5 cm er velegnede. Metoden kan benyttes ambulant (paraffinsnit) eller i stationært regie (frysemikroskopi). Pistomathåndtaget øger træfsikkerheden betydeligt, og falsk negative fund er derfor yderst sjældne. Ved malignt svar kan definitiv kirurgi udføres uden yderligere histologisk undersøgelse af tumor. Hvis afdelingen sædvanligvis tager væv fra til receptoranalyse, bedes tumor udtaget umiddelbart før den definitive kirurgi påbegyndes med patienten i universel anæstesi.

Fordelen ved Pistomatbiopsi er, at patienten allerede præoperativt kan informeres om operationens omfang, hvis biopsien har vist malignitet. Desuden spares der tid på operationsgangen (ofte op til 30-40 min.), idet der ikke skal ventes på frysemikroskopi. Har Pistomatbiopsien vist benignitet, anvendes biopsiprocedure som anført ovenstående under biopsi i stationært regie.

#### Procedure

1. Huden over tumor desinficeres med klorhexidinglukonat 0,5% i hospitalssprit 70% v/v.
2. Lokal analgesi med 0,5% lidokain c.v. overfladisk i huden svarende til indstik. Ofte er lokal analgesi dog unødvendig.
3. 1-2 mm åbning i huden med spids skalpel.
4. Tru-cut nål påmonteret Pistomathåndtag stikkes ind i tumor, og den automatiske skæremekanisme udløses med udstansning af en lille vævscylinder ca. 2 cm lang og 2 mm i diameter.
5. Vævscylinder fremsendes til patologen enten fikseret i formalin (ambulant regie) eller ufikseret til frysemikroskopi (stationært regie).

#### TOTAL MASTEKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION A.M. CADY

##### Indikation

Histologisk verificeret malign mammalidelse, som er primært operabel, dvs. cancervævet kan fjernes makroradikalt ved mastektomi.

##### Procedure (Fig. 1 - 5)

1. Præparation med klorhexidinglukonat 0,5% i hospitalssprit 70% v/v fra halsen til umbilicus samt overarmen til midt på underarmen. Medialt til modsidige papil og lateralt bag om til angulus scapulae. Samsidige arm er anbragt 70-80 grader ud fra kroppen på et armleje.
2. Der anvendes sædvanligvis horisontal, ovalær incision. Ovalens mediale og laterale afgrænsning markeres. Medialt starter incisionen ved sternum og slutter lateralt lige bag forreste aksilfold, - med mindre kosmetiske hensyn ved store mammae indikerer yderligere forlængelse. Ens længde af sårløber sikres ved trådmarkering med fikseret trådlængde. Mamma trækkes kraftigt distalt og proximale snitføring markeres med stramning af snoren hen over øvre del af brystet.

Tilsvarende gentages for distale snitføring ved træk på mamma i proksimal retning. Afstand til tumor bør være mindst 2 cm.

3. Huden incideres og med skarpe sårhager løftes hudlapperne, samtidig med at operatøren udøver et modtræk på mamma. Herved præsenterer sig det superficielle fascieblad. Dissektionen udføres superficielt for det superficielle fascieblad i proksimal retning til costa I og i distal retning ca. 10 cm. Herved fås to velvaskulariserede hudlapper, fra få mm til knap 1 cm i tykkelse. Den superficielle fascie medtages således i præparatet. Blødende kar ligeres.
4. Den superficielle fascie incideres ved henholdsvis over- og underkanten af corpus mammae. Herefter løsnes brystet fra underlaget ved skarp dissektion. Bundfascien og epimysiet over m. pectoralis major medtages i præparatet. Dissektionen medinddrager også interpektoralt fedt og lymfeknuder og fortsætter lateralt og bagtil til forreste kant af m. latissimus dorsi. Blodkar ligeres eller gennemstikkes. N. thoracicus longus skånes.
5. Brystet trækkes nu kraftigt medialt og fremad, mens skarpe sårhager udøver modtræk i laterale del af såret. Med skarp dissektion udløses brystet fra forkanten af latissimus og fra huden i aksillen. Herefter sidder præparatet kun fast i centrale aksilfedt via processus axillaris mammae.
6. Processus axillaris strækkes ved at trække brystet i distal retning og udløses herefter op langs m. pectoralis major og minor til få cm. fra disse musklers insertion. Det sker lettest ved at holde musklerne medialt med en retraktor. Nn. pectorales skal skånes under denne procedure. Latetalt fuldføres separationen fra huden med skalpel, idet der her ikke findes nogen clivage.
7. Der er nu åbnet til aksilhulen, og aksillens bundfascie incideres. Stumt løsnes det centrale aksilfedt fra thoraxvæggen. Dissektionen fortsætter i proksimal retning, idet der efterlades en fedtbrømme på ca. 1 cm omkring aksillens kar. Nn. intercostobrachiales kan sjældent skånes. Derimod er det vigtigt at skåne n. thoracodorsalis med ledsagende kar og n. thoracicus longus. Nerverne identificeres, og fedtet deles proksimalt under påsætning af pean'er. Herefter er aksilhulen rensed for det nødvendige fedtvæv og lymfeknuder. Hvis det er usikkert, om der er lymfeknuder i præparatet, bør aksilfedtet straks sendes til patologen med henblik på vurdering, før operationen afsluttes. Det tilstræbes at fjerne mindst 5 lymfeknuder for at minimere risikoen for falsk negativt svar. Følgende landmærker skal være frilagte i aksilhulen: 1) lateralt-bagtil: m. latissimus dorsi, 2) medialt og bagtil: thoraxvæggen og n. thoracicus longus, 3) proksimalt og bagtil: n. thoracodorsalis med karrene til m. latissimus dorsi.
8. Der indlægges sugedræn i aksilhulen. Drænet føres ud separat lateralt i såret gennem nedre sårløbe.

9. Såret lukkes liniært i to lag, undtagelsesvis i et lag, hvis hudlapperne er tynde. Subcutis lukkes med dextron-000 og huden med monofil nylon-000 eller -0000. Ved stramning kan hudtransplantation blive nødvendig. Donorsted er laterale femurregion.
10. Sårfladen skal være flad uden overskydende hudfolder, hverken medialt eller lateralt. Sårfladerne skal være nøje adapterede. Ved store mammae kan overskydende hud, specielt lateralt, indikere re-resektion og/eller Y-plastik.
11. Såret dækkes med nobecutan. Sugedrænets tæthed skal efterprøves, før patienten vækkes.
12. Præparatet opdeles i følgende: 1. Corpus mammae, som markeres lateralt og kl. 12, 2. Processus axillaris med tilhørende pectoralt fedt og lymfeknuder. Suturen markerer lateralt, 3. Aksilfedt med lymfeknuder. Suturen markerer apex og lateralt.
13. DBCG's patologiskema udfyldes med afkrydsning i relevante felter og fremsendes til patologisk institut sammen med histologiskema og præparaterne.
14. Hvis der mod forventning ikke påvises lymfeknuder i aksilpræparatet ved den endelige patoanatomiske undersøgelse, bør patienten reopereres for at muliggøre klassifikation i gruppe I og II (se afsnit III,3).

#### TUMOREKTOMI + PARTIEL AKSILDISSEKTION

##### Indikation

Brystbevarende operationer udføres i overensstemmelse med tumorektomiprotokol DBCG 82-TM. Postoperativt er højvoltagebehandling obligatorisk.

##### Procedure ved perifert eller dybt centralt beliggende cancere

1. Præparation som ved mastektomi.
2. Huden incidere radiært ca. 1 cm til hver side for tumorens eller biopsikavitets afgrænsning, således at tumor fjernes ud i makroskopisk sundt væv med en ca. 1 cm fri vævszone. Det fjernede vævsstykke er nærmest bådformet. Areola medinddrages ikke ved perifert eller dybt centralt beliggende cancere (Fig. 6). Af hensyn til den efterfølgende strålebehandling må sårranden ikke undermineres og dermed devaskulariseres.
3. Corpus mammae reseceres segmentært. Resektionsfladerne har en afstand fra tumor eller biopsikavitet på mindst 1 cm. Den tilhørende del af fascien over m. pectoralis medtages i præparatet. Tumors afstand fra areola markeres med hæmooclip på de to resektionsflader nærmest muskelbladet med henblik på focus for den efterfølgende højvoltagebehandling. (Fig. 7, 8 A + 8 B). Præparatet bør sendes uopskåret til patologen for at få bedømt, om processen er fjernet makroradikalt.
4. Corpus mammae samles med dextron-000 suturer anlagt i corpuskanten nærmest huden. Herved "skræver" resektionsfladerne med dannelse af en submammær kavitet. Dette bevarer i højere grad mamma's form og giver et bedre kosmetisk resultat. (Fig. 8 C).
5. Der anlægges et submammært sugedræn, som føres ud gennem den perifere sårvinkel.
6. Subcutis lukkes med dextron-000 suturer og huden med nylon-0000 suturer.



7. Aksillen åbnes gennem separat tværgående incision Fig. 7. Det centrale aksilfedt med lymfeknuder fjernes som anført under mastektomi. Hvis mammacanceren er beliggende i øvre laterale kvadrant, rømmes aksilhulen gennem samme incision, som anvendes til mammaresektionen. Det må dog tilstræbes at holde de to operationskaviteter adskilte, idet kommunikation medfører, at røntgenfeltet må udvides til også at omfatte aksillen uafhængig af lymfeknudestatus. Aksilkaviteten afmærkes med hæmo-clips apikalt, deklivt og bagtil.
8. Der anlægges sugedræn i aksilkaviteten. Vakuum må sikres.
9. Subcutis lukkes med dextron-000 og huden med monofil nylon-0000.
10. Mammapræparatet markeres med en sutur i bundfascien svarende til den papilnære del og aksilfedt lateralt og apikalt.
11. DBCG's patologiskema udfyldes med afkrydsning i relevante felter og fremsendes til Patologisk Institut sammen med histologiskema og præparaterne.
12. Hvis der mod forventning ikke påvises lymfeknuder i aksilpræparatet ved den endelige patoanatomiske undersøgelse, bør patienten reopereres for at muliggøre klassifikation i gruppe I og II (se afsnit III,3).

#### Procedure ved areola- og papilnære cancere

Hvis tumor har en afstand under ca. 1 cm fra areola eller papillen, kan det blive nødvendigt at medinddrage areola og papillen i resektionen. Der anlægges en S-formet incision omfattende areola og papillen med den centrale del af underliggende segmenter (Fig. 9). Præparatet bliver nærmest ovalært af form og markeres lateralt og kl. 12 svarende til bunden af præparatet. Resektionen må være makro-radikal og behøver nødvendigvis ikke ved store mammae at inddrage bundfascien. Regionen kan senere rekonstrueres med papil og areola, hvis pt. ønsker dette.

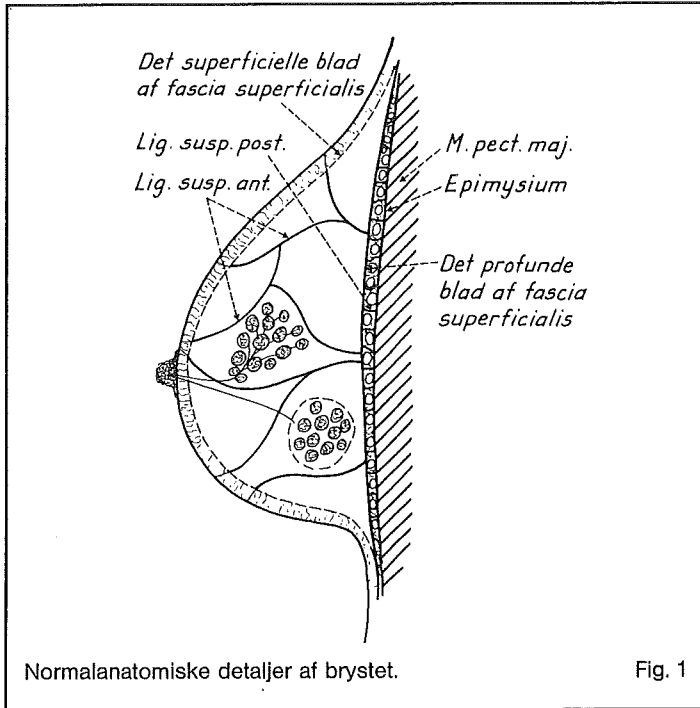
#### Procedure ved tidligere bioptisk tumorekscision

Disse patienter reopereres, idet den forudgående operation kun har haft bioptisk karakter. Retningslinierne for resektion af perifert beliggende og centralt beliggende canccre må følges (Fig. 8A + 8B og Fig. 9).

#### Mastektomi, hvis tumorektomi må opgives

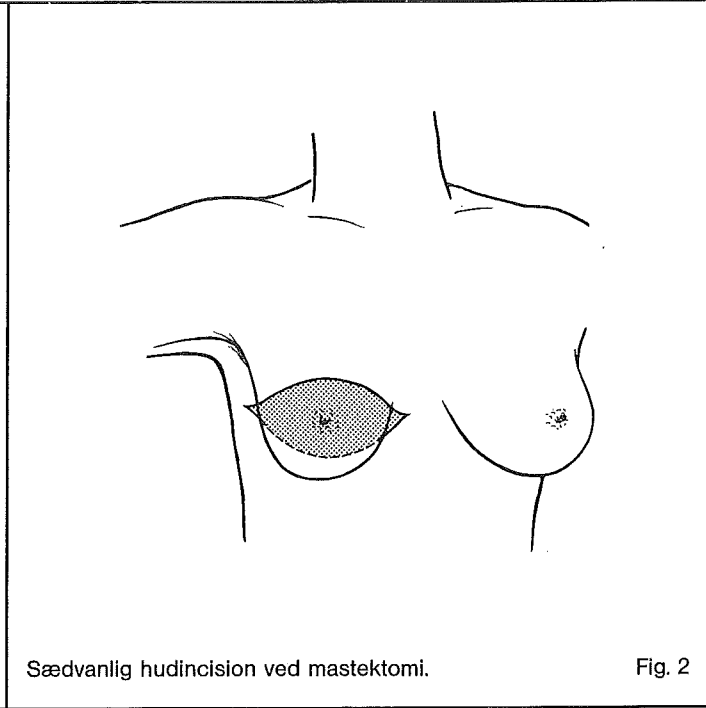
Det må indskærpes, at enhver biopsi-incision må anlægges således, at der, om nødvendigt, kan udføres mastektomi. Det er en problemstilling, som er vigtig at have i tankerne ved radiære biopsi-incisioner. Det kan nemlig vise sig under biopsien, at en oprindeligt planlagt brystbevarende operation må opgives, hvis f.eks. tumorstørrelsen ikke svarer til den forventede, således at der må recesseres mere, end et kosmetisk godt resultat tillader.

Hvis dette bliver tilfældet, fordrer protokollen DBCG 82-TM, at der udføres mastektomi i stedet for den planlagte resektion. Mastektomien udføres regelret efter DBCG's forskrift.



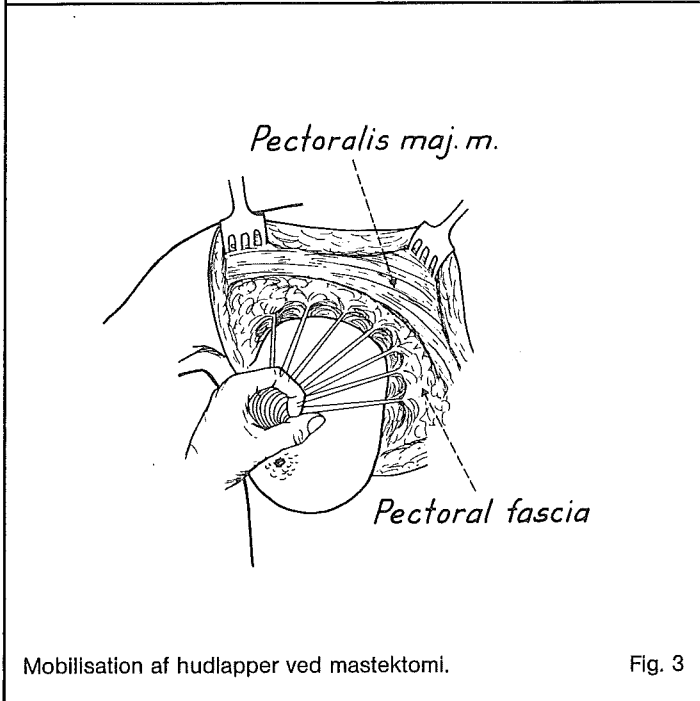
Normalanatomiske detaljer af brystet.

Fig. 1



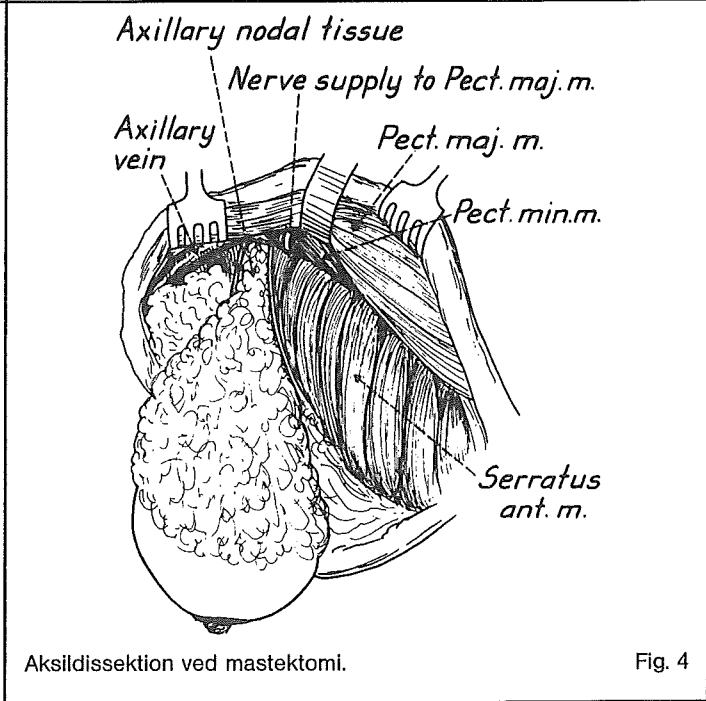
Sædvanlig hudincision ved mastektomi.

Fig. 2



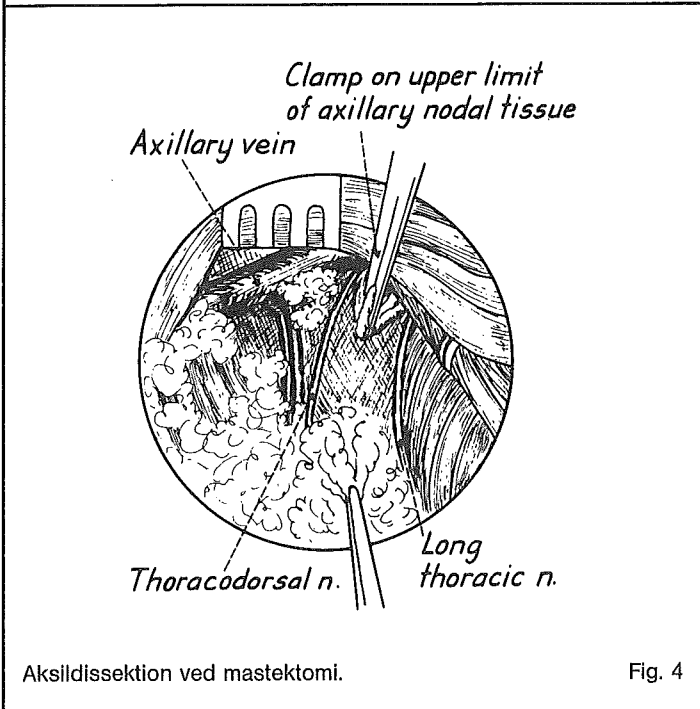
Mobilisation af hudlapper ved mastektomi.

Fig. 3



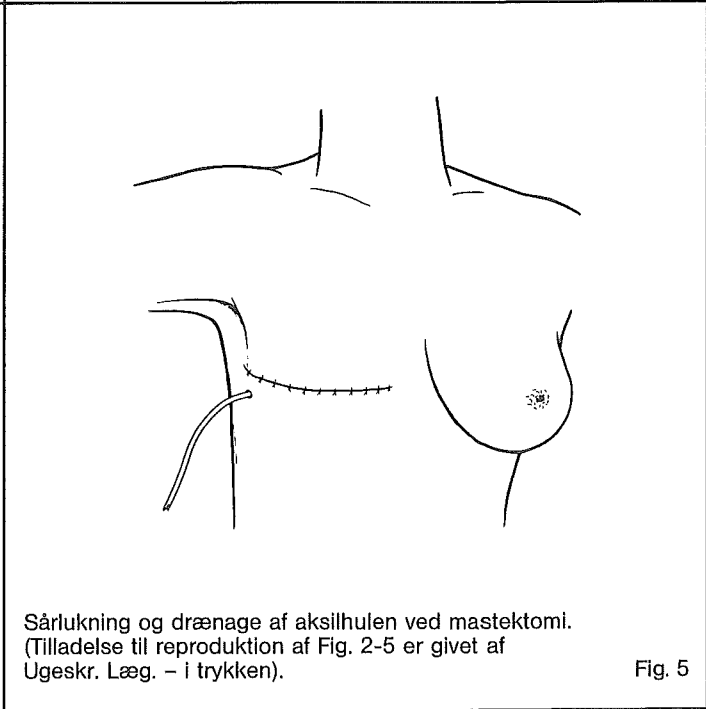
Aksildissektion ved mastektomi.

Fig. 4



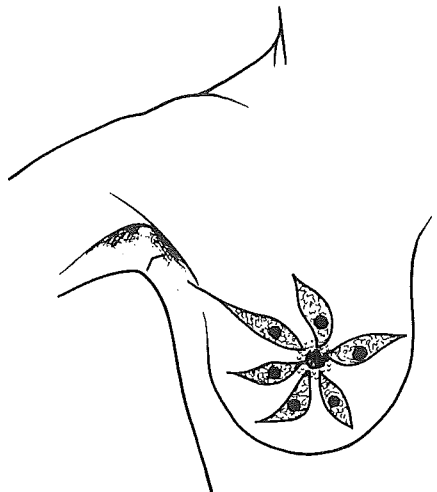
Aksildissektion ved mastektomi.

Fig. 4



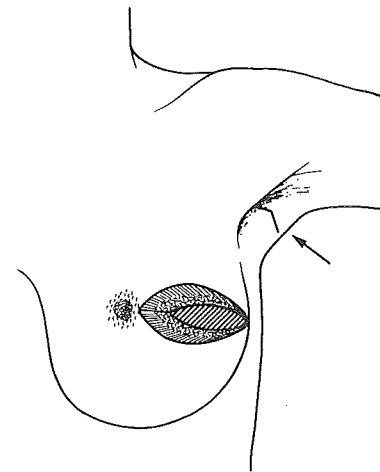
Sårlukning og drænage af aksilhulen ved mastektomi. (Tilladelse til reproduktion af Fig. 2-5 er givet af Ugeskr. Læg. - i trykken).

Fig. 5



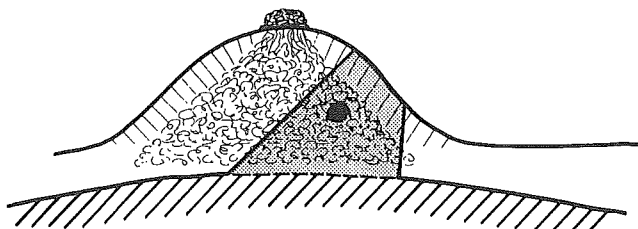
Incisioner ved tumorektomi. Bemærk separat incision i aksillen.

Fig. 6



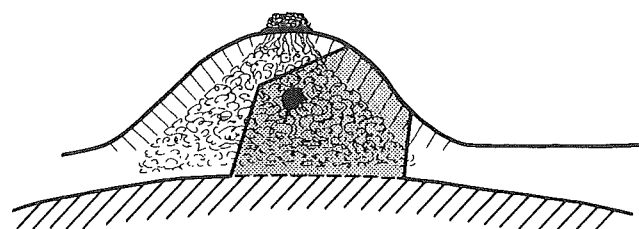
Segmentær resektion ved brystbevarende kirurgi. Bemærk separat aksillincision.

Fig. 7



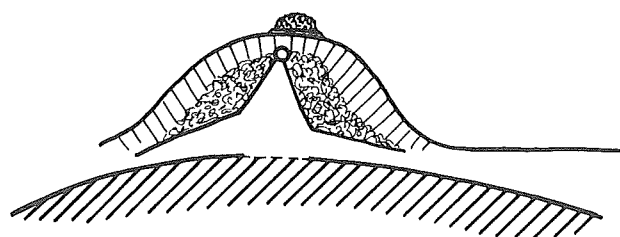
Segmentær resektion af cancer perifert i corpus.

Fig. 8A



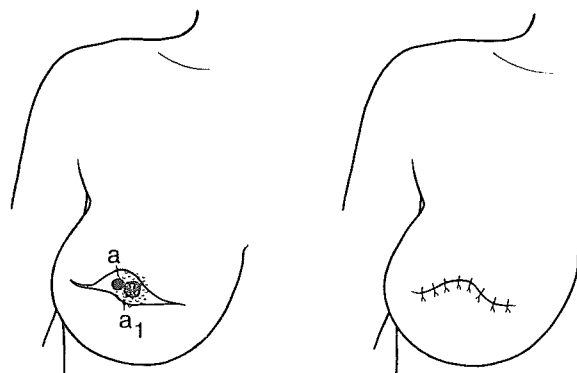
Segmentær resektion af cancer med dyb central beliggenhed.

Fig. 8B



Lukning med efterladt submammær kavitet.

Fig. 8C



Resektion af central cancer med papilnær lokalisation.

Fig. 9

## II,2 PATOLOGIPROCEDURER

BIOPSI

Når vi i daglig tale anvender betegnelsen mammabiopsi, kan det dække over en ekscisionel biopsi, hvor hele tumorprocessen er fjernet makroradikalt, eller en egentlig biopsi af en mindre del af en tumorproces. Kirurgen vil som princip tilstræbe en makroradikal fjernelse af tumor (det formodede karcinom), medtagende en ½-1 cm tyk vævsbrømme af benigt mammavæv omkring tumor. Hvis tumor er stor og/eller dårligt afgrænset, tvinges han dog til at anvende diagnostisk biopsi på tumorprocessen i form af Tru-cut biopsi, Pistomatbiopsi, kilebiopsi eller lignende.

En mammatumor eller biopsi fra mammatumor fremsendes sædvanligvis øjeblikkeligt uden fikseringsmiddel med henblik på frysesnitsundersøgelse og receptorundersøgelse m.m. Hvor afstande (tidsfaktoren) eller andre forhold umuliggør dette, tilsendes vævet i fikseringsmiddel. Biokemisk receptorundersøgelse kan kun foretages på ufikseret, helt friskt materiale.

En ekscisionel biopsi, der sendes med henblik på frysesnitsundersøgelse og receptorundersøgelse m.m., kræver øjeblikkelig opskæring i så tynde vævsskiver, som det i praksis er muligt, dvs. i 2-3 mm tynde skiver eller endog tyndere. Opskæringen af vævsstykket følges af en systematisk oplægning og vurdering, hvorefter relevant(e) udsnit udtages til frysesnitsundersøgelse. De øvrige vævsskiver fra det makroskopisk påviselige karcinom behandles herefter øjeblikkeligt på følgende måde: Endestykkerne, dvs. den første og den sidste vævsskive, der indeholder makroskopisk karcinom, og hveranden af de mellemliggende vævsskiver tages fra til almindelig histologisk undersøgelse. De øvrige vævsskiver anvendes til receptorundersøgelse m.m., idet alt ikke-makroskopisk karcinomvæv skæres fra (Fig. 2). Man nedfryser således kun karcinomvæv. Årsagen til, at man ikke blot kan tage den ene halvdel af tumor til receptorundersøgelse, er viden om karcinomers inhomogenitet, hvad angår receptorindhold og ønsket om at fastlægge et gennemsnitsindhold af dette. Karcinomets største diameter vurderes ligeledes på det friske præparat.

Det er patologen, der opskærer vævsstykket og tager stilling til fordeling af væv til konventionel histologisk teknik og receptorundersøgelse m.m. Patologen bør her altid primært sikre sig et relevant antal snit til histologisk diagnostik. Til en rimelig sikker tumorklassifikation og anaplasigraduering bør man tilstræbe mindst to vævsstykker, der ikke har været nedfrosset. Disse vævsudsnit skal omfatte såvel perifere som centrale områder fra tumor. Vævsstykkerne bør om muligt have en størrelse på 1½ x 2 cm. Ved små tumorer tvinges man således til at totalindstøbe med henblik på almindelig histologisk diagnostik, men man kan om muligt tage hensyn til receptorundersøgelse m.m. ud fra kendskab til, at denne undersøgelse i øjeblikket kræver omkring 0,2 gram tumorvæv.

Ang. proceduren ved in situ karcinomer og her specielt de intraduktale karcinomer henvises der til protokol DBCG 82-IS (afsnit IV).

Total mastektomi er en fjernelse af hele mamma-kirtlen med mindst 2 cm makroskopisk normal vævszone regnet fra tumorgrænsen. I dybden medinddrages det profunde blad af mammafascien samt epimysiet, som beklæder musculus pectoralis major som en fin hinde.

Mastektomipræparater stammer dels fra patienter, der ikke egner sig til tumorektomi, dels fra de patienter, der i protokol DBCG 82-TM er randomiseret til denne behandling. Endvidere vil nogle kirurgiske afdelinger formentlig i en periode fortsætte med mastektomi som standardmetode. Endelig vil mastektomi blive udført, hvis patienten kræver denne behandlingsmåde (præferencemetoden).

Mastektomipræparatet vil være tværovalært med huddække, der inkluderer areola og papil. Huden vil dog ikke dække hele præparatet. Der vil således såvel opadtil som nedadtil være en mindst 5-10 cm stor vævsbrømme svarende til, at mamma-kirtlen når op til costa II og ned til costa VI til VII. Den ikke-hudklædte vævsbrømme fremkommer ved, at kirurgen fridissekerer kirtelvævet ved at følge det superficiele fascieblad (jvf. Fig. 1) til omslagsfolden i proksimal og distal retning og således herved underminerer huden.

Kirurgen har opdelt præparatet i tre afsnit svarende til: 1. corpus mammae, 2. processus axillaris, 3. aksilfedt.

Alle tre præparater er mærket med sutur - for corpus mammae og processus axillaris svarende til den laterale del - for aksilfedt svarende til apex lateralt. Corpus mammae er derudover afmærket med sutur svarende til kl. 12, således at sideorientering er mulig.

Makroskopisk undersøgelsesprocedure.

Udskæring af corpus mammae kan ske manuelt med kniv eller maskinelt med pålægsmaskine. I begge tilfælde kan man have glæde af at hensætte præparatet i køleskab ved 4°. Udskæringen foretages ved tværskæring af præparatet i max. 5 mm tynde skiver. Disse lægges systematisk op og vurderes. En oversigtsmæssigt mere tilfredsstillende udskæringsteknik er at fladeskære hele præparatet fra den profunde flade i maksimalt 5 mm tynde skiver. Dette letter den topografiske vurdering og forståelse af præparatet og iøvrigt også af eventuel røntgenfoto-grafering af præparatet og sammenligning med mammografi.

Processus axillaris og aksilfedt udskæres med henblik på forekomst af lymfeknuder og deres antal. Vurdering foretages rutinemæssigt ved en palpatorisk og visuel gennemgang af præparaterne. Det kan være en lettelse at røntgenfotografere præparaterne, eventuelt efter gennemskæring (for at gøre præparaterne ensartet tykke). Ved røntgenfoto-grafering isoleres lymfeknuderne sikkert, og specielt de fedtinfiltrerede lymfeknuder lader sig ane på grund af en smal vævsbrømme af lymfatisk væv. Røntgenbilledet kan samtidigt anvendes til nummerering og eventuel gruppering eller niveaufastlæggelse af lymfeknuderne. Man må altid vurdere, om man ved gennemskæring af præparaterne deler lymfeknuder for at undgå en overvurdering af lymfeknudernes antal og eventuelt antal af tumorpositive lymfeknuder. Isolerede tumorinfiltrater

i fedtvæv, der ikke kan erkendes som lymfeknude, regnes for lymfeknudemetastase. I tilfælde af konglomerat af metastatiske lymfeknuder må man forsøge makroskopisk at danne sig et indtryk af antallet af lymfeknuder. Dette lader sig som regel ikke gøre mikroskopisk.

Ved udskæring af mammapræparaterne vurderer man makroskopisk følgende:

1. Tumors størrelse og lokalisation samt eventuel forekomst af resttumorvæv i tumorkavitets væg. Ved vurdering af tumors største diameter søger man om muligt at tage hensyn til såvel biopsi som eventuelt restkarcinomvæv. Ved kun mikroskopisk påviselig invasivt karcinom skønnes størrelsen af den invasive komponent ud fra de histologiske præparater.
2. Relation til ovenliggende hud, areola og papil, "bundfascie" og sideresektionsflader. Man vurderer således, om tumor er fjernet i makroradikalt "sundt væv".
3. Andre invasive karcinomer - makroskopisk multicentricitet.
4. Lymfeknuder i processus axillaris og aksil.

Til histologisk undersøgelse udtages rutinemæssigt følgende snit (Fig 3):

- A. Tumorsnit (fra de tilfælde, hvor mastektomiopræparatet følger en diagnostisk incisionel biopsi af større karcinom). Der udtages om muligt mindst fire snit medinddragende såvel perifere som centrale områder. Såfremt mastektomiopræparatet fremsendes ufikseret med henblik på receptorundersøgelse, foretages denne del af undersøgelsen øjeblikkeligt og efter den metode, der er nævnt under afsnittet biopsi.
- B. Operationskavitets væg. Mindst to snit udtages med henblik på påvisning af restkarcinom.
- C. Relation til hud over tumor. Der tages mindst ét snit vinkelret på tumor og/eller tumorkaviteten. Areola og papil regnes ikke for ovenliggende hud. Ved centrale tumorer tages hudsnit derfor fra nærmeste hud uden for areola-/papilområdet.
- D. Papil og areola. Der tages minimalt ét sagittalt snit igennem såvel papil- som areolaområdet. En mere tilfredsstillende udskæringsmetode kan være at tage et tværsnit af papil-/areolaovergangen, samtidig med at den øvrige papilrest opskæres sagittalt.
- E. Nærmeste relation til "bundfascie". Der udtages mindst ét snit vinkelret på tumor og/eller operationskaviteten. I de tilfælde, hvor kirurgen havde mistanke om gennemvækst af bundfascien, kan der derudover være fjernet tilstødende muskulatur. Indvækst af karcinom i tværstribet muskulatur betyder naturligvis, at der er gennemvækst af bundfascien.
- F. Sideresektionsfladesnit tages kun ved mistanke om forekomst af karcinom for at sikre, at karcinomet også svarende til sideflader er fjernet i sundt væv (Fig. 3 viser definitionen af sideresektionsflade).
- G. Øvrige mam mavæv. Der tages ét snit fra hver af de fire perifere kvadranter. Vævet skal udtages mere end 1 cm fra makroskopisk karcinomvæv.

H. Fokale processer i øvrigt. Der tages mindst ét snit fra hver.

I. Lymfeknuder i processus axillaris og aksilfedt. Mindst ét snit fra hver makroskopisk påvist lymfeknude.

#### TUMOREKTOMI MED PARTIEL AKSILDISSEKTION

Tumorektomipræparat.

Tumorektomi er en segmentær resektion af mamma-kirtlen, hvor tumor fjernes med en ca. 1 cm tumorfri vævszone til siderne. Der er to typer af tumorektomipræparater afhængigt af tumorlokalisationen. 1) Ved perifer eller dyb, central beliggenhed af tumor vil præparatet have en tillempet form som et lagkagestykke med huddække superficielt og fasciedække profundt (se Fig. 7, afsnit II,1). 2) Ved areola- og papilnær beliggenhed af tumor (mindre end 1 cm's afstand fra areola og/eller papil) vil præparatet derimod være tillempet ovalært med den ene flade dækket af hud og areola/papil (se Fig. 9, afsnit II,1). Bunden har derimod ikke nødvendigvis fasciebeklædning, idet karcinomet også profundt blot skal være makroradikalt fjernet. Ved små mammae vil makroradikal fjernelse af tumor dog ofte medføre, at fascien medinddrages også ved de papil- og areolære karcinomer.

Tumorektomipræparater vil blive modtaget fra egnede patienter med invasivt karcinom jfr. indgangskriterierne i protokol DBCG 82-TM og fra egnede patienter med duktalet in situ karcinom (intraduktalt karcinom) jfr. indgangskriterierne i protokol DBCG 82-IS.

Makroskopisk undersøgelsesprocedure.

Ved perifer tumorektomitype vil der være suturafmærkning svarende til bundfascien i den centrale, papilnære spids. Ved den centrale tumorektomitype vil der være suturafmærkning såvel kl. 12 som lateralt svarende til bunden af præparatet.

Peroperativ procedure.

Kirurgerne ønsker under operationen at vide, hvorvidt tumor er fjernet makroradikalt.

Det ufikserede præparat undersøges ved at tværskære det i så tynde skiver, som det er muligt. Disse lægges systematisk op (Fig. 4), og man foretager herefter en visuel og palpatorisk vurdering af, om der er tumurvæv svarende til resektionsfladerne, og hvor stor afstanden skønnes. Resultatet meddeles operatøren, eventuelt samtidig med et frysesnitssvar. Herved kan operationen om ønsket udvides. Den peroperative vurdering af makroradikal operation bygger således på en ren makroskopisk vurdering, men kan naturligvis, hvis der er tvivl, suppleres med frysesnitsundersøgelse. Til hjælp ved den makroskopiske vurdering og til dokumentation kan de systematisk oplagte vævsskiver røntgenfotograferes.

Præparatet vurderes om relevant samtidigt for tumors største diameter og eventuelt efter fiksering desuden for forekomst af resttumurvæv i eventuel kavitet, andre tumorområder og vævets karakter i øvrigt. Såfremt tumorektomipræparatet fremsendes med henblik på frysesnitsundersøgelse og/eller receptorundersøgelse

m.m., følges proceduren under afsnittet biopsi.

Aksildissektionspræparat.

Dette præparat vil som aksilfedtpræparatet ved mastektomi være tillempet trekantet og afmærket med sutur svarende til aksiltop (lateralt). Det udskæres med henblik på forekomst af lymfeknuder, deres lokalisering og antal. Vurdering foretages rutinemæssigt ved en palpatorisk og visuel gennemgang af præparaterne. Det kan være en lettelse at røntgenfotografere præparaterne, eventuelt efter gennemskæring (for at gøre præparaterne ensartet tykke). Ved røntgenfotografering isoleres lymfeknuderne sikkert, og specielt de fedtinfiltrerede lymfeknuder lader sig ane på grund af en smal vævsbrømme af lymfatisk væv. Røntgenbilledet kan samtidigt anvendes til nummerering og eventuel gruppering eller niveaufastlæggelse af lymfeknuderne. Man må altid vurdere, om man ved gennemskæring af præparaterne deler lymfeknuderne for at undgå en overvurdering af lymfeknudernes antal og eventuelt antal af tumorpositive lymfeknuder. Isolerede tumorinfiltrater i fedt og bindevæv, der ikke kan erkendes som lymfeknude, regnes for lymfeknudemetastase. I tilfælde af tumorkonglomerat i aksilfedt må man forsøge makroskopisk at danne sig et indtryk af antallet af lymfeknuder. Dette lader sig som regel ikke gøre mikroskopisk.

Til histologisk undersøgelse udtages rutinemæssigt følgende snit (Fig. 5):

- A. Tumorsnit (fra de tilfælde, hvor tumorektomipræparatet følger en diagnostisk biopsi af "større" karcinom). Der udtages om muligt mindst fire snit medinddragende såvel perifere som centrale områder. Såfremt selve tumorektomipræparatet fremsendes også med henblik på receptorundersøgelse, foretages denne del af undersøgelsen øjeblikkeligt og efter den metode, der er nævnt under afsnittet biopsi. Ved ductalt carcinoma in situ bør "tumor" totalindstøbes for at udelukke invasion (jævnfør patologiprocedure, protokol DBCG 82-IS).
- B. Operationskavitets væg. Mindst to snit med henblik på forekomst af restkarcinom.
- C. Relation til hud over tumor eller tumorkavitet. Et snit tages vinkelret på tumor og/eller tumorkavitet. Areola og papil regnes ikke for ovenliggende hud. Ved centrale tumorer tages hudsnit derfor fra nærmeste hud uden for areola-/papilområdet.
- D. Eventuelt papil og areola. Der tages minimalt ét sagittalt snit igennem såvel papil- som areolaområdet. En mere tilfredsstillende udskæringsmetode kan være at tage et tværsnit af papil-/areolaovergangen, samtidig med at den øvrige papilrest opskæres sagittalt.
- E. Relation til bundfascie. Mindst ét snit taget vinkelret på tumor og/eller operationskaviteten.
- F. Nærmeste relationer til sideresektionsflader. Mindst ét snit fra hver af sideresektionsfladerne taget vinkelret på tumor og/eller tumorkaviteten, også selvom man ikke makroskopisk har mistanke om karcinomforekomst.



G. Øvrige mammakirtelvæv. Mindst to snit tages "tilfældigt" mere end 1 cm fra makroskopisk tumorbvæv.

H. Fokale processer i øvrigt. Mindst ét snit fra hver.

I. Lymfeknuder i aksilfedt. Mindst ét snit fra hver makroskopisk påvist lymfeknude.

#### MIRKOSKOPISK PROCEDURE

##### Mammapræparater

Følgende histologiske parametre vurderes: Tumortype(r), anaplasigrad, forekomst af invasivt karcinom i tumorkavitets væg, overliggende hud, bundfascie, sideresektionsflader, makroskopisk karcinomsuspekt område >1 cm fra tumor (makroskopisk multicentrisk karcinom), forekomst af intraduktalt karcinom og/eller carcinoma lobulare in situ uden for tumor (mere end 1 cm fra karcinomet), indvækst i perifere nerver, blodkar og lymfekar, forekomst af Paget i papil.

Tumor klassificeres efter WHO, Histological Typing of Breast Tumours, 1982.

Man anfører i rubrikken for karcinomtyper på patologiskemaet såvel de(n) almindelige diagnose(r) som specifikke kodenumre jfr. den nye WHO-klassifikation.

Man bør således, når man har påvist flere karcinomtyper, anføre alle disse.

Anaplasigraduering udføres kun på almindelige duktalet karcinomer (NOS). Gradueringen vurderes efter Bloom's kriterier refereret i WHO, Histological Typing of Breast Tumours, 1968, med følgende modifikation: I stedet for at vurdere det samlede antal hyperkromatiske kerner og mitoser (2. gradueringsfaktor) vurderer man antallet af typiske mitoser pr. HPF (x400). 0-1 mitose betyder således 1 point, 2-3 mitoser 2 points, 4 eller flere mitoser 3 points. Som mitose defineres de "kerner", hvor kromosomerne kan erkendes. Det vil i praksis sige fra den sidste halvdel af profasen og til slutningen af telofasen og begyndelsen af kernerekonstruktionsfasen. Man skal således kunne erkende, at kernerne er i mitose, således at man undgår at medvurdere pyknotiske kerner og artefakts. Typeklassifikation og anaplasigraduering skal vurderes på optimalt fikseret materiale. Man bør derfor altid undgå tidligere nedfrosset materiale (frysesnitrest) og som hovedregel restkarcinom i mastektomi præparatet. Ufuldstændig eller langsom fiksering medfører ændringer af såvel vækstform som kerne kvaliteter. Man bør ligeledes sikre sig en differentieret kernefarvning uden tendens til overfarvning.

Forekomst af tumorbvæv i tumorkavitets væg, overliggende hud, sideresektionsflader, bundfascie og andre områder (multicentrisk forekomst), betyder forekomst af invasivt karcinom i disse lokaliteter. In situ karcinom betyder således ikke forekomst af tumorbvæv i disse lokalisationer.

Forekomst af invasivt karcinom i hud over tumor betyder forekomst af invasivt karcinom i dermis og eventuelt epidermis, hvad enten forekomsten er i lymfekar eller i det mellemliggende koriumstroma. Areola og papil regnes ikke for overliggende hud, og ved subareolære karcinomer vurderes derfor nærmeste hudområde uden for areola.

Ved multicentrisk forekomst af invasivt karcinom forstås såvel makroskopisk erkendeligt (mikroskopisk bekræftet) som kun ("tilfældigt") mikroskopisk påvist karcinom i mere end 1 cm's afstand fra hovedtumor.

Forekomst af in situ duktalt (intraduktalt) karcinom og carcinoma lobulare in situ betyder forekomst uden for selve hovedtumor og altså i mere end 1 cm's afstand fra denne. Forekomst inden for hovedtumors område angives under karcinomtype.

Forekomst af invasion i nerver, blodkar og lymfekar vurderes på baggrund af alle snit fra mamma og alle snit fra eventuelt processus axillaris og aksilfedt, idet dog lymfeknuderne selv udelades.

Ved indvækst i nerver forstås indvækst i såvel nerveskeden som selve nerven, hvadenten denne er beviseligt i eller uden for kar.

Indvækst i blodkar kan være sikker (samtidig forekomst af fibrinthrombe og/eller endotelcelleproliferation og/eller fibrosereaktion) eller usikker (forekomst af tumorceller i blodkar uden reaktion jfr. ovenstående parametre).

Indvækst i lymfekar betyder indvækst i et endotelcellebeklædt hulrum uden erythrocyter i lumen og uden elastisk materiale og/eller glat muskulatur i væggen.

#### Aksilfedt og processus axillaris

Antal af lymfeknuder og antal af lymfeknuder med metastase vurderes.

Gennemvækst af metastatiske lymfeknuders kapsel vurderes.

## Anatomisk skitsetegning af mamma og dens relationer

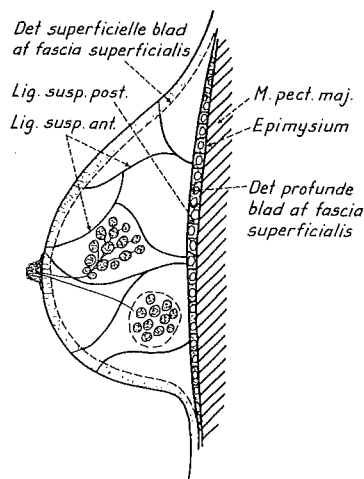
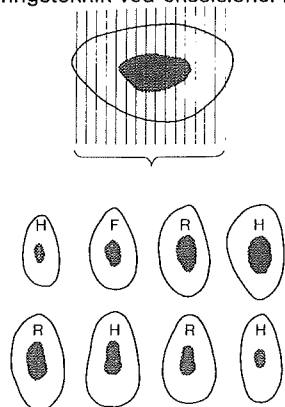


Fig. 1

## Udskæringsteknik ved ekscisionel mammabiopsi

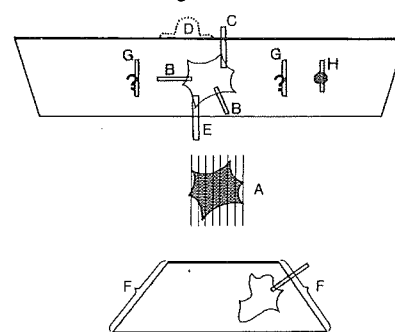


H: Histologi F: Frysesnit R: Receptorus. m.m.

Biopsisikring ved cancer mammae. Bemærk, at „endestykkerne” med makroskopisk tumorvæv sammen med hver anden af de mellemiggende vævsskiver udvælges til alm. histologi (incl. frysesnit). De øvrige vævsskiver, der indeholder tumorvæv, tages til receptorus. m.m., idet alt benigt væv fraskæres. Man nedfryser således kun makroskopisk erkendeligt tumorvæv.

Fig. 2

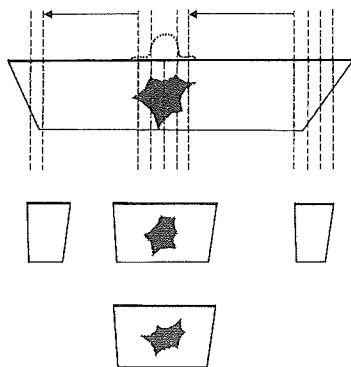
## Definitiv udskæringsteknik ved mastektomi



- A: Tumorsnit, se fig 2.  
 B: Tumorkavitets væg (resttumor), 2 snit.  
 C: Nærmeste hudrelation, 1 snit.  
 D: Papiel og areola, 1 snit.  
 E: Nærmeste bundfascierelation, 1 snit.  
 F: Nærmeste relation til sidere-sektionsflader, kun snit ved mistanke om karcinomforekomst.
- G: Øvrige kirtelvæv, 1 snit fra hver af de fire perifere kvadranter. Tages >1 cm fra karcinomet.  
 H: Andre fokale processer, 1 snit fra hver.  
 I: Lymfeknuder i processus axillaris og aksilfedt, mindst 1 snit fra hver makroskopisk påvist lymfeknude.

Fig. 3

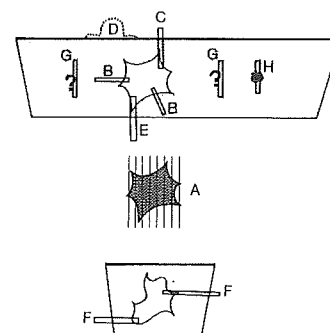
## Peroperativ udskæringsteknik ved tumorektomi



Præparatet opskæres i 3-4 mm tynde vævsskiver. Disse oplægges i rækkefølge. Derefter vurderes, om tumor er fjernet makroradikalt.

Fig. 4

## Definitiv udskæringsteknik ved tumorektomi



- A: Tumorsnit, se fig. 2.  
 B: Tumorkavitets væg (resttumor), 2 snit.  
 C: Nærmeste hudrelation, 1 snit.  
 D: Papiel og areola, 1 snit.  
 E: Nærmeste bundfascierelation, 1 snit.  
 F: Nærmeste relation til sidere-sektionsflader, 2 snit.
- G: Øvrige kirtelvæv, 2 snit. Tages > 1 cm fra karcinomet.  
 H: Andre fokale processer, 1 snit fra hver.  
 I: Lymfeknuder i aksilfedt, mindst 1 snit fra hver makroskopisk påvist lymfeknude.

Fig. 5

## II,3 STRÅLEBEHANDLING

### FORORD

Der angives i dette afsnit retningslinier for postoperativ strålebehandling af c. mammae, dels efter mastektomi og partiel aksildissektion, dels efter tumorektomi og partiel aksildissektion. For førstnævnte er angivet retningslinier for behandling med såvel højvoltage- som lavvoltageapparat.

Retningslinierne for behandling med lavvoltageapparat er identisk med de tidligere, i 1977, udarbejdede. Retningslinierne for behandling med højvoltageapparat er revideret betydeligt i forhold til tidligere og er udarbejdet på grundlag af oplysninger indhentet ved terapiscanning af patienter på Radiumstationen i Århus, samt ved litteraturstudier og erfaringer fra den tidligere anvendte strålebehandling i DBCG's regi. Det skal understreges, at det ikke er muligt at opnå en helt ensartet behandling, idet det har været nødvendigt at tage hensyn til en række variable faktorer (patienttykkelse, cicatricens udstrækning, primær tumors lokalisation, akut hudreaktion og ved tumorektomi tillige mamas størrelse, radikaliteten af det operative indgreb osv.).

Retningslinierne for højvoltagebehandling er opdelt i 6 selvstændige afsnit; men de enkelte radiumstationer vil kun have behov for at anvende 3 afsnit svarende til apparatur og valgt teknik.

### HØJVOLTBEHANDLING EFTER TOTAL MASTEKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION

Behandlingsvolumen (targetvolumen) hos patienter med okkult sygdom:

Man har defineret, at behandlingsområdet skal omfatte thoraxvæg omkring cicatricen, lymfeknuder i aksillen og supra/infraclav. regionen samt samsidige parasternale lymfeknuder, og man forlanger, at patienten er lejret i en bagskal med armen  $90^{\circ}$  -  $120^{\circ}$  abduceret og hånden anbragt i højde med pande eller baghoved.

Udstrækningen af targetområdet i denne standardlejring er da som vist i Fig. 29 - 38, ved et oversigtsbillede og en række CT-scan (side 71a - 71e).

Skønt targetområdet er sammenhængende, vil det af behandlingstekniske årsager blive opdelt i 3 dele:

1. lymfeknuder i aksil og supra/infraclav. region,
2. parasternale lymfeknuder,
3. cicatriceområde

Behandlingen af område 2 og 3 vil kunne ske dels med højenergisk elektronbestråling, dels ved fotonbestråling og derfor vil beskrivelsen være opdelt i to afsnit.

#### A. Behandling af regionale lymfeknuder og cicatriceområdet med elektronbestråling.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 3 felter fastlagt på følgende måde:

Aksil- og supra/infraclav. feltet (se Fig. 1).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum,

Proksimale grænse: underkanten af 6. halshvirvel,

Laterale grænse: skal opadtil omfatte overgangen mellem collum og caput humeri,

således at feltet inkluderer den mest laterale ende af cikatricen og aksilindholdet til bageste aksillærfold,

Distale grænse: 2-3 cm proksimalt for angulus scapulae sv.t. hvor costa VII tangerer laterale thoraxvæg,

Dybde: det halve a-p mål bestemt ved underkanten af caput humeri som angivet på Fig. 2.

Afdækning:

Larynx

collum humeri, en skrå afdækning gennem overgangen mellem caput og collum humeri,

pulmones, starter medialt på højde med costa I's tilhæftning på sternum og går lateralt for dette bueformet, evt. retlinet, nedad  $\frac{1}{2}$  - 1 cm medialt for indersiden af den laterale benede thoraxvæg,

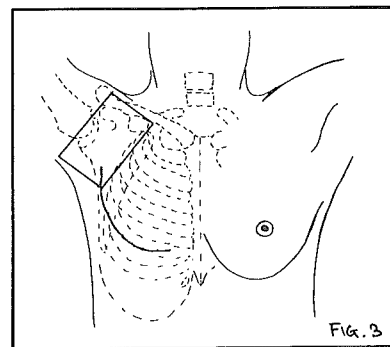
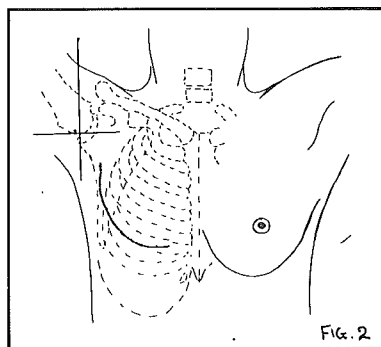
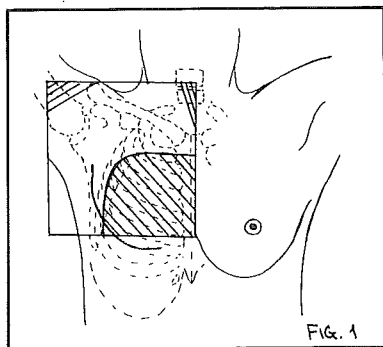
Bolus: hvor targetområdet går ud i huden benyttes bolus (dvs. 3 cm på hver side af cikatricen),

Risikoorganer: medulla spinalis, i den øverste del af feltet ligger medulla i en dybde sv.t. bageste del af targetvolumen og vil derfor blive udsat for en utiladelig stor dosis. Dette undgås ved en vinkling  $10^{\circ}$ - $20^{\circ}$  fra midsagittalplanet, og herved mindskes dosis tillige til oesophagus og trachea.

pulmones: den foreskrevne afdækning skåner lungen i den grad, det er muligt.

Strålekvalitet: anteriort fotonfelt fra lineær accelerator (6-16 MVR) vinklet  $10^{\circ}$ - $20^{\circ}$  og med SSD = 100 cm, som måles til feltkrydset,

Boost: i tilfælde, hvor det anteriøre felt ikke kan sikre en tilstrækkelig stor absorberet dosis i den bageste del af targetvolumen, bør der suppleres med et posterioirt eller lateralt boostfelt (se Fig. 3).



Parasternal-feltet (se Fig. 4).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien gennem sternum.

Proximale grænse: en horisontal linie gående gennem costa I ved tilhæftningen på sternum dvs. grænse for lungeafdækning.

Laterale grænse: bestemmes af feltbredden, der skal være 6 cm opadtil og 5 cm nedadtil.

Distale grænse: sv.t. overkanten af costa V's tilhæftning på sternum, idet kun parasternale lymfeknuder til og med 4. intercostalrum medbestråles.

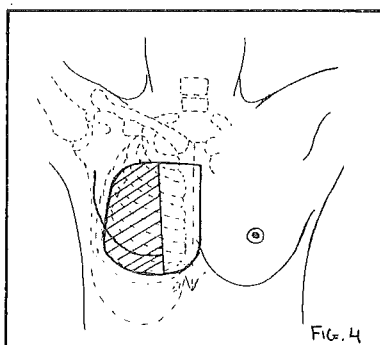
Dybde: bestemmes ved ultralyd som afstanden til pleura +  $\frac{1}{2}$  cm.

Bolus: der anvendes ikke bolus.

Risikoorganer: pulmones og evt. cor, en individuel bestemmelse af targetdybden og dermed elektronenergien er den eneste mulighed for samtidigt at sikre fuld dosis til lymfeknudeområdet og en skånsom behandling af lunge og evt. hjerte.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så targetvolumen er omsluttet af 85%-isodosekurven.

I tilfælde, hvor dybden ikke er målt, må energien fastsættes ved et skøn (12 MeV). SSD måles til midten af feltet.



Cikatricefeltet (se Fig. 5).

Mediale grænse: )  
Proximale grænse: ) sammenstødende til felt 1 og 2.  
Laterale grænse: )

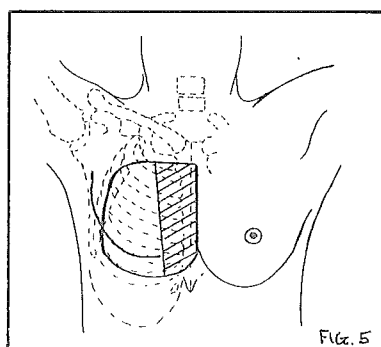
Distale grænse: Aksil-supra/infraclav.feltets distale grænse. I tilfælde, hvor disse grænser ikke dækker cikatricen med en margin på ca. 3 cm, må feltet udvides.

Dybde: bestemmes ved ultralyd som afstanden til pleura  $\frac{1}{2}$  cm (svarende til tykkelse af costae).

Bolus: der anvendes ingen bolus.

Risikoorganer: pulmones, en individuel bestemmelse af targetdybden og dermed elektronenergien vil igen give den bedste mulighed for at sikre fuld absorberet dosis i targetområdet og en skånsom behandling af den bagved liggende lunge.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så targetvolumen er omsluttet af 85%-isodosekurven. I tilfælde, hvor dybden ikke er målt, må energien fastsættes ved et skøn (6 MeV). SSD måles til midten af feltet.



### Rekommenderede stråledoser og fraktionering.

Specifikationen af absorberede doser sker som angivet i ICRU 29, og der vil blive brugt følgende størrelser:

maximum absorberet dosis i target ( $D_{T, \max}$ )

minimum absorberet dosis i target ( $D_{T, \min}$ )

median absorberet dosis i target ( $D_{T, \text{median}}$ )

Bemærkning:  $D_{T, \text{median}} = \frac{1}{2}(D_{T, \max} + D_{T, \min})$ .

Denne størrelse benyttes til specifikation af ordinerede absorberede doser.

For fotonfelter skal  $D_{T, \text{median}} \geq 90\%$  af  $D_{T, \max}$  og

for elektronfelter vil  $D_{T, \text{median}} \geq 92.5\%$  af  $D_{T, \max}$ .

Planlægningen af en behandling bør foretages således, at hvert felt behandles hver behandlingsdag, og så alle felter får samme antal fraktioner.

Desuden gælder følgende:

a. ved behandling 5 x ugentlig

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| 1. lymfeknude aksil-supra/infraclav. | $D_{T, \text{median}} = 50.00 \text{ Gy.}$ |
| 2. parasternale lymfeknuder          | $D_{T, \text{median}} = 50.00 \text{ Gy.}$ |
| 3. cikatriceområde                   | $D_{T, \max} = 50.00 \text{ Gy}$           |

Behandlingen gives over 25 fraktioner, dog må  $D_{T, \max}$  ikke overstige 55.00 Gy. Hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T, \text{median}}$  nedsættes p.g.a. ovenstående, kan der suppleres med boost behandling.

b. ved behandling 4 x ugentlig

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 1. lymfeknude aksil-supra/infraclav. | $D_{T, \text{median}} = 48.00 \text{ Gy}$ |
| 2. parasternale lymfeknuder          | $D_{T, \text{median}} = 48.00 \text{ Gy}$ |
| 3. cikatriceområde                   | $D_{T, \max} = 48.00 \text{ Gy}$          |

Behandlingen gives over 22 fraktioner, dog må  $D_{T, \max}$  ikke overstige 52.80 Gy. Hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T, \text{median}}$  nedsættes p.g.a. ovenstående, kan der suppleres med boost behandling.

c. ligeledes kan der suppleres med boost behandling mod dybtliggende dele af target volumen, såfremt det skønnes nødvendigt.

d. ved pause i behandlingen skal der suppleres med et helt antal fraktioner, 1 fraktion for hver hel uges pause.

e. specificeret absorberet dosis ( $D_{T, \text{median}}$ ) noteres i strålebehandlingskema.

f.  $D_{T, \max}$  og  $D_{T, \min}$  skal ligeledes anføres i strålebehandlingskema, hvis variationen i absorberet dosis i targetområdet overstiger  $\pm 10\%$  af  $D_{T, \text{median}}$ .

### B. Behandling af regionale lymfeknuder og cikatriceområdet med tangentielle felter.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 3 eller 4 felter fastlagt på følgende måde:

Aksil- og supra/infraclav.feltet (se Fig. 6)

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: underkanten af 6. halshvirvel.

Laterale grænse: skal opadtil omfatte overgangen mellem collum og caput humeri, således at feltet inkluderer den mest laterale ende af cikatricen og aksilindholdet til bageste aksillærfold.

Distale grænse: underkanten af costa II's tilhæftning på sternum. (Dog afhængig af om abduktionen af armen muliggør placering af det laterale tangentielle felt).

Dybde: det halve a-p mål bestemt ved underkanten af caput humeri, som angivet på Fig. 7.

Afdækning:

larynx

collum humeri, en skrå afdækning gennem overgangen mellem caput og collum humeri.

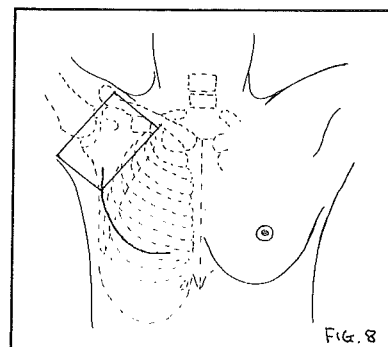
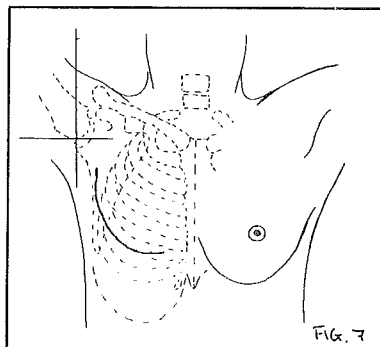
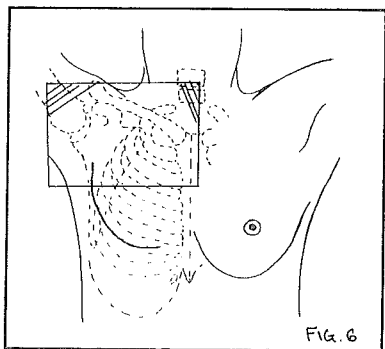
Bolus: hvor targetområdet går ud i huden benyttes bolus (dvs. 3 cm på hver side af cikatricen).

Risikoorganer: medulla spinalis, i den øverste del af feltet ligger medulla i en dybde svarende til bageste del af targetvolumen og vil derfor blive udsat for en utilladelig stor dosis. Dette undgås ved en vinkling  $10^{\circ}$ - $20^{\circ}$  fra midtsagittalplanet. Herved mindskes dosis tillige til oesophagus og trachea.

pulmones; for at mindske dosis lægges nederste feltgrænse så langt proximalt som placeringen af de tangentielle felter tillader det, sædvanligvis sv.t. underkanten af costa II.

Strålekvalitet: anteriort fotonfelt fra lineær accelerator (4-16 MVR) vinklet  $10^{\circ}$ - $20^{\circ}$  og med SSD = 100 cm, som måles til feltkrydset.

Boost: i tilfælde, hvor det anteriore felt ikke kan sikre en tilstrækkelig stor absorberet dosis i den bageste del af targetvolumen i aksillen, bør der suppleres med et posterioirt eller lateralt boostfelt (se Fig. 8).





Tangentielle felter til parasternale lymfeknuder og cikatricen (se Fig. 9).

Mediale grænse: mediale feltindgang lægges mindst 3 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: sv.t. underkanten af costa II, dvs. distale begrænsning af anteriore aksilsupra/infraclav.felt.

Laterale grænse: laterale feltindgang lægges sv.t. midtaksillærlinien, dog således at den laterale del af cikatricen og aksillen er inkluderet.

Distale grænse: lægges sv.t. 1 cm under modsidige sulcus inframammalis eller 3-4 cm distalt for cikatricen.

Dybde: parasternale lymfeknuder's beliggenhed kan bestemmes ved ultralyd i intercostalrum 2,3 og 4 ved måling 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side.

Dybden vil da være afstanden til pleura +  $\frac{1}{2}$  cm. I tilfælde, hvor dybden ikke er målt, må de parasternale lymfeknuder anslås at ligge i en dybde af mindst 3 cm i en afstand på 3 cm lateralt for midtlinien. Såfremt dette område ikke er inkluderet i det tangentielle feltvolumen, bør de parasternale lymfeknuder behandles via et separat parasternalt felt.

Afdækninger: for at opnå retlinet medial feltindgang bør der anvendes afdækninger på både mediale og laterale tangentielle felt (se Fig. 10).

Bolus: der anvendes bolus, hvor targetområdet går ud i huden, dvs. 3 cm på begge sider af cikatricen.

Risikoorganer: pulmones, evt. cor og raske side af thoraxvæggen.

Det er nødvendigt individuelt at afgøre, om de parasternale lymfeknuder kan medbestråles i de tangentielle felter, dvs. om man kan sikre fuld dosis til dette targetområde, uden at feltbredden bliver uacceptabel (går langt over på modsatte side) og/eller for stort lunge-hjertevolumen må medbestråles.

Strålekvalitet: medialt og lateralt fotonfelt fra lineær accelerator (4-8 MVR). Vinkling bestemmes af mediale og laterale feltindgang, og en homogen dosis opnås ved brug af individuelle kiler eller kompensationsfiltre. SSD = 100 cm til feltindgang.

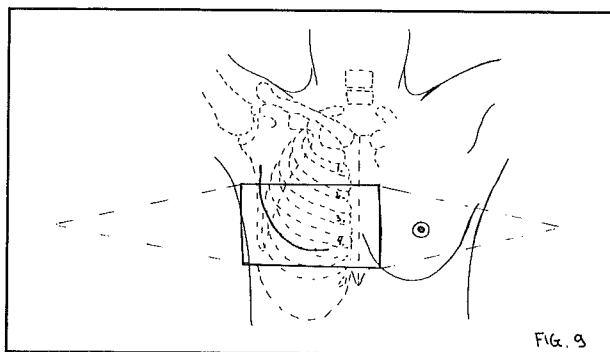


Fig. 9

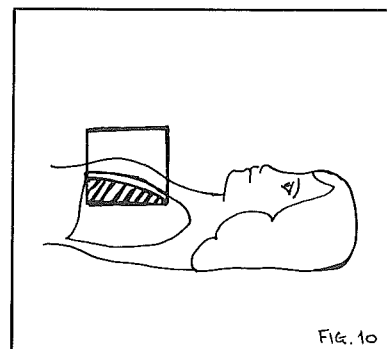


Fig. 10

Anteriort felt til parasternale lymfeknude og tangentielle felter til cikatricen.

Parasternalt felt (se Fig. 11).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien.

Proximale grænse: underkanten af costa II's tilhæftning på sternum.

Laterale grænse: bestemmes af feltbredden, der skal være 6 cm.

Distale grænse: sv.t. costa V's tilhæftning på sternum, idet parasternale lymfeknuder til og med 4. intercostalrum medbestråles.

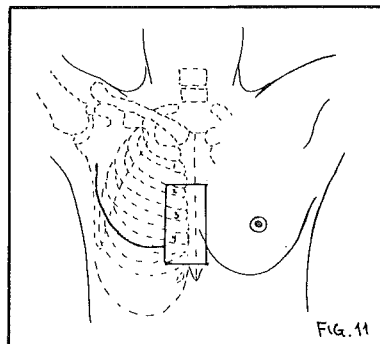
Dybde: bestemmes ved ultralyd som afstanden til pleura +  $\frac{1}{2}$  cm.

Bolus: der anvendes bolus på evt. cikatrice i feltet.

Risikoorganer: pulmones, cor, oesophagus og medulla.

Dosis til targetområdet vil blive tilstrækkelig med alle nedenfor nævnte strålekvaliteter; men af hensyn til dosis i oesophagus og medulla spinalis vil cobolt eller 4 MVR være mest acceptabel.

Strålekvalitet: anterior fotonfelt fra lineær accelerator 4-6 MVR eller cobolt-apparat. SSD måles til feltkrydset.



Tangentielle cikatricefelter (se Fig. 12).

Mediale grænse: bestemmes af laterale parasternale feltgrænse.

Proximale grænse: bestemmes af anteriore aksil-supra/infraclav.felt.

Laterale grænse: midtaksillærlinien, eller således at laterale del af cikatricen og aksillen er inkluderet.

Distale grænse: lægges sv.t. 1 cm under modsidige sulcus inframammalis eller 3-4 cm distalt for cikatricen.

Dybde: til udsiden af den benede thoraxvæg.

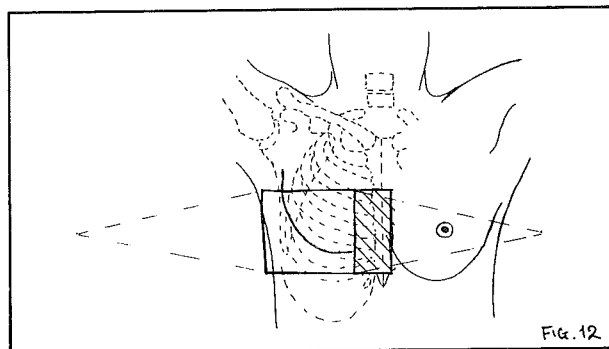
Afdækninger: for at opnå retlinet medial feltindgang anvendes afdækning bagtil på både mediale og laterale tangentielle felt (herved udlignes for thoraxvæggens skrå forløb i sagittalplanet).

Bolus: der anvendes bolus på evt. cikatrice.

Risikoorganer: pulmones, cutis ved sammenstødende felter.

Ved sammenstødning af tangentielle felter med anteriore felter kan både over- og underdosering i cutis og subcutis forekomme. Præcis placering af felter og afdækninger er derfor nødvendig.

Strålekvalitet: 4-8 MVR fotonfelter fra lineær accelerator. Vinkling bestemmes af mediale og laterale feltindgang, og der anvendes kiler eller kompensationsfiltre for at opnå homogen dosis. SSD måles til feltindgangen.



### Rekommanderede stråledoser og fraktionering.

Specifikationen af absorberede doser sker som angivet i ICRU 29, og der vil blive brugt følgende størrelser:

- maximum absorberet dosis i target ( $D_{T,max}$ )
- minimum absorberet dosis i target ( $D_{T,min}$ )
- median absorberet dosis i target ( $D_{T,median}$ )

Bemærkning:  $D_{T,median} = \frac{1}{2}(D_{T,max} + D_{T,min})$ .

Denne størrelse benyttes til specifikation af ordinerede absorberede doser.

For fotonfelter skal  $D_{T,median} \geq 90\%$  af  $D_{T,max}$  og

for elektronfelter vil  $D_{T,median} \geq 92.5\%$  af  $D_{T,max}$ .

Planlægningen af en behandling bør foretages således, at hvert felt behandles hver behandlingsdag, og så alle felter får samme antal fraktioner.

Desuden gælder følgende:

a. ved behandling 5 x ugentlig

- |                                      |                           |
|--------------------------------------|---------------------------|
| 1. lymfeknude aksil-supra/infraclav. | $D_{T,median} = 50.00$ Gy |
| 2. parasternale lymfeknuder          | $D_{T,median} = 50.00$ Gy |
| 3. cikatriceområde                   | $D_{T,median} = 50.00$ Gy |

Behandlingen gives over 25 fraktioner, dog må  $D_{T,max}$  ikke overstige 55.00 Gy. Hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T,median}$  nedsættes p.g.a. ovenstående, kan der suppleres med boost behandling.

b. ved behandling 4 x ugentlig

- |                                      |                           |
|--------------------------------------|---------------------------|
| 1. lymfeknude aksil-supra/infraclav. | $D_{T,median} = 48.00$ Gy |
| 2. parasternale lymfeknuder          | $D_{T,median} = 48.00$ Gy |
| 3. cikatriceområde                   | $D_{T,median} = 48.00$ Gy |

Behandlingen gives over 22 fraktioner, dog må  $D_{T,max}$  ikke overstige 52.80 Gy. Hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T,median}$  nedsættes p.g.a. ovenstående, kan der suppleres med boost behandling.

c. ligeledes kan der suppleres med boost behandling mod dybtliggende dele af targetvolumen, såfremt det skønnes nødvendigt.

d. ved pause i behandlingen, skal der suppleres med et helt antal fraktioner, 1 fraktion for hver hel uges pause.

e. specificeret absorberet dosis ( $D_{T,median}$ ) noteres i strålebehandlings-skema.

f.  $D_{T,max}$  og  $D_{T,min}$  skal ligeledes anføres i strålebehandlings-skema, hvis variationen i absorberet dosis i targetområdet overstiger  $\pm 10\%$  af  $D_{T,median}$ .

#### HØJVOLTBEHANDLING EFTER TUMOREKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION.

Behandlingsvolumen (targetvolumen) hos patienter, der har fået foretaget tumorektomi, vil altid omfatte thoraxvæg med residuale mamma.

Hos DBCG gruppe II patienter (lymfeknudemetastaser i aksillen, og/eller tumor større end 5 cm og/eller hudinvasion og/eller gennemvækst af profunde resektionsflade) skal targetvolumen tillige omfatte lymfeknuder i aksil- og supra/infraclav. regionen samt samsidige parasternale lymfeknuder.

Hos DBCG gruppe I patienter vil targetvolumen kun omfatte thoraxvæg med residuale mamma.

**NB!** Såfremt der er kommunikation mellem tumorektomi- og aksilbiopsikaviteten skal aksillen medbestråles.

Alle patienter skal lejres i en bagskal med armen  $90^{\circ}$  -  $120^{\circ}$  abduceret, og hånden anbragt i højde med pande eller baghoved.

For patienter i DBCG gruppe II er udstrækningen af lymfeknudeområdet i denne standardlejring som vist i Fig. 29 - 38 med oversigtsbillede og CT-scan ved postoperativ strålebehandling.

Targetområdet vil her af behandlingstekniske årsager blive opdelt i 4 dele:

1. lymfeknude i aksil og supra/infraclav.region.
2. parasternale lymfeknuder.
3. thoraxvæg med residuale mamma.
4. "tumorbed" og tumorektomicikatrice.

Targetområde for patienter i gruppe II vil altså omfatte alle 4 områder, mens targetområdet for patienter i gruppe I kun vil omfatte område 3 og 4.

Behandlingen af område 1 skal ske med højenergetisk fotonbestråling, mens område 2 og 3 kan behandles med enten tangentiell fotonbestråling eller højenergetisk elektronbestråling.

Område 4 repræsenterer det delområde, der skal have en supplerende behandling (boost). Elektronbestråling vil her være at foretrække; men der kan anvendes fotonbestråling. Endelig vil implantation af radionuklider i flere tilfælde kunne benyttes med fordel.

C. Behandling af residuale mamma, thoraxvæg samt regionale lymfeknuder med tangentielle felter.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 4 felter fastlagt på følgende måde:

Aksil- og supra/infraclav. feltet (se Fig. 13).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: underkanten af 6. halshvirvel.

Laterale grænse: skal opadtil omfatte overgangen mellem collum og caput humeri, således at feltet inkluderer den mest laterale ende af cikatricen og aksilindholdet til bageste aksillærfold.

Distale grænse: underkanten af costa II's tilhæftning på sternum (dog afhængig af tumors placering i feltsammenstødningen, samt om abduktionen af armen muliggør placering af det laterale tangentielle felt).

Dybde: det halve a-p mål bestemt ved underkanten af caput humeri, som angivet på Fig. 14.

Afdækning: larynx

collum humeri, en skrå afdækning gennem overgangen mellem caput og collum humeri.

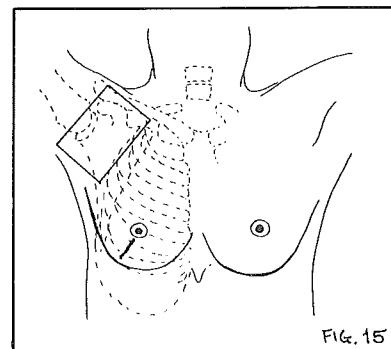
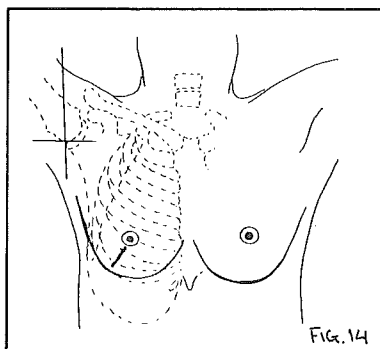
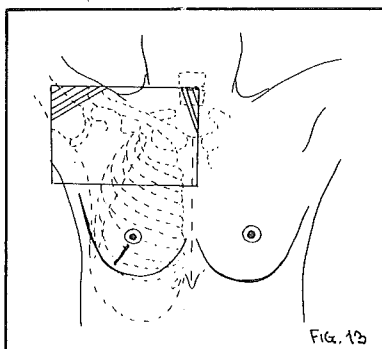
Bolus: hvor targetområdet går ud i huden benyttes bolus (dvs. 3 cm på hver side af cikatricen).

Risikoorganer: medulla spinalis, i den øverste del af feltet ligger medulla i en dybde svarende til bageste del af targetvolumen og vil derfor blive udsat for utilladelig stor dosis. Dette kan undgås ved en vinkling  $10^{\circ}$  -  $20^{\circ}$  fra midtsagittalplanet. Herved mindskes dosis tillige til oesophagus og trachea.

pulmones, for at mindske dosis lægges nederste feltgrænse så langt proximalt som placeringen af de tangentielle felter og primær tumors lokalisation tillader det.

Strålekvalitet: anteriort fotonfelt fra lineær accelerator (4-16 MVR) vinklet  $10^{\circ}$  -  $20^{\circ}$  og med SSD = 100 cm, som måles til feltkrydset.

Boost: i tilfælde, hvor det anteriøre felt ikke kan sikre tilstrækkelig stor absorberet dosis i den bageste del af targetvolumen i aksillen, bør der suppleres med et posteriort eller lateralt aksilboostfelt (Fig. 15).



Tangentielle felter til parasternale lymfeknuder residuale mamma og thoraxvæg (se Fig. 16).

Mediale grænse: mediale feltindgang lægges mindst 3 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: svarende til distale begrænsning af anteriore aksil-supra/infraclav. felt.

Laterale grænse: laterale feltindgang lægges svarende til midtaksillærlinien, dog således at den laterale del af corpus mamma, en evt. cicatrice og aksillen er inkluderet.

Distale grænse: 1 cm under sulcus inframammalis og således at cicatricen er indeholdt i feltet.

Dybde: parasternale lymfeknuder beliggenhed kan bestemmes ved måling med ultralyd i intercostalrum 2,3 og 4, 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side. Dybden vil være afstanden til pleura +  $\frac{1}{2}$  cm. I tilfælde, hvor dybden ikke er målt, må de parasternale lymfeknuder anslås at ligge i en dybde af mindst 3 cm i en af 3 cm lateralt for midtlinien (også afhængig af overliggende mamma's størrelse). Såfremt dette område ikke er inkluderet i det tangentielle feltvolumen, bør de parasternale lymfeknuder behandles via separat parasternalt felt, som beskrevet i afsnittet: Behandling af regionale lymfeknuder og cicatriceområde med tangentielle felter.

Afdækning: for at opnå retlinet medial feltindgang bør der anvendes afdækninger på både mediale og laterale tangentielle felt (se Fig. 17).

Bolus: der anvendes bolus, hvor targetområdet går ud i huden, dvs. 3 cm på begge sider af cicatricen.

Risikoorganer: pulmones, cor og raske side af thoraxvæggen. Det er nødvendigt individuelt at afgøre om parasternale lymfeknuder kan medbestråles i de tangentielle felter, dvs. om man kan sikre fuld dosis til dette targetområde, uden at feltbredden bliver uacceptabel (går langt over på modsatte side) og/eller for stor lunge-hjerte-volumen må medbestråles. Desuden må evt. overdosering respektiv underdosering i mamma og thoraxvæg ved sammenstødning af tangentielle felter med anteriore parasternalfelt vurderes, især hvis dette område er tumornært.

cutis, for at undgå pauser på grund af hudreaktion på cicatriceområdet tilrådes det, at der kun anvendes bolus under sidste halvdel af behandlingen.

Strålekvalitet: medalt og lateralt fotonfelt fra lineær accelerator (4-8 MVR). Vinkling bestemmes af mediale og laterale feltindgang, og en homogen dosis opnås ved brug af individuelle kiler eller kompensationsfiltre. SSD = 100 cm til feltindgang.

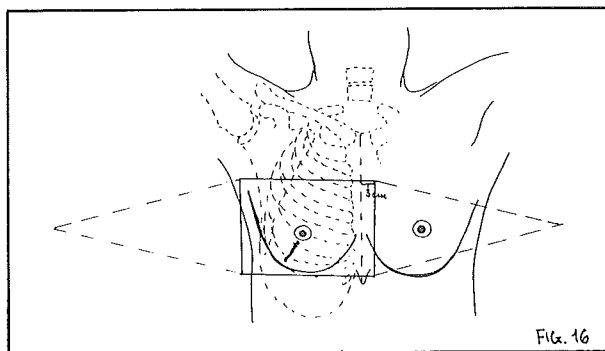


Fig. 16

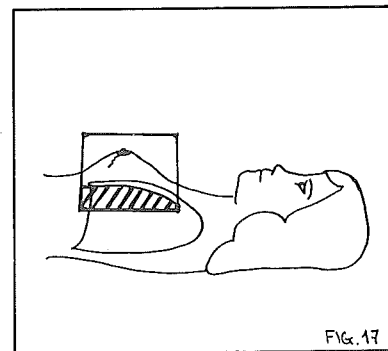


Fig. 17

"Tumorbed" og tumorektomicikatrice (se Fig. 18).

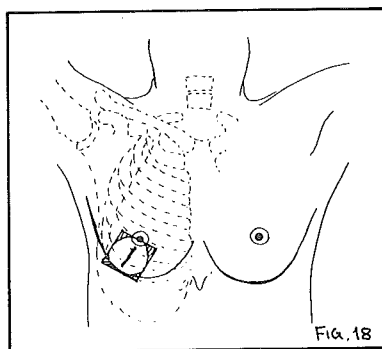
Grænser: området omkring cikatricen med en margin på ca. 3 cm.

Dybde: 1 cm under tumors dybeste begrænsning (bestemmes evt. ud fra præoperativ mammografi eller afmærkning af bunden i "tumorbed" med metalclips).

Bolus: i tilfælde, hvor targetdybden varierer indenfor feltet, skal der fremstilles en bolus, som sikrer, at targetområdets bageste grænse er sammenfaldende med 85%-isodosekurven.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet. I tilfælde, hvor det ikke er muligt at anvende elektronbestråling, kan der benyttes et anteriort shaped fotonfelt eller indskrænkede tangentielle felter fra cobolt eller lineær accelerator (4-6 MVR), og der må da fremstilles en bolus.



#### D. Behandling af residuale mamma, thoraxvæg samt regionale lymfeknuder med elektronbestråling.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 3 felter fastlagt på følgende måde:

Aksil- og supra/infraclav.feltet (se Fig. 19).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien gennem sternum.

Proximale grænse: underkanten af 6. halshvirvel.

Laterale grænse: feltet skal opadtil omfatte overgangen mellem collum og caput humeri, og inkluderer den mest laterale ende af cikatricen samt aksilindholdet til bageste aksillærfold.

Distale grænse: underkanten af costa II's tilhæftning på sternum (dog afhængig af tumors placering i feltsammenstødningen).

Dybde: det halve a-p mål bestemt ved underkanten af caput humeri, som angivet på Fig. 20.

Afdækning: larynx

collum humeri, en skrå afdækning gennem overgangen mellem caput og corpus humeri.

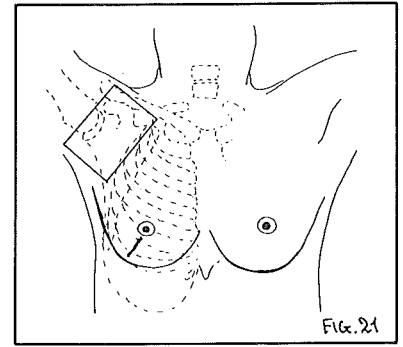
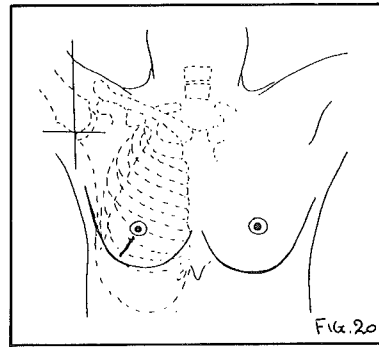
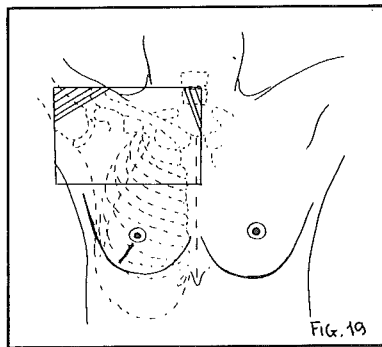
Bolus: hvor targetområdet går ud i huden benyttes bolus (dvs. 3 cm på hver side af cikatricen).

Risikoorganer: medulla spinalis, i den øverste del af feltet ligger medulla i en dybde svarende til bageste del af targetvolumen og vil derfor blive udsat for utilladelig stor dosis. Dette kan undgås ved en vinkling  $10^{\circ}$ - $20^{\circ}$  fra midtsagittalplanei. Herved mindskes dosis tillige til oesophagus og trachea.

pulmones, for at mindske dosis lægges nederste feltgrænse så langt proximalt som primær tumors lokalisation tillader det.

Strålekvalitet: anteriort fotonfelt fra lineær accelerator (4-16 MVR) vinklet  $10^{\circ}$  -  $20^{\circ}$  og med SSD = 100 cm, som måles til feltkrydset.

Boost: i tilfælde, hvor det anteriore felt ikke kan sikre tilstrækkelig stor absorberet dosis i den bageste del af targetvolumen i aksillen, bør der suppleres med et posteriort eller lateraltaksilboostfelt (se Fig. 21).



Elektronfelt til parasternale lymfeknuder, residuale mamma og thoraxvæg (se Fig. 22)

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien gennem sternum.

Proximale grænse: overkanten af corpus mammae, og således at feltet støder sammen med det anteriore aksil-supra/infraclav. felt.

Laterale grænse: laterale grænse lægges så den laterale del af corpus mammae samt laterale og distale del af aksilindholdet er inkluderet.

Distale grænse: 1 cm under sulcus inframammalis og således at cikatricen er indeholdt i feltet.

Dybde: corpus mamma bestråles til udsiden af thoraxvæggen, og dybden fastlægges ved ultralydsmålinger som afstanden til pleura  $\pm$  1 cm. Dybden af de parasternale lymfeknuder bestemmes ligeledes ved hjælp af ultralyd. Der måles 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side i intercostalrum 2,3 og 4 og dybden skal være afstanden til pleura +  $\frac{1}{2}$  cm.

I tilfælde, hvor dybden ikke er målt, må den ansættes til mindst 3 cm. Er der stor forskel på targetdybden fra corpus mammae og de parasternale lymfeknuder, kan feltet deles i to områder, der behandles med hver sin elektronenergi, og det parasternale felts udstrækning skal da svare til beskrivelsen i afsnit A.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping og til opdeling ved bestråling med forskellige energier.



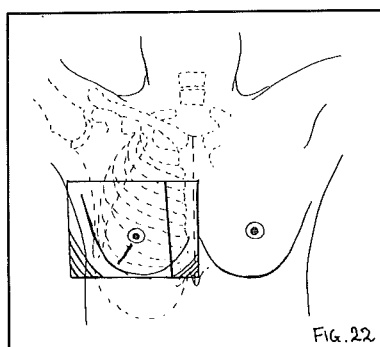
Bolus: der fremstilles en bolus, så targetområdet ligger indenfor 85%-isodosekurven og således, at bageste grænse er sammenfaldende med 85%-kurven.

Risikorganer: pulmones og evt. cor, en individuel bestemmelse af targetdybden og en hertil svarende bolus er den eneste mulighed for samtidig at sikre fuld dosis i targetområdet og en skånsom behandling af lunge og evt. hjerte.

cutis, da det er nødvendigt at anvende bolus for at modificere 85%-isodosekurven svarende til targetdybden, kan strålereaktionen blive så kraftig, at der må indskydes en pause til behandlingen.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet.

NB! Bolus placeres først på patienten efter feltindstillingen, og der foretages ingen SSD-korrektion.



"Tumorbed" og tumorektomicikatrice (se Fig. 23).

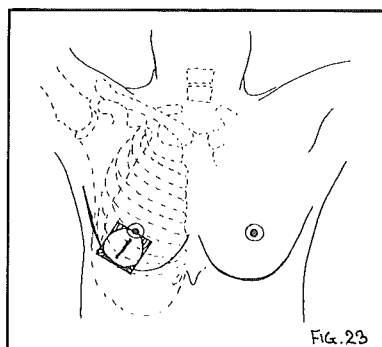
Grænser: området omkring cikatricen med en margin på ca. 3 cm.

Dybde: 1 cm under tumors dybeste begrænsning (bestemmes evt. udfra præoperativ mammografi eller afmærkning af bunden i "tumorbed" med metalclips).

Bolus: i tilfælde, hvor targetdybden varierer indenfor feltet, skal der fremstilles en bolus, som sikrer, at targetområdets bageste grænse er sammenfaldende med 85%-isodosekurven.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet.



### E. Behandling af residuale mamma og thoraxvæg med tangentielle felter.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 3 felter fastlagt på følgende måde:

Tangentielle felter til residuale mamma og thoraxvæg (se Fig. 24).

Mediale grænse: midtlinien på sternum.

Proximale grænse: infraclaviculærregionen, således at den mest proximale del af corpus mamma er inkluderet.

Laterale grænse: midtaksillærlinien, således at den mest laterale del af mamma med evt. tumorektomi cicatrice er inkluderet.

Distale grænse: 1 cm under sulcus inframammalis og således at cicatricen er indeholdt i feltet.

**NB!** såfremt der er kommunikation mellem tumorektomi- og aksilbiopsikaviteten skal aksillen medbestråles.

Dybde: til udsiden af thoraxvæggen.

Afdækninger: for at opnå retlinet medial feltindgang bør der anvendes afdækning på både mediale og laterale tangentielle felt (se Fig. 25).

Bolus: der anvendes bolus, hvor targetområdet går ud i huden, dvs. 3 cm på begge sider af cicatricen.

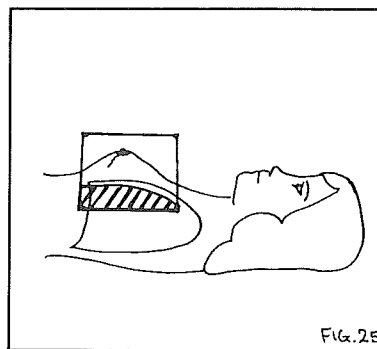
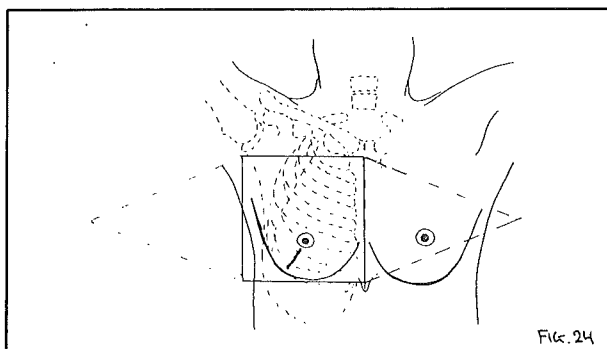
Risikoorganer: pulmones, kun et lille volumen medbestråles, da man kun ønsker dosis til udsiden af thoraxvæggen og ikke medtager parasternale lymfeknuder.

modsidige thoraxvæg, af hensyn til evt. opståen af cancer i modsidige bryst og dermed senere bestråling på modsidige thoraxvæg, er retlinet medial feltindgang mest formålstjenstlig.

cutis, for at undgå pauser på grund af hudreaktion på cicatriceområdet, tilrådes det, at der kun anvendes bolus under sidste halvdel af behandlingen.

Strålekvalitet: medalt og lateralt fotonfelt fra lineær accelerator (4-8 MVR).

Vinkling bestemmes af mediale og laterale feltindgang, og en homogen dosis opnås ved brug af individuelle kiler eller kompensationsfiltre. SSD = 100 cm til feltindgang.



"Tumorbed" og tumorektomicikatrice (se Fig. 26).

Grænser: området omkring cikatricen med en margin på ca. 3 cm.

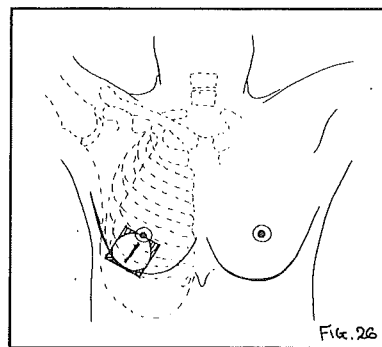
Dybde: 1 cm under tumors dybeste begrænsning (bestemmes evt. udfra præoperativ mammografi eller afmærkning af bunden i "tumorbed" med metalclips).

Bolus: i tilfælde, hvor targetdybden varierer indenfor feltet, skal der fremstilles en bolus, som sikrer, at targetområdets bageste grænse er sammenfaldende med 85%-isodosekurven.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet.

I tilfælde, hvor det ikke er muligt at anvende elektronbestråling, kan der benyttes et anteriort shaped fotonfelt eller indskrænkede tangentielle felter fra cobolt eller lineær accelerator (4-6 MVR), og der må da fremstilles en bolus.



#### F. Behandling af residuale mamma og thoraxvæg med elektronbestråling.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 2 elektronfelter fastlagt på følgende måde:

Elektronfelt mod residuale mamma og thoraxvæg (se Fig. 27).

Mediale grænse: midtlinien på sternum.

Proximale grænse: infraclaviculærregionen, således at den mest proximale del af corpus mamma er inkluderet.

Laterale grænse: midtaksillærlinien, således at den mest laterale del af mamma med evt. tumorektomicikatrice er inkluderet.

Distale grænse: 1 cm under sulcus inframammalis og således at cikatricen er indeholdt i feltet.

NB! såfremt der er kommunikation mellem tumorektomi- og aksilbiopsikaviteten skal aksillen medbestråles.

Dybde: til udside af thoraxvæg - bestemmes ved ultralyd som afstanden til pleura  $\pm$  1 cm.

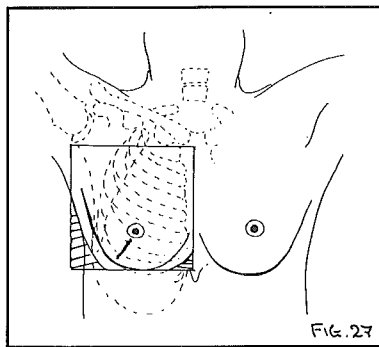
Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Bolus: der fremstilles en bolus, så targetområdet ligger indenfor 85% isodosekurven og således, at bageste grænse er sammenfaldende med 85% kurven.

Risikoorganer: pulmones, kun et lille volumen medbestråles, da man kun ønsker dosis til udsiden af thoraxvæggen og ikke medtager parasternale lymfeknuder.

cutis, da det er nødvendigt at anvende bolus for at modificere 85%-isodosekurven svarende til targetdybden, kan strålereaktionen blive så kraftig, at der må indskydes en pause i behandlingen.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi så største targetdybde er sammenfaldende med 85% dybdedosis. Af hensyn til krumningen af thoraxvæg og corpus mammae er det formålstjenstlig at vinkle feltet  $20^{\circ}$  -  $30^{\circ}$  bort fra midtsagittalplanet. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet.



"Tumorbed" og tumorektomicikatrice (se Fig. 28).

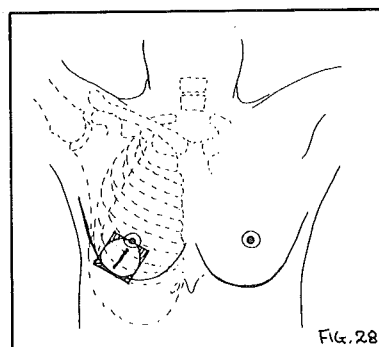
Grænser: området omkring cikatricen med en margin på ca. 3 cm.

Dybde: 1 cm under tumors dybeste begrænsning (bestemmes evt. udfra præoperativ mammografi eller afmærkning af bunden i "tumorbed" med metalclips).

Bolus: i tilfælde, hvor targetdybden varierer indenfor feltet, skal der fremstilles en bolus, som sikrer, at targetområdets bageste grænse er sammenfaldende med 85%-isodosekurven.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet.



### Rekommenderede stråledoser og fraktionering.

Specifikationen af absorberede doser sker som angivet i ICRU 29.

Planlægningen af første del af en behandling bør foretages således, at hvert felt behandles hver behandlingsdag, og så alle felter får samme antal fraktioner.

Desuden gælder følgende:

a. Behandlingen gives over 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge til nedenstående absorberede doser

- |                                      |                           |
|--------------------------------------|---------------------------|
| 1. lymfeknude aksil-supra/infraclav. | $D_{T,median} = 50.00$ Gy |
| 2. parasternale lymfeknuder          | $D_{T,median} = 50.00$ Gy |
| 3. thoraxvæg med residuale mamma     | $D_{T,median} = 50.00$ Gy |

For område 1 må  $D_{T,max}$  ikke overstige 55.00 Gy, så hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T,median}$  må nedsættes, må der suppleres med boost behandling mod området.

b. Specificeret absorberet dosis ( $D_{T,median}$ ) noteres i strålebehandlings-skema.

c.  $D_{T,max}$  og  $D_{T,min}$  skal ligeledes anføres i strålebehandlings-skema, hvis variationen i absorberet dosis i targetområdet overstiger  $\pm 10\%$  af  $D_{T,median}$ .

d. Ved pause i behandlingen skal der suppleres med hele antal fraktioner, 1 fraktion for hver hel uges pause.

e. Efter de 25 fraktioner holdes om nødvendigt 1-2 ugers pause.

f. Behandlingen afsluttes med boost mod tumorområde og cikatrice på fra 5 til 12 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge og en daglig absorberet dosis på  $D_{T,median} = 2.00$  Gy. Antallet af fraktioner afhænger af operationens radikalitet.

g. Det afsluttende boost kan også gives i form af et implant med en til det ovenstående svarende ækvivalent absorberet dosis.

### LAVVOLTBEHANDLING EFTER MASTEKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION

a. Der behandles med 2 sæt opponerende felter, dels mod aksillære og supraclaviculære lymfeknuder og dels mod cikatrice.

b. Centraldosis skal være 3600 R givet på 20 fraktioner over 4 uger.  
Alle felter behandles hver gang.

c. Strålekvaliteten skal være 250 kV, HVL 3 mm Cu, FHA 50 cm - eller tilsvarende.

d. Hvis feltafstanden (AP og tangentielt mål) ved et sæt opponerende felter overstiger 20 cm skal patienten henvises til en højvoltageafdeling.

## Lejring af patient

Det ville være bedst, om patienten kunne ligge i den samme stilling ved behandling med alle fire felter. Dette ville imidlertid indebære, at bagfrafeltet må gives nedefra og opefter - og måske igennem lejet. Ulempen ved denne teknik må anses for at være så stor, at det er berettiget at behandle dette felt med patienten i bugleje. For alligevel at opnå en stilling, der minder om ryglejets - blot drejet  $180^{\circ}$  - og samtidig sikre en høj grad af reproducerbarhed, foreslås følgende stillinger:

### Rygleje:

Anvendes ved de tangentielle cikatriciefelter og forfrafeltet mod aksil og clavicula.

Patienten anbringes på et jævnt, fladt leje. Der må ikke være puder under skuldrene, men gerne en lille pude under hovedet. Hovedet drejes mod den raske side.

Armen anbringes på et bræt eller anden plade, der er i niveau med lejet. Overarmen placeres vinkelret på kroppens længdeakse, og underarmen holdes lodret. For at patienten ikke skal trættes i denne stilling, kan underarmen støttes af et lodret stativ med håndgreb.

### Bugleje:

Anvendes ved bagfrafelt mod aksil og clavicula.

Patienten anbringes i bugleje med hovedet drejet mod den raske side.

Overarmen føres vinkelret ud fra kroppen, og underarmen skal hænge frit lodret nedad. Hoved, skuldre og overarm understøttes af puder, så nakke, ryg og bagsiden af overarmen kommer i samme vandrette plan, hvilket svarer til forholdene i rygleje.

## Indtegning af felter

For at kunne opnå den størst mulige frihed ved indtegning af felterne på patienten, og for at kunne bevare overblikket uhindret af tubus og røntgenstativ, anbefales, at felterne indtegnes efter skabelon.

### Tangentielle felter



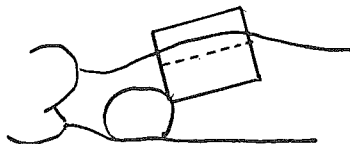
### Skabelon:

To planparallelle plexiglasplader, hver med de tangentielle felters størrelse (f.eks.  $10 \times 15$  cm) anbringes, så den ene plade kan forskydes bort fra den anden. De stænger, som forbinder pladerne, kan forsynes med markeringer, der angiver afstanden mellem pladerne.

### Indtegning:

Den ene plade holdes mod den laterale del af thoraxvæggen. Bageste feltgrænse lægges i midtaksilhøjde. Den anden plade anbringes på den raske side,

2 cm fra sternums midtlinie. Skabelonen holdes vinkelret på patientens længdeakse og føres opad så langt, som overarmens placering tillader. Den nederste grænse mellem de to felter skal dog ligge i en afstand fra cikatricen og suturhuller på mindst 3 cm. Er dette ikke tilfældet, må felterne flyttes nedad. Kommer den øverste feltgrænse derved urimelig langt ned, må der anvendes en anden feltstørrelse, f.eks. 10 x 20 cm. De to opponerende tangentielle felter må gerne kippes eller drejes, så felternes længdeakse er sammenfaldende med thorax's forflade.



Når disse betingelser er opfyldt, og det er kontrolleret, at cikatricen er indeholdt i behandlingsområdet, og at afstanden mellem felterne ikke overstiger 20 cm, tegnes begge felterne op på huden. De laterale og mediale grænser tegnes efter skabelonen, og de øvre og nedre grænser tegnes som forbindelseslinier mellem disse streger.

#### Aksilfelt forfra

Skabelon:

En plexiglasplade på ca. 20 x 12 cm, evt. 22 x 15 cm forsynes med en rund libelle.

Indtegning:

Skabelonen anbringes, så den nederste kant er sammenfaldende med de tangentielle felters øverste grænse. Den mediale grænse lægges i patientens midtlinie. Med skabelonen i vandret stilling optegnes feltgrænserne, idet det kontrolleres, at aksil og evt. cikatricen er indeholdt i feltet. - AP-målet er afstanden fra den vandrette skabelons underside til lejets overflade.

Dette mål må ikke overstige 20 cm.

Hvis det skønnes, at larynx er med i feltet, indtegnes afdækning for denne.

#### Aksilfelt bagfra

Med patienten i bugleje som foran beskrevet indtegnes bagfrafeltet ved hjælp af skabelonen, der også her holdes i vandret position. Den mediale feltgrænse er patientens midtlinie, og feltet anbringes, så dets grænser bliver opponerende til forfrafeltets.

#### OBS.:

Denne placering af bagfladefeltet afviger fra McWhirters metode, men den anbefales alligevel, da AP-måling - og dermed aksildosis - bliver entydigt.

#### Indstilling af behandlingsapparat:

### Tangentielle felter:

Hertil benyttes en tubus, der er forsynet med en forskydelig plade, der er af samme størrelse som den pågældende tubus' feltstørrelse. Før felterne indstilles, fastgøres den forskydelige plade i den afstand, der svaret til feltafstanden for den pågældende patient.

Tubus indstilles nu således, at både dennes endeplade og pladen er i kontakt med hvert sit af de to felter.

Der lægges blygummi over det forreste aksilfelt ned til dets nederste grænse. Derefter fyldes ud med bolusmateriale helt op til standen mellem tubus og pladen.

### Aksilfelt forfra:

Der afdækkes med blygummi over de tangentielle felter op til disses øverste grænse. En evt. larynxafdækning foretages også med blygummi. Tubus indstilles til lodret strålegang nedad og føres ind over patienten til kontakt med det tegnefelt. Det kontrolleres, at tubus passer med alle feltgrænserne, og at den er i berøring med huden på det højeste område inden for feltet. Derefter opfyldes al plads mellem tubus og hud med bolusmateriale, f.eks. risposer. Bolusmaterialet må ikke presses så hårdt ind, at afstanden mellem tubus og patient øges. Derimod må bolusudfyldningen gerne være større i areal end tubusstørrelsen.

### Aksilfelt bagfra:

Indstillingen foretages som ved forfrafeltet. Tubus er igen rettet lodret nedad. Afdækningen med blygummi kan undlades her, hvis der ikke er tale om afdækning i selve feltet.

### Doseringstabeller

Hver afdeling får udarbejdet doseringstabeller ved hjælp af Statens Institut for Strålehygiejne og en fysiker fra nærmeste radiumstation. Disse tabeller skal være i overensstemmelse med den enkelte afdelings sædvane for at mindske risikoen for fejltagelser.



# Oversigtsbillede med angivelse af beliggenheden af de enkelte CT-snit

Fig. 29

Fig. 30 →

Fig. 31 →

Fig. 32 →

Fig. 33 →

Fig. 34 →

Fig. 35 →

Fig. 36 →

Fig. 37 →

Fig. 38 →

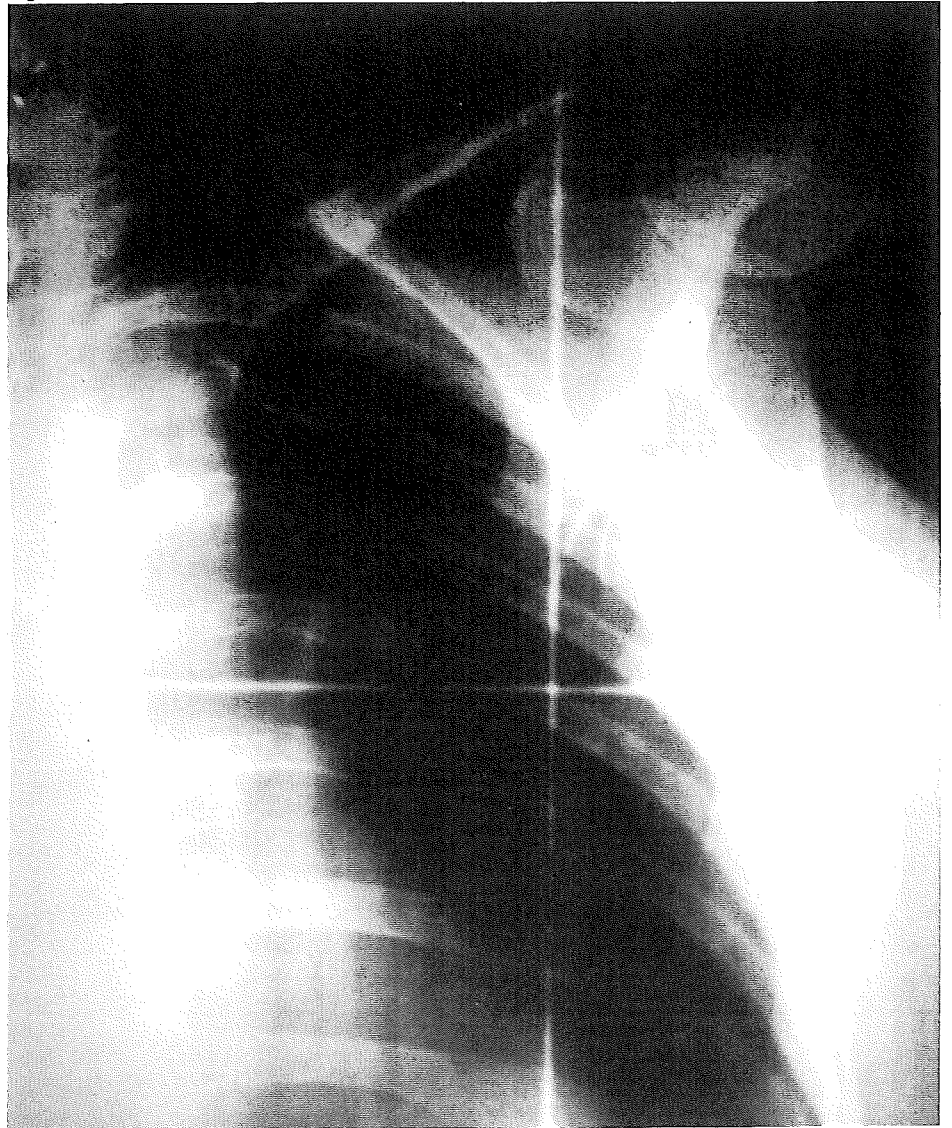


Fig. 30

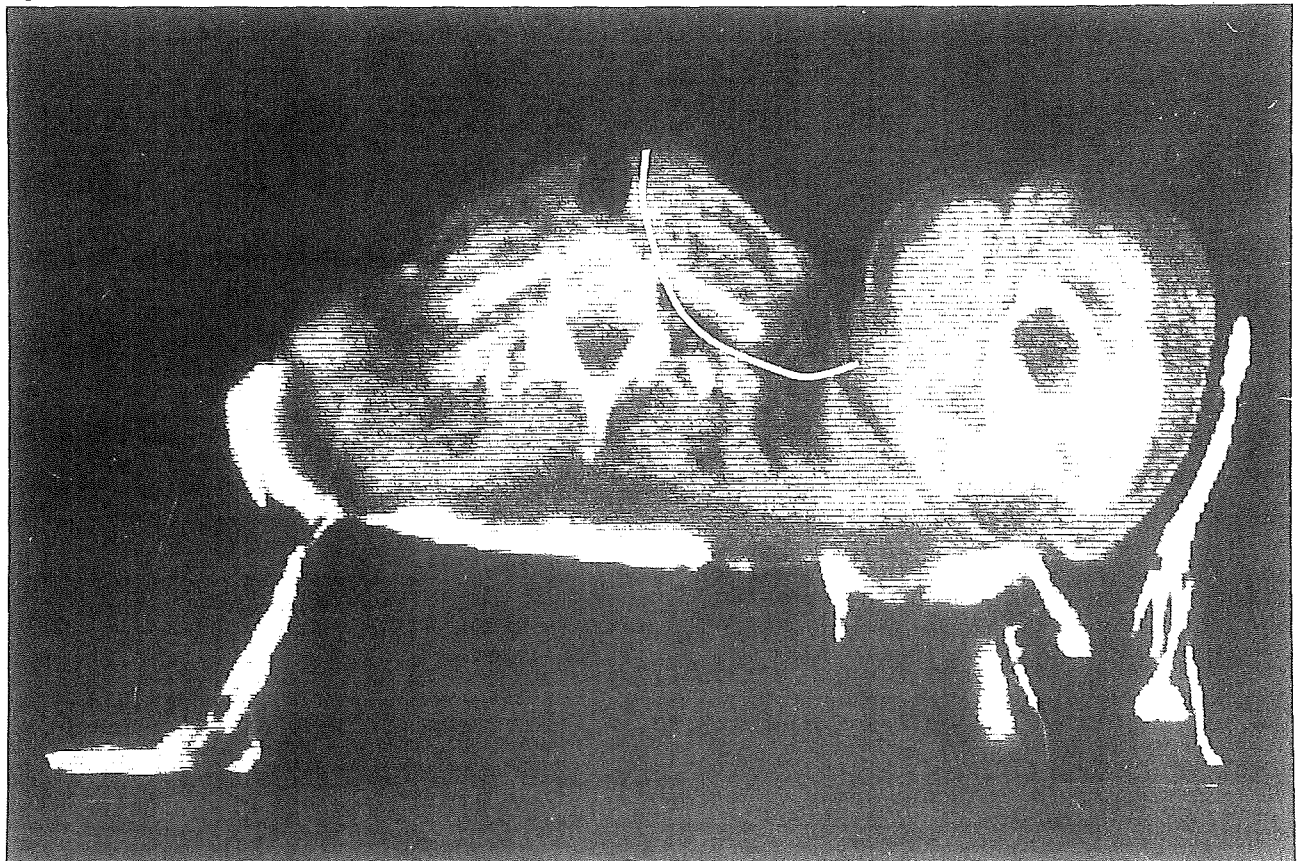


Fig. 31

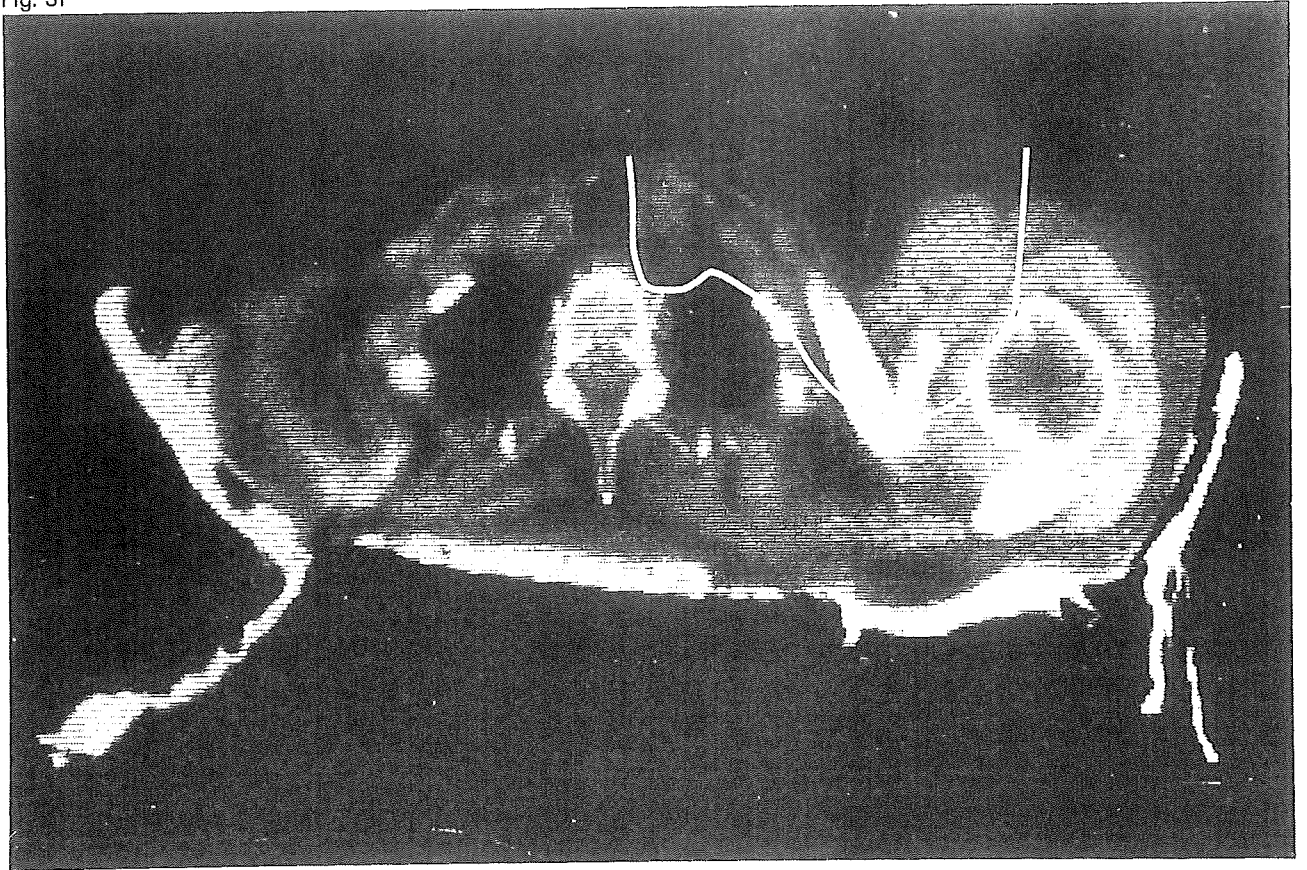


Fig. 32

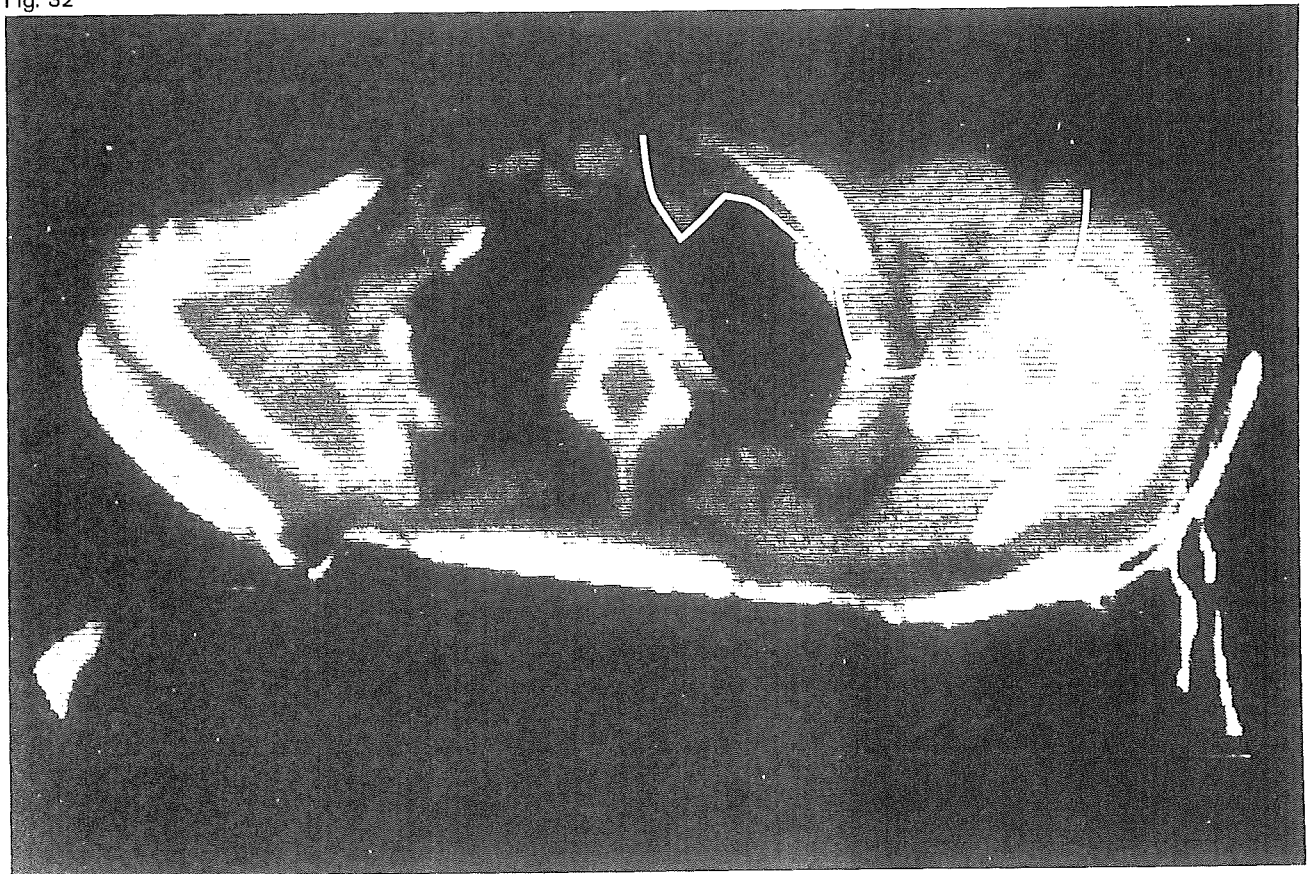


Fig. 33

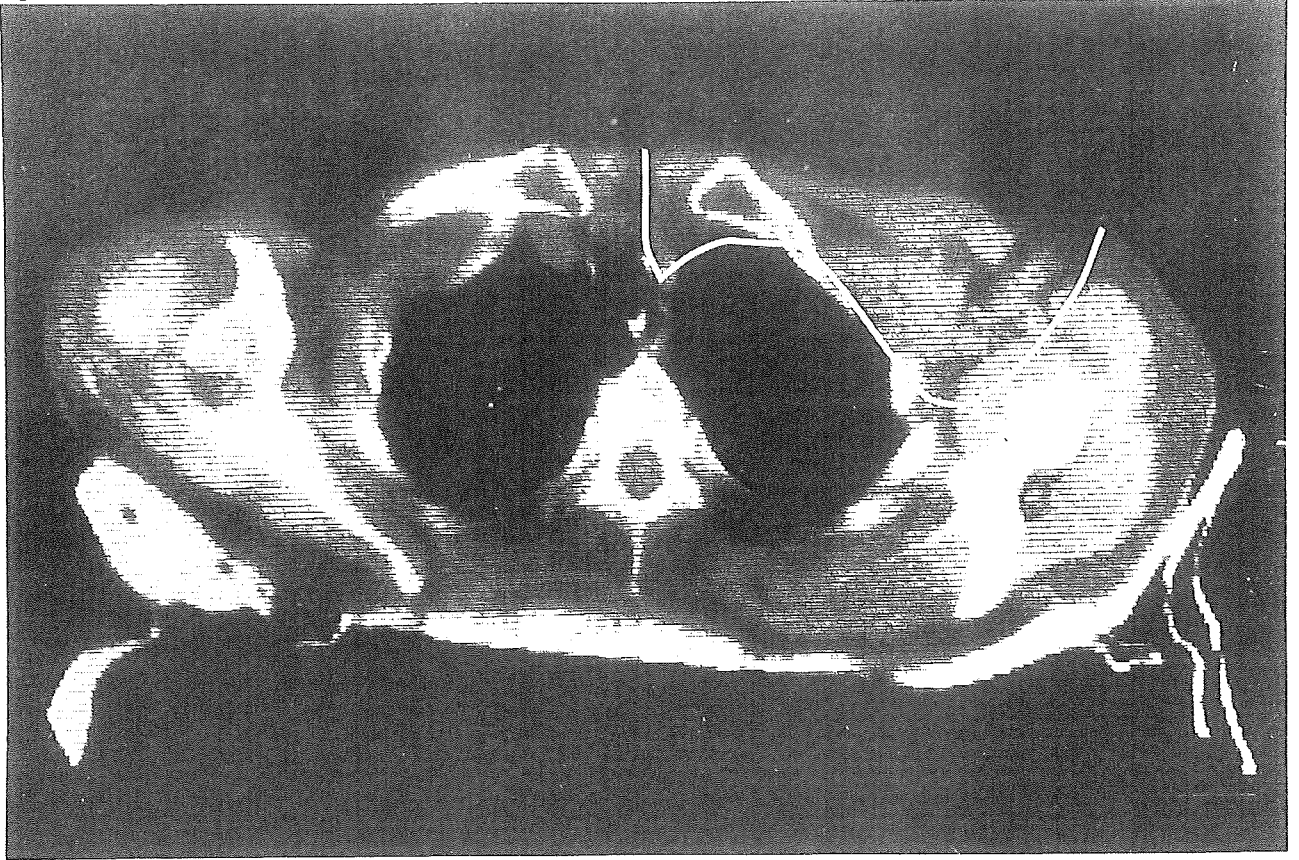


Fig.34

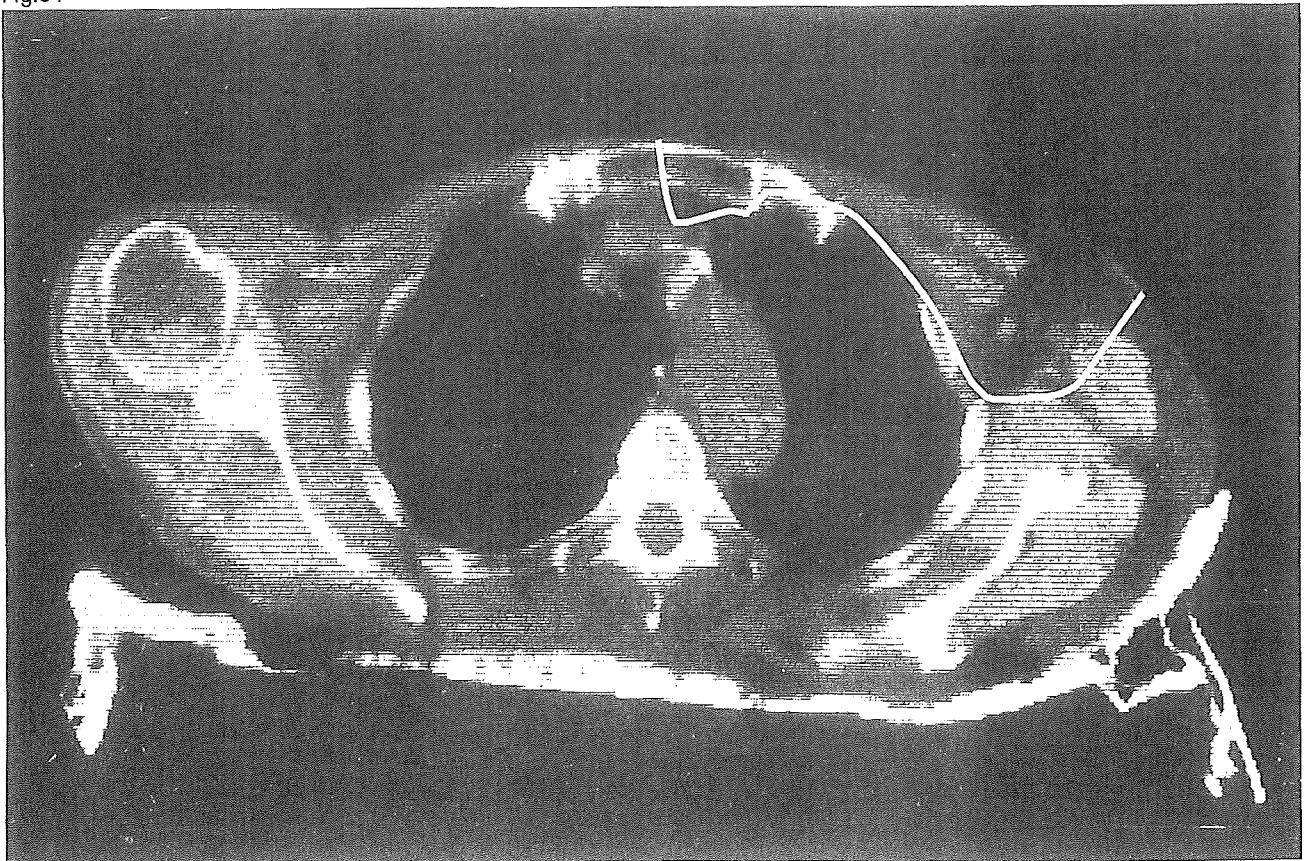


Fig. 35

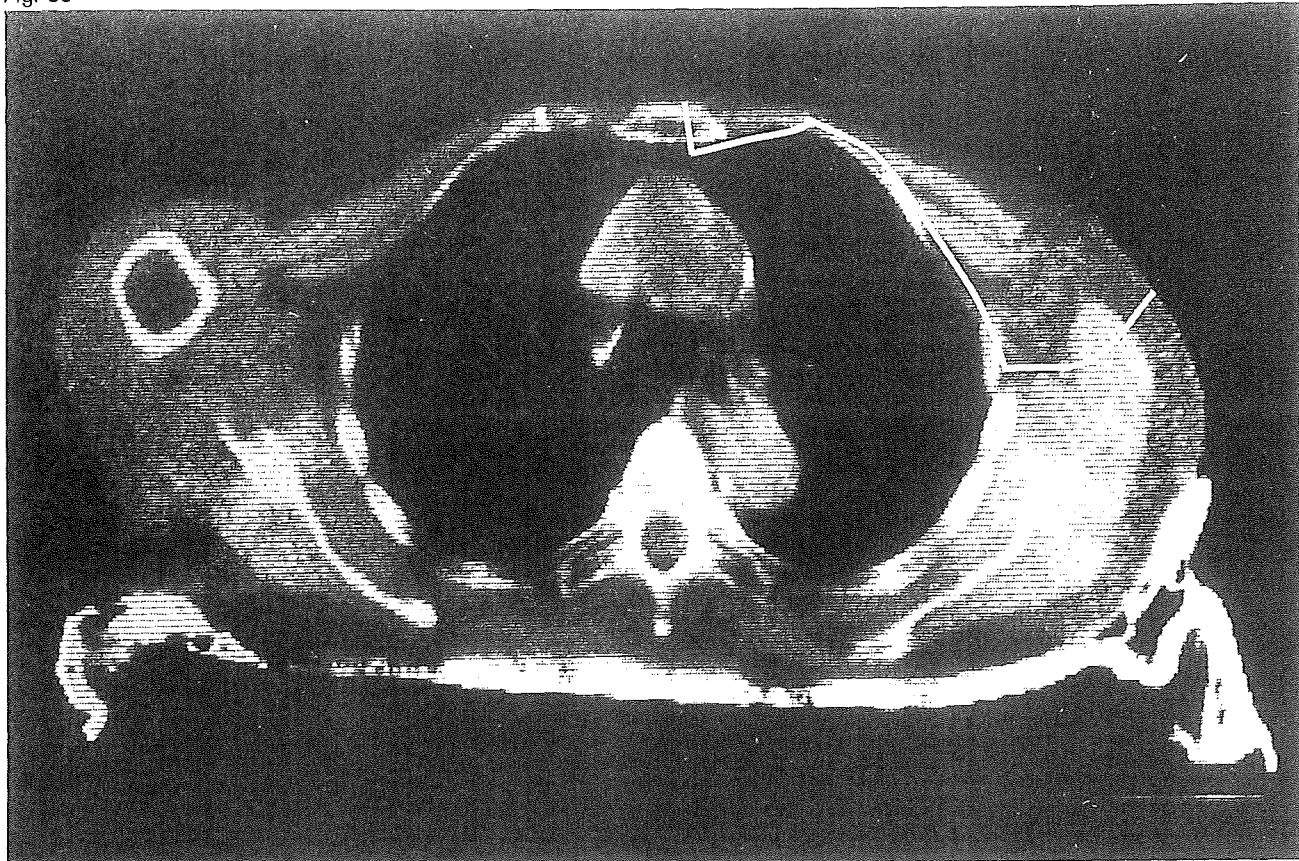


Fig. 36

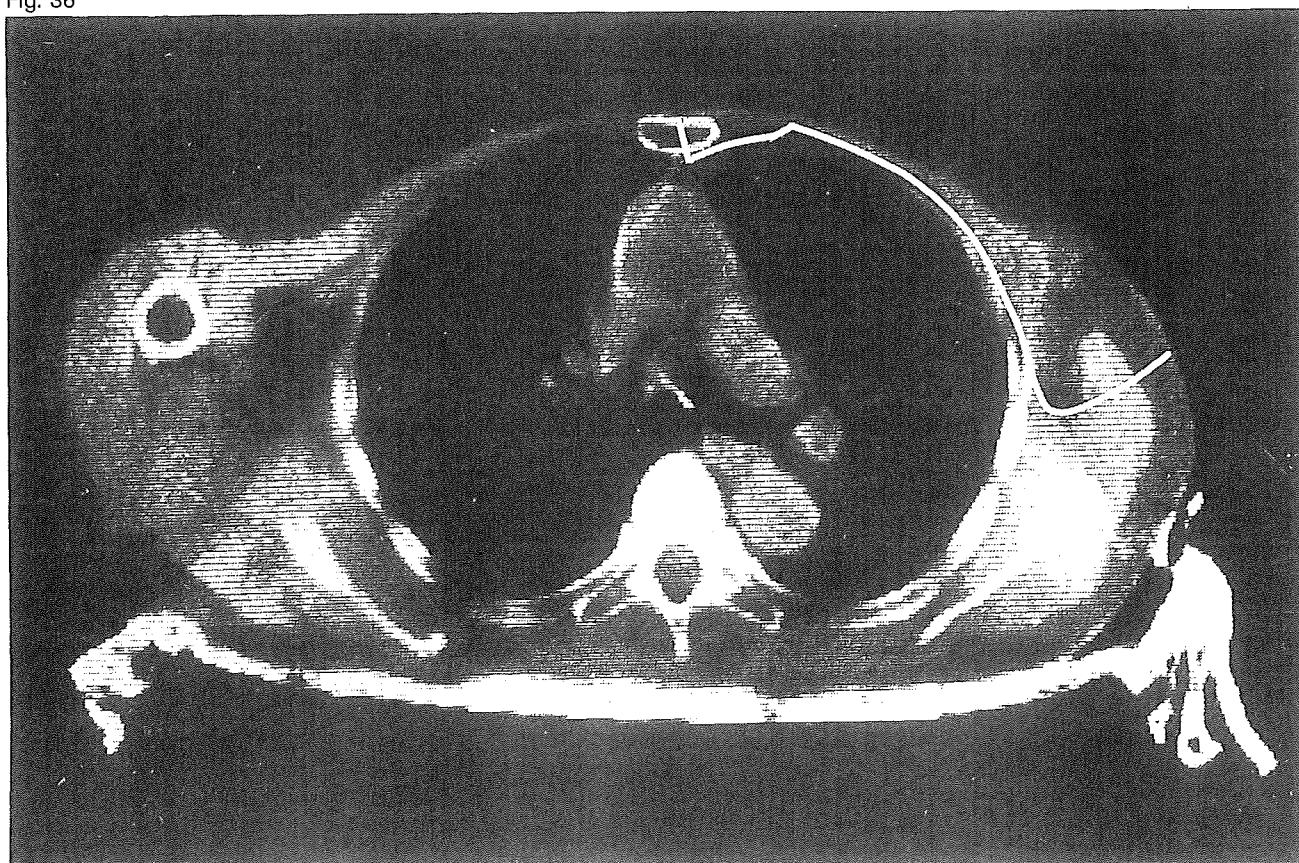


Fig. 37

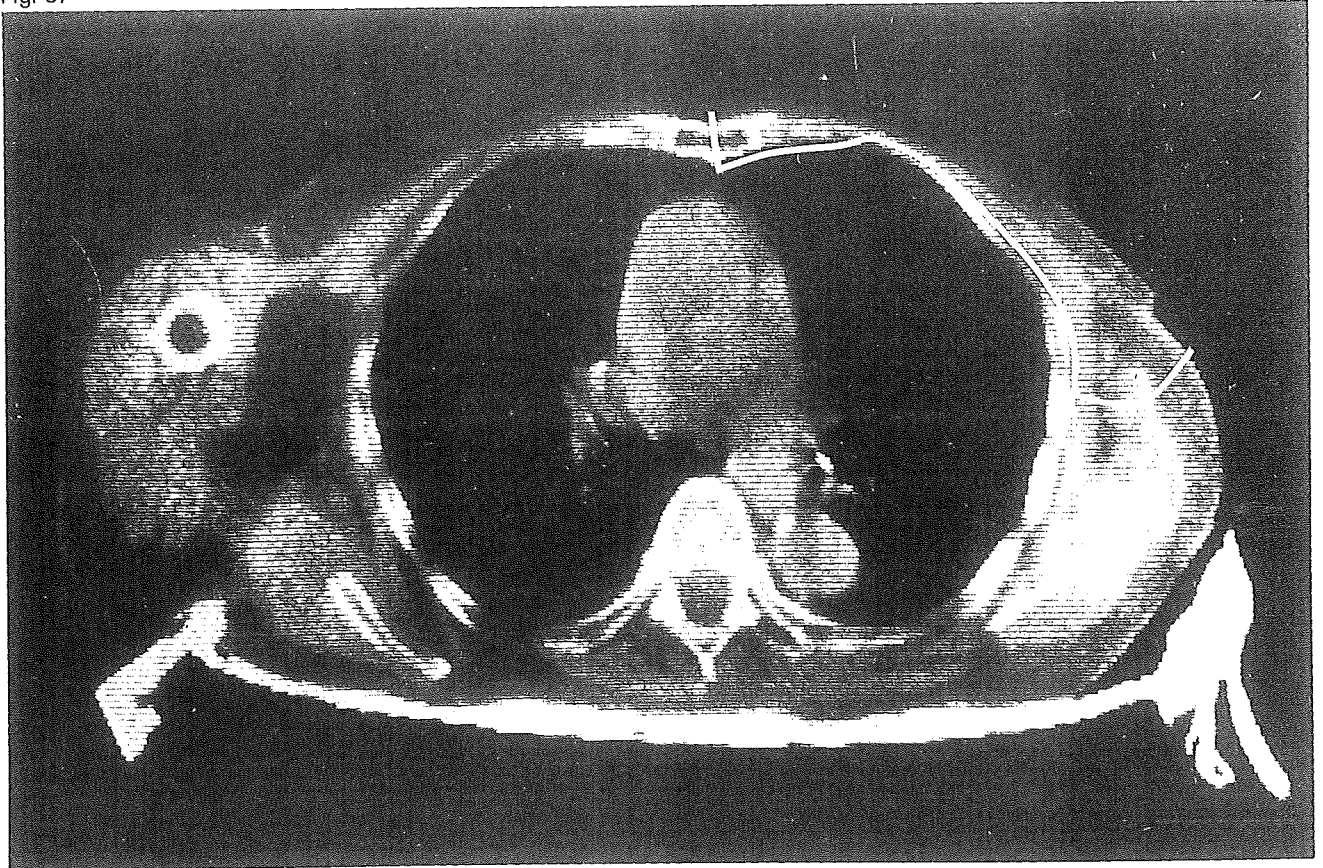
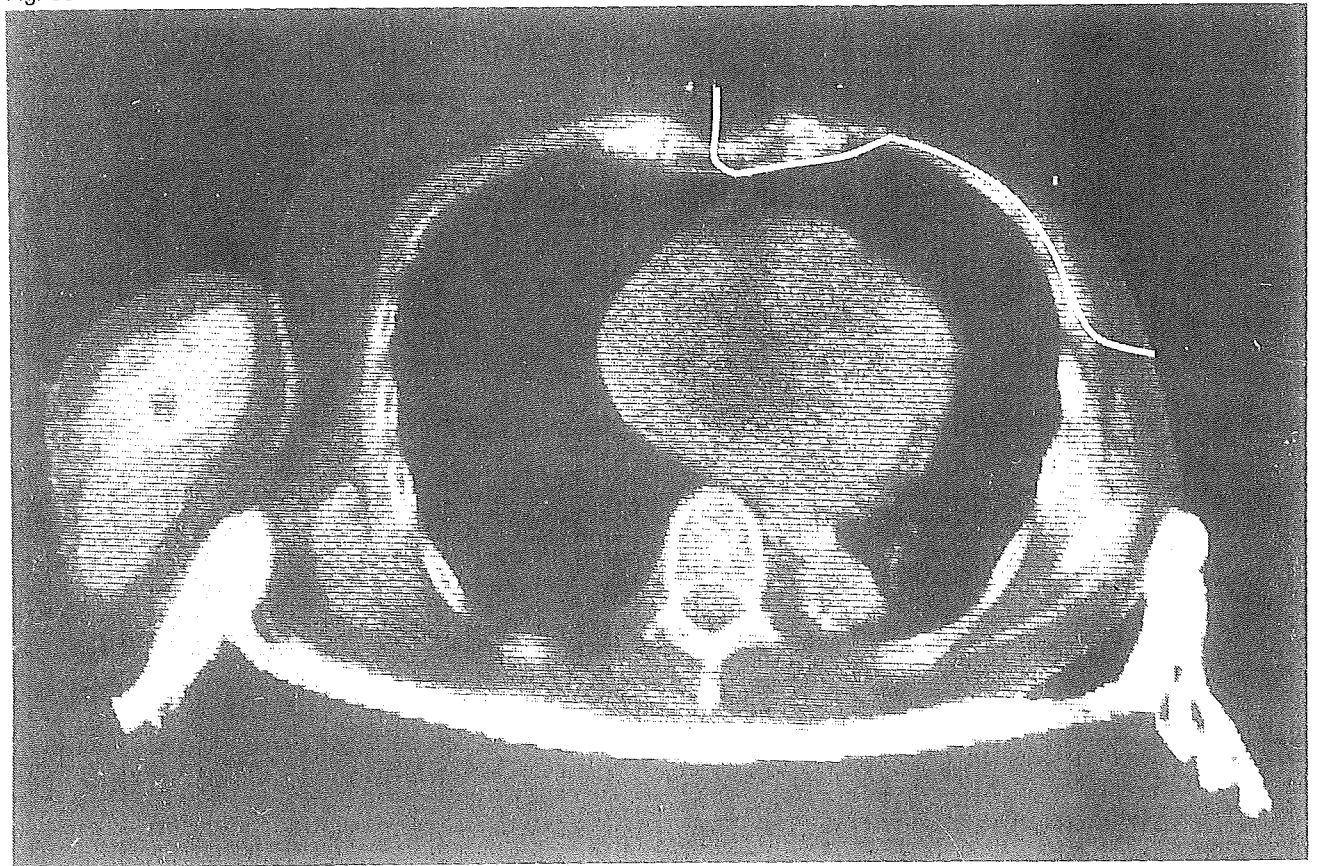


Fig. 38



## II,4 MEDICINSK BEHANDLING

REGIMER, DOSER

I DBCG - 82 protokollerne vil blive anvendt cytostatisk kombinationsbehandling omfattende cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil (CMF) samt endokrin behandling med tamoxifen.

Behandlingsdoser af de anvendte cytostatika beregnes på basis af overflade på tidspunktet for behandlingens start. Doseringstabel er anført side 75 .

I hver behandlingsserie gives flg. doser af cytostatika i.v.:

inj. cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1.

inj. metotrexat  $40 \text{ mg/m}^2$  dag 1.

inj. 5-fluorouracil  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1.

Denne behandling gentages hver 4. uge, i alt 9 gange.

Enkeltdosis af cyklofosfamid rundes op til nærmeste dosis delelig med 50, af metotrexat til nærmeste dosis delelig med 5 og af 5-fluorouracil til nærmeste dosis delelig med 50.

Doseringen af tamoxifen er 10 mg, 3 gange daglig (morgen-middag-aften). Denne behandling fortsætter kontinuert i 52 uger.

MEDIKAMENTER, DOSERINGSFORM

Cyklofosfamid, tørstof i hætteglas med 100, 200, 500 og 1000 mg. Opløses i sterilt vand svarende til 20 mg/ml. Injiceres direkte i.v. umiddelbart før eller efter de øvrige cytostatika.

Metotrexat, tørstof i hætteglas med 50 mg. Opløses i 10 ml isotonisk NaCl (5 mg metotrexat per ml.). Injiceres direkte i.v. umiddelbart før eller efter de øvrige cytostatika.

5-fluorouracil, vandig opløsning i ampuller på 5 ml med 50 mg per ml. Injiceres direkte i.v. umiddelbart før eller efter de øvrige cytostatika.

Alle cytostatika injiceres gennem samme kanyle (Buttefly eller lign.).

Tamoxifen, tabletter á 10 mg.

DOSISMODIFIKATIONER, BIVIRKNINGER

Dosis af cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil reguleres efter de hæmatologiske værdier i henhold til følgende:

Hæmatologisk toksicitet		relativ dosis
grad 0	leukocytter > 3500/ $\mu\text{l}$	} 100%
	og	
	trombocytter > 100.00/ $\mu\text{l}$	

grad I	leukocytter 2000-3500/ $\mu$ l og/eller trombocytter 75.000-100.000/ $\mu$ l	}	50%
grad II	leukocytter < 2000/ $\mu$ l og/eller trombocytter < 75.000/ $\mu$ l		
grad III	leukocytter < 1000/ $\mu$ l og/eller trombocytter < 50.000/ $\mu$ l	}	0%

#### Bemærkninger vedr. hæmatologisk toksicitet:

Såfremt der på dag 1 i en behandlingsserie er hæmatologisk toksicitet grad II-III skal leukocytter og trombocytter kontrolleres ugentlig indtil stigning på mindst 1 grad. Ny behandlingsserie startes først når værdierne er mindst svarende til hæmatologisk toksicitet grad I (leukocytter mindst 2000/ $\mu$ l, trombocytter mindst 75.000/ $\mu$ l). Hvis en planlagt behandlingsserie af denne grund må udsættes mere end 2 uger springes den pågældende serie over (men betragtes som givet med dosis på 0). Hvis den hæmatologiske toksicitet har været grad III gives i næste serie kun 50% dosis uanset om værdierne da er normale (grad 0).

#### Øvrige bivirkninger:

Cyklofosfamid kan give midlertidigt håraffald. Patienten skal orienteres om denne mulige bivirkning.

Cyklofosfamid og 5-fluorouracil kan give kvalme og opkastninger, som optræder hos ca. 50% af patienterne, som regel 1-4 timer efter at stoffet er givet. Disse symptomer indikerer sædvanligvis ikke dosisreduktion og symptomerne kan som regel behandles med phenothiaziner f.eks. i form af klorpromazin-stikpiller eller med torecan.

Metotrexat og 5-fluorouracil kan fremkalde stomatit, pharyngit og oesophagit. I svære tilfælde kan dette symptom indicere reduktion af dosis, således at der maksimalt gives 75%.

Metotrexat og 5-fluorouracil kan fremkalde diaré, som kan forudgå stomatitten. Symptomet indikerer reduktion af dosis, således at der maksimalt gives 75%.

Cyklofosfamid kan i sjældne tilfælde fremkalde hæmaturi (som regel forudgået af dysuri). Dysuri indikerer ikke afbrydelse af behandlingen. Hæmaturi kræver cystoskopi for at få afgjort, om det drejer sig om hæmorrhagisk cystit. Hvis dette bekræftes, må behandlingen med cyklofosfamid seponeres varigt. Det er væsentligt at opfordre patienten til rigelig peroral væskeindtagelse det første døgn efter behandlingen, idet høj diurese nedsætter risikoen for udvikling af hæmorrhagisk cystit.

Metotrexat må ikke gives, hvis se-kreatinin overstiger øvre normalværdi.

Bivirkninger ved tamoxifen behandling er sjældne og midlertidig seponering kun nødvendig hos 2-3% af patienterne. De hyppigste bivirkninger er hedeture,

midlertidig tørhed i øjne og mund samt lægkramper.

Såfremt en behandling på grund af bivirkninger eller andre forhold varigt må seponeres, skal patienten fortsætte i det pågældende regime med dosis 0.

#### REGISTRERING AF NON-HÆMATOLGISKE BIVIRKNINGER

Ved hver kontrol udspørges om bivirkninger med henblik på evt. dosisreduktion. Det drejer sig om følgende:

- A. Kvalme og opkastninger
- B. Diaré
- C. Slimhindeaffektioner
- D. Andre (specificeres)

Bivirkning A - D gradueres som følger:

0 = ingen, 1 = let, 2 = moderat, 3 = svær, 4 = livstruende.

Bivirkning grad 0 - 2 kræver normalt ikke dosisreduktion.

Bivirkning grad 3 - 4 kræver midlertidig seponering af behandling, evt. dosisreduktion, se iøvrigt side 73.

Endvidere registreres følgende bivirkninger:

- E. Menstruationsforhold (præmenopausale).
- F. Håraffald.

Bivirkning E gradueres som følger:

0 = normale menstruationsforhold, 1 = menoragi, 2 = oligomenoré ( $\leq 100\%$  forøgelse af intervaller), 3 = oligomenoré (100-200% forøgelse af intervaller), 4 = amenoré.

Bivirkning F gradueres som følger:

0 = ingen bivirkning, 1 = let til moderat håraffald, som ikke kræver paryk, 2 = svær til total håraffald, som kræver paryk.



DOSERINGSTABEL

Cyklofosamid (C), metotrexat (M) og 5-fluorouracil (F) doseres i henhold til overfladen, som kan beregnes ved hjælp af nomogram udfra kendskab til højde og vægt. Evt. kan anvendes nedenstående doseringstabeller.

Dosis i mg af C og F ( $600 \text{ mg/m}^2$ )

VÆGT (kg)	HØJDE (cm)		
	-159	160-169	170-
-49	900	950	-
50-59	950	1000	1050
60-69	1000	1050	1100
70-79	1050	1100	1150
80-	-	1150	1200

Dosis i mg af M ( $40 \text{ mg/m}^2$ )

VÆGT (kg)	HØJDE (cm)		
	-159	160-169	170-
-49	60	60	-
50-59	65	65	70
60-69	70	70	75
70-79	70	75	75
80-	-	80	80

## III PROTOKOLALLOKERING, SKEMAER, RANDOMISERING

III,1	Protokolallokering for patienter med invasiv karcinom	side 77
	Primær operation	side 77
	Adjuverende behandling	side 77
	Ad postoperativ strålebehandling	side 78
III,2	Skitse over protokolsammenhæng	side 79
III,3	Skemaer	side 80
III,4	Rekommendationer	side 80
III,5	Randomisering	side 81
	Generelt	side 81
	Randomisering i DBCG 82-TM	side 82
	Praktiske forholdsregler	side 83
	Referencer	side 84

### III,1 PROTOKOLALLOKERING FOR PATIENTER MED INVASIVT KARCINOM

Patienter med primær cancer mammae vil blive allokeret til primær kirurgisk behandling, mastektomi eller tumorektomi, med efterfølgende kontrol eller supplerende behandling, strålebehandling og/eller medicinsk behandling.

Disse behandlinger/kontroller vil blive gennemført som led i en række kontrollerede prospektive undersøgelser (DBCG 82-protokollerne). Sammenhængen mellem disse protokoller er skematisk vist på figuren, afsnit III,2.

#### PRIMÆR OPERATION

Patienter med cancer mammae vurderes med hensyn til egnethed til tumorektomi. På afdelinger, som deltager i 82-TM, randomiseres de patienter, der er egnet til tumorektomi, til mastektomi eller tumorektomi (se afsnit IV,1), mens de øvrige mastektomerer.

På afdelinger, som ikke deltager i 82-TM, foretages i alle tilfælde mastektomi.

For patienter, som ikke kan opereres ifølge DBCG's kirurgiske vejledning (f.eks. teknisk inoperable, dårlig almentilstand), individualiseres den primære lokale behandling.

Følgende patienter vil blive mastektomeret (se Figur, afsnit III,2).

- A. Patienter, som alene er egnet til mastektomi.
- B. Patienter på afdelinger, som ikke deltager i DBCG 82-TM.
- C. Patienter, som før randomisering i DBCG 82-TM, ønsker mastektomi.
- D. Patienter, som indgår i DBCG 82-TM, reg. I.
- E. Patienter, som efter randomisering til tumorektomi, ønsker mastektomi.
- F. Patienter, som er randomiseret til tumorektomi, men hvor det peroperativt viser sig nødvendigt at foretage mastektomi.

Følgende patienter vil herefter blive tumorektomeret (se Figur, afsnit III,2).

- G. Patienter, som før randomisering i DBCG 82-TM, ønsker tumorektomi.
- H. Patienter, som indgår i DBCG 82-TM, reg. II.
- I. Patienter, som efter randomisering til mastektomi, ønsker tumorektomi.

Total mastektomi udføres i henhold til DBCG's vejledning (se afsnit II,1) evt. som led i protokol DBCG 82-TM (pkt. I).

Tumorektomi udføres i henhold til DBCG's vejledning (se afsnit II,1) som led i protokol DBCG 82-TM (pkt. II).

#### Adjuverende behandling

I henhold til resultatet af de histopatologiske undersøgelser (se afsnit II,2) vil patienter postoperativt blive klassificeret som gruppe I eller gruppe II patienter efter følgende kriterier:

- Gruppe I: Tumors største diameter  $\leq 5$  cm, og
- Ingen indvækst i hud, og
  - Ingen gennemvækst af profunde resektionsflade, og
  - Een eller flere lymfeknuder, alle uden metastasering.

Gruppe II: Tumors største diameter > 5 cm, eller

Indvækst i hud, eller

Gennemvækst af profunde resektionsflade, eller

Metastasering til een eller flere lymfeknuder.

Patienter i de 2 grupper indgår herefter i følgende protokoller:

Gruppe I: DBCG 82 - a.

Gruppe II: Præ- og menopausale: DBCG 82 - b.

Postmenopausale: DBCG 82 - c.

For gruppe II patienter skal der bemærkes, at patienter, som er randomiseret i protokol 82-TM, alle skal behandles i henhold til regime I i protokollerne 82 - b og 82 - c.

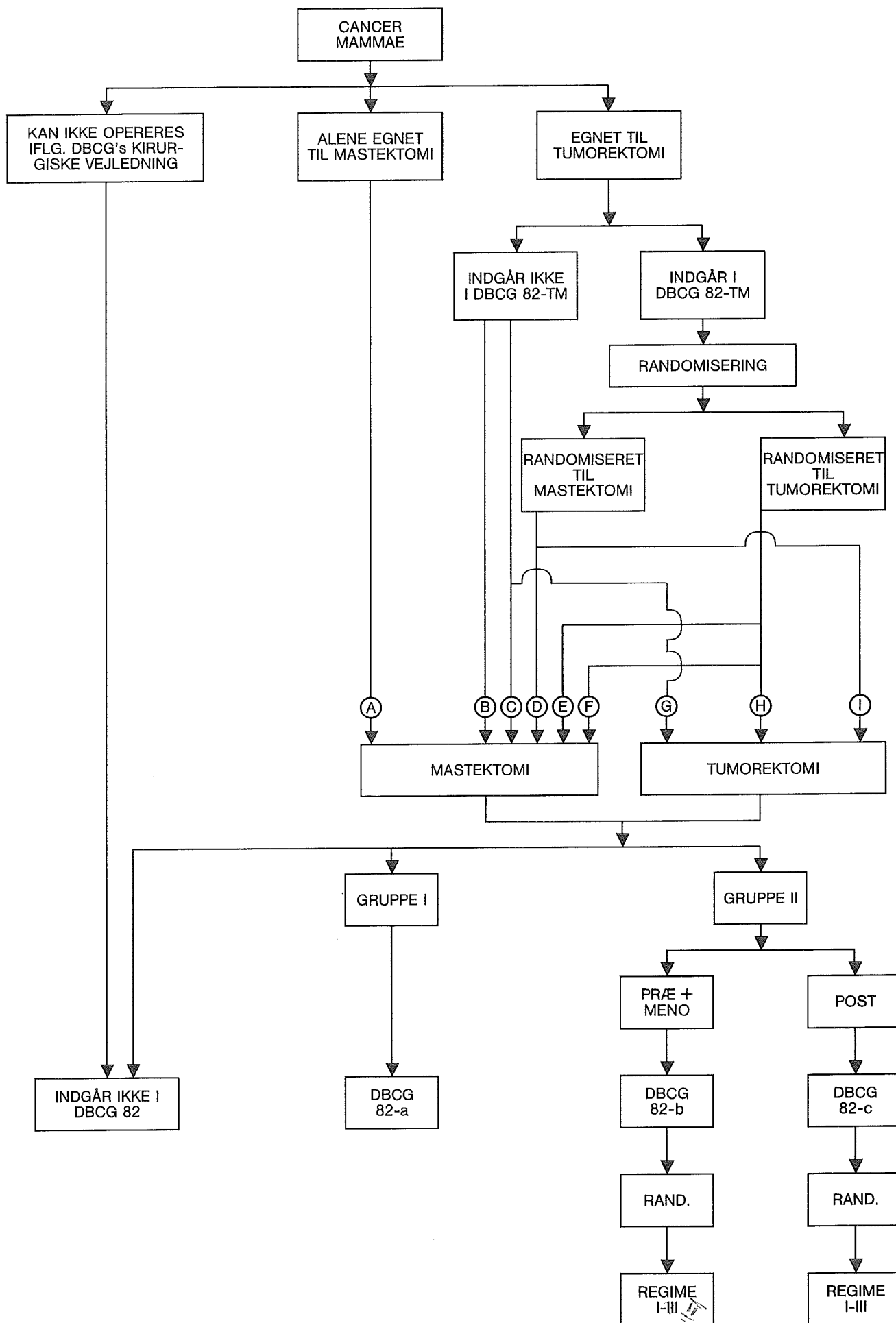
#### Ad postoperativ strålebehandling

For at undgå skævheder i sammenligningen af behandlingsregimerne skal strålebehandlingen til de forskellige patientgrupper gives efter følgende regler:

1. Patienter, som er opereret på afdelinger, der deltager i DBCG 82-TM, og som var egnet til tumorektomi, dvs. patienter i randomiseringsgruppe 2 og 4 (se mammaskema), skal have højvoltagebehandling, hvadenten de er mastektomeret eller tumorektomeret.
2. Patienter, som er opereret på afdelinger, der ikke deltager i DBCG 82-TM, eller som alene var egnet til mastektomi, dvs. patienter i randomiseringsgruppe 1 og 3 (se mammaskema), kan behandles med konventionel strålebehandling.

Hvis man på en afdeling anvender begge former for strålebehandling, skal allokeringen til de to former for behandling ske ved en randomisering.

## III, 2 Skitse over protokolsammenhæng



### III,3 SKEMAER

For alle patienter med invasiv cancer udfyldes Mammaskema. Hvis patienten opereres, udfyldes desuden Patologiskema. Kopi af mamma- og patologiskema sendes umiddelbart efter operationen (diagnostiseringen) til DBCG, sekretariatet.

Hvis en patient skal kontrolleres/behandles på en anden afdeling, skal mamma- og patologiskema, sammen med de øvrige journaloplysninger, sendes til den kontrollerende/behandlende afdeling.

For patienter, der får strålebehandling ifølge en af DBCG's postoperative behandlingsprotokoller DBCG 82-a, b eller c, anføres de givne stråledoser på Doseringsskema, og strålefølgerne anføres på Follow-up skema.

For patienter, der indgår i DBCG 82-a, b eller c, anføres resultatet af objektiv klinisk undersøgelse samt medicindosis og bivirkninger på Flow sheet. Hvis der foretages scintigrafi, anføres resultatet på Scintigrafiskema.

For patienter, der indgår i DBCG 82-TM eller DBCG 82-b og c, udfyldes Randomiseringskort.

Ved udgangen af en af de postoperative behandlingsprotokoller udfyldes Off study card.

### III,4 REKOMMENDATIONER

Enhver patient med nydiagnostiseret primær cancer mammae registreres i DBCG's sekretariatet ved fremsendelse af mammaskema og for de patienter, som opereres, endvidere patologiskema.

Som det fremgår af afsnit III,1, samt de enkelte protokoller vil en del patienter på grund af en række forhold ikke kunne indgå i de protokollerede undersøgelser. For disse patienter må den postoperative behandling individualiseres evt. i henhold til følgende rekommandationer udarbejdet af DBCG's forretningsudvalg:

Patienter over 70 år: patienter i gruppe I: observation  
patienter i gruppe II: strålebehandling efterfulgt af observation.

Patienter under 70 år: behandling i henhold til reference regimerne (regime for de tilsvarende patientgrupper).

Patienter med metastaser:behandling i.h.t. gældende kriterier på de enkelte afdelinger (evt. som led i DBCG's recidivprotokoller)

Det skal også understreges, at patienter, som ikke kan klassificeres i gruppe eller II på grund af manglende lymfeknuder i præparatet, bør reopereres.

## III,5 RANDOMISERING

Generelt

Formålet med DBCG 82 er at sammenligne mastektomi med tumorektomi efterfulgt af strålebehandling af det residuale mamma, at sammenligne forskellige adjuverende behandlinger for gruppe II patienter og at søge at finde prognostiske faktorer.

Der er mange aspekter i en sammenligning af to behandlinger, man kan f.eks. sammenligne overlevelsesshyppigheden, det kosmetiske resultat af en operation eller bivirkninger ved en behandling med kemoterapi, og der kan inddrages omkostninger i sammenligningen, osv.

For patienter, der er egnet til tumorektomi, kan man f.eks. sammenligne mastektomi og tumorektomi (plus strålebehandling), idet patienter, der alene er egnet til mastektomi, skal mastektomeres. Det har ingen større interesse at sammenligne tumorektomi for patienter, der er egnet til tumorektomi, med mastektomi for patienter, der ikke er egnet til tumorektomi.

Hvis man vil sammenligne mastektomi og tumorektomi, må nogle af de patienter, der er egnet til tumorektomi, altså mastektomeres, medens andre må tumorekto- meres. Det er så et problem at afgøre, hvilke patienter, der skal mastektomeres, og hvilke der skal tumorekto- meres. En mulighed er at lade patienten selv afgøre det, evt. at lade lægen afgøre det. Men det har den vanskelighed, at man ikke kan være sikker på, at de patienter der vælger mastektomi, og de patienter, der vælger tumorektomi, er "ens". Man kunne f.eks. tænke sig, at patienter, der vælger tumorektomi, har en bedre prognose end de patienter, der vælger mastektomi - eller omvendt.

Hvis man foretager tumorektomi på en gruppe patienter, der har en forholdsvis god prognose, og behandlingsresultatet for disse patienter er ligeså godt som for de mastektomerede patienter (som altså har en forholdsvis dårlig prognose), kunne man tro, at de to behandlinger er lige gode. Men mastektomi er i denne situation formentlig den bedste behandling. Der må altså lægges megen vægt på, at de patienter, der bliver mastektomeret, og de patienter, der bliver tumorek- tomeret, er "ens". Man vil ellers kunne komme til at drage forkerte konklusioner, som kan få indflydelse på den fremtidige patientbehandling.

Man kunne også tænke sig at sammenligne mastektomi og tumorektomi ved at begynde at anvende tumorektomi fra nu af, og så sammenligne med de hidtidige erfaringer med mastektomi, eller ved at anvende mastektomi på nogle sygehuse

og tumorektomi på andre. I begge tilfælde vil det være urimeligt at antage, at de to patientgrupper er "ens", og forskelle i behandlingsresultaterne vil ikke umiddelbart kunne tilskrives behandlingerne.

Ved at fordele patienterne i de forskellige behandlingsgrupper efter et tilfældighedsprincip (randomisering) får man en mulighed for at betragte eventuelle forskelle i behandlingsresultaterne som noget, der hænger sammen med behandlingerne, og ikke som noget, der skyldes forskelle i patientgrupperne.

En anden ting, der også er meget vigtig ved en klinisk undersøgelse, er, at de patienter, der indgår i undersøgelsen, er "mage til" de patienter, som man senere vil anvende undersøgelsesresultaterne for.

Hvis f.eks. kun halvdelen af de patienter, der er egnet til tumorektomi, indgår i sammenligningen af mastektomi og tumorektomi, kan man ikke uden videre i fremtiden anvende resultaterne af sammenligningen for alle patienter, der er egnet til tumorektomi. Hvis det f.eks. kun er patienter med en særlig god (eller dårlig) prognose, der indgår (vil deltage) i undersøgelsen, kan man jo risikere, at gøre skade ved at benytte resultatet af undersøgelsen for alle fremtidige patienter. For at kunne foretage en afbalanceret sammenligning af mastektomi og tumorektomi er det altså nødvendigt for samtlige patienter at registrere, om de er egnet til tumorektomi eller ej.

I tidens løb er der publiceret flere undersøgelser, der har påvist forbedringer i behandlingen af brystkræft. Når disse behandlinger tilsyneladende ikke har haft større effekt i praksis, skyldes det formentlig, at man har forsynet sig mod disse to principper, nemlig at man ikke har sørget for, at de to behandlinger blev undersøgt for samme type patienter, og/eller at det var en speciel type patienter, der indgik i undersøgelsen.

En nærmere redegørelse for principperne i en klinisk undersøgelse er beskrevet flere steder i litteraturem, hvortil der henvises (2,3).

#### Randomiseringen i DBCG 82 - TM

Først afgøres, om patienten er egnet til tumorektomi eller alene til mastektomi (eller ikke kan opereres ifølge DBCG's kirurgiske procedure). Derefter randomiseres de patienter, der er egnet til tumorektomi. Der skal altså tales to gange med disse patienter, først afgøres, om patienten er egnet til tumorektomi, dernæst aftales operationen. Randomiseringen må ikke foretages før, det er afgjort, at patienten er egnet til tumorektomi. Hvis randomiseringen foretages før, risikerer man nemlig, at denne afgørelse bliver afhængig af, om patienten skal mastektomeres eller tumorektomeres dvs. man risikerer, at de to patientgrupper ikke bliver "ens". Randomiseringen må gerne foretages før, man kender den histologiske diagnose, da denne bestemmelse er "objektiv", og bliver foretaget af en anden læge end den behandlende.



Selvfølgelig må patienten (også efter randomiseringen) selv bestemme hvilken behandling, hun vil have, men det kan vanskeliggøre sammenligningen mellem mastektomi og tumorektomi, hvis mange patienter ikke får den ved randomiseringen fastlagte behandling. Man risikerer nemlig, at de patienter, der selv bestemmer behandlingen, adskiller sig fra de øvrige patienter. Som eksempel på betydningen af afvigelse fra den ved randomiseringen fastlagte behandling kan henvises til et arbejde (1) som sammenligner simpel mastektomi efterfulgt af strålebehandling (McWhirter metode) med udvidet radikal mastektomi (Dahl-Iversens metode). 10 års overlevelsen efter simpel mastektomi + strålebehandling var 29%, medens den var 38% efter udvidet mastektomi. Nu var der imidlertid nogle patienter, der var "for syge" til at få foretaget udvidet radikal mastektomi. Forskellen i overlevelshyppigheden skyldes således måske ikke operationsmetoderne, men at de to patientgrupper ikke var "ens". Til støtte for denne antagelse kan anføres, at overlevelsen for samtlige patienter, der blev randomiseret til udvidet radikal mastektomi var 29%, altså den samme som for de patienter, der blev randomiseret til simpel mastektomi. Eksemplet viser altså, at man ikke uden videre kan sammenligne to operationsmetoder, hvis det først efter randomiseringen afgøres, om patienten kan opereres ifølge protokollen.

For at kunne give en afbalanceret sammenligning af mastektomi og tumorektomi er det derfor også nødvendigt, at man registrerer alle patienter, der ikke får den ved randomiseringen fastlagte behandling.

#### Praktiske forholdsregler

Randomiseringen i DBCG 82-TM finder sted på de kirurgiske afdelinger. Før randomiseringen finder sted skal det være afgjort, at patienten kan indgå i DBCG 82-TM, dvs. (bl.a.) at patienten er egnet til tumorektomi. Randomiseringen kan godt finde sted, før den histologiske diagnose er stillet.

Hvadenten diagnosen er malign eller benign sendes randomiseringskortet til DBCG sekretariatet.

På hver afdeling bør der udpeges en sekretær, der er ansvarlig for de praktiske procedurer i forbindelse med randomiseringen, og som bl.a. rekvirerer randomiseringskort fra DBCG sekretariatet.

For gruppe II patienter, som indgår i de adjuverende protokoller DBCG 82-b og c, foretages randomiseringen på den afdeling, hvor den adjuverende behandling påbegyndes. Der bør på disse afdelinger udpeges en sekretær, som er praktisk ansvarlig for randomiseringen. Det fremgår af mammaskemaet, om patienten skal indgå i DBCG 82-b eller c. Den kirurgiske afdeling, som fremsender journalen til den efterbehandlende afdeling, skal derfor vedlægge en kopi af mammaskemaet.

Randomiseringen skal i øvrigt ske i følgende grupper:

1a. Patienter, der er opereret på afdelinger, der ikke deltager i DBCG 82-TM, og hvor alle patienter derfor mastektomeres. Disse patienter skal randomiseres til Regime I, II og III.

(Patientgruppe B, se afsnit III,1).

1b. Patienter, der er opereret på afdelinger, der deltager i DBCG 82-TM, og som alene er egnet til mastektomi, og som derfor er blevet mastektomeret. Disse patienter skal randomiseres til Regime I, II eller III. (Patientgruppe A, se afsnit III,1).

2. Patienter, der er opereret på afdelinger, der deltager i DBCG 82-TM, og som er egnet til tumorektomi. Disse patienter er blevet mastektomeret eller tumorektomeret, idet operationen er bestemt enten ved randomisering eller på anden måde, f.eks. ved patientens valg. Disse patienter "randomiseres" alle til Regime I. (Patientgruppe C,D,E,F,G,H,I se afsnit III,1).

For disse patienter er der altså ikke tale om nogen egentlig randomisering, da alle patienter skal indgå i Regime I. Men der skal alligevel udfyldes et "randomiseringskort" til DBCG sekretariatet, fordi det derved vil være muligt hurtigt at finde patienter, der "er blevet væk i systemet".

På den randomiserende afdeling findes altså følgende 4 kasser med randomiseringskort:

1 a. Patienter i DBCG 82-b, der er opereret på afdelinger, der ikke deltager i DBCG 82-TM.

b. Patienter i DBCG 82-b, der er opereret på afdelinger, der deltager i DBCG 82-TM, og som alene er egnet til mastektomi.

2. Patienter i DBCG 82-b, der er opereret på afdelinger, der deltager i DBCG 82-TM, og som er egnet til tumorektomi.

3 a. Patienter i DBCG 82-c, der er opereret på afdelinger, der ikke deltager i DBCG 82-TM.

b. Patienter i DBCG 82-c, der er opereret på afdelinger, der deltager i DBCG 82-TM, og som alene er egnet til mastektomi.

4. Patienter i DBCG 82-c, der er opereret på afdelinger der deltager i DBCG 82-TM, og som er egnet til tumorektomi.

Randomiseringsgruppen fremgår af mammaskemaet, hvorfor det er vigtigt, at kopi af dette vedlægges journalen, som fremsendes til den afdeling, hvor den adjuverende behandling påbegyndes.

#### Referencer

1. Kaae, S. , Johansen, H.: Clinical Trials in "Early" breast cancer. Lecture notes in medical informations, Springer Verlag, Berlin, 1979, pp. 112-116.

2. Pedersen, J., Havsteen, B. (ed.). Lægevidenskabelig forskning. FADL's forlag, København, Århus, Odense, 1973.

3. Peto, R., Pike, M.C. et al.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Br.J.Cancer 34:585, 1976 og Br.J.Cancer 35: 1, 1977.

IV PROTOKOLLER

IV,1	Operationsprotokol inklusive DBCG 82-TM	side 86
IV,2	DBCG 82 - a	side 93
IV,3	DBCG 82 - b	side 97
IV,4	DBCG 82 - c	side 103
IV,5	DBCG 82 - IS	side 109

#### IV,1 OPERATIONSProtOKOL INKLUSIV . PROTOKOL DBCG 82-TM

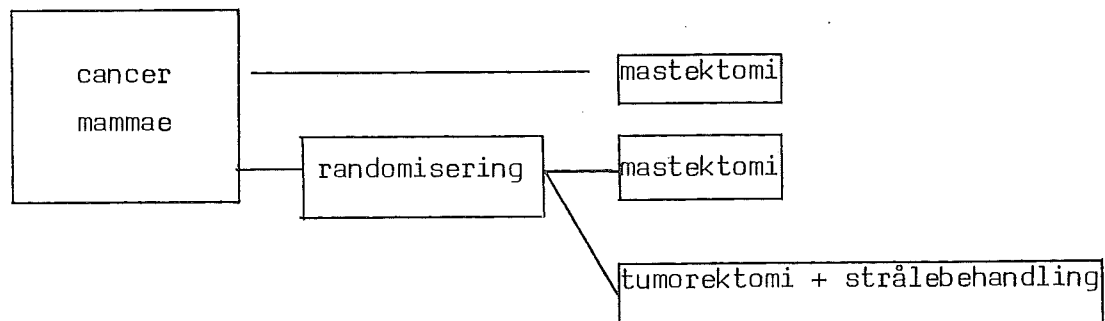
---

Mastektomi eller  
tumorektomi efterfulgt af højvoltagestråling mod residuale mamma  
versus mastektomi som primær lokalbehandling ved invasiv cancer mammae.

---

#### INDHOLD

1	Behandlingsplan	side 87
2	Resume af undersøgelsen	side 88
3	Formål med undersøgelsen (DBCG 82-TM)	side 88
4	Patientudvælgelse	side 88
5	Randomisering	side 90
6	Behandlingsregimer	side 90
7	Patologisk anatomisk undersøgelse	side 90
8	Postoperativ behandling/kontrol	side 90
9	Etik og patientinformation	side 91
10	Statistik	side 92

1 BEHANDLINGSPLAN

## 2 RESUME AF UNDERSØGELSEN

Patienter med primær cancer (tumor) mammae vurderes med hensyn til egnethed til tumorektomi.

På afdelinger, som ikke deltager i DBCG 82-TM, foretages mastektomi.

På afdelinger, som deltager i DBCG 82-TM, foretages mastektomi i de tilfælde, som alene er egnede til mastektomi. I de tilfælde, som er egnede til tumorektomi, foretages randomisering mellem mastektomi og tumorektomi.

Herudover skal patientens udtrykkelige ønske om den ene eller anden operationsform imødekommes.

Følgende patienter vil herefter blive mastektomeret (se også afsnit III,1):

Patienter, som alene er egnede til mastektomi.

Patienter på afdelinger, som ikke deltager i DBCG 82-TM.

Patienter, som før randomisering i DBCG 82-TM, ønsker mastektomi.

Patienter, som indgår i DBCG 82-TM, reg. I.

Patienter, som efter randomisering til tumorektomi, ønsker mastektomi.

Patienter, som er randomiseret til tumorektomi, men hvor det peroperativt viser sig nødvendigt at foretage mastektomi.

Følgende patienter vil herefter blive tumorektoeret (se også afsnit III,1):

Patienter, som før randomisering i DBCG 82-TM, ønsker tumorektomi.

Patienter, som indgår i DBCG 82-TM, reg. II.

Patienter, som efter randomisering til mastektomi, ønsker tumorektomi.

Total mastektomi og tumorektomi udføres i henhold til DBCG's vejledning (se afsnit II,1) evt. som led i protokol DBCG 82-TM.

Postoperativt klassificeres patienterne i henhold til resultatet af de histopatologiske undersøgelser (se afsnit II,2) i gruppe I eller II og indgår herefter i de adjuverende protokoller, som beskrevet i afsnit III,1.

I DET FØLGENDE BESKRIVES PROTOKOL DBCG 82-TM

## 3 FORMÅL MED UNDERSØGELSEN (DBCG 82-TM)

Formålet med undersøgelsen er at sammenligne resultatet af total mastektomi og partiel aksildissektion med resultatet af tumorektomi og partiel aksildissektion efterfulgt af højvoltagebestråling mod residuale brystvæv ved primær invasiv cancer mammae bedømt ved:

- A. Recidivfri periode
- B. Overlevelse
- C. Kosmetisk og funktionelt resultat

## 4 PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt for at patienten kan randomiseres i 82-TM undersøgelsen:

4,1 Kvinder til og med 69 år. De enkelte deltagende afdelinger kan imidlertid vedtage at vælge en lavere øverste grænse.

4,2 Klinisk klassifikation: Tumor af enhver størrelse, som tillader et kosmetisk acceptabelt resultat, dvs. højst 1/3 af corpus mammae må reseceres.

4,3 Der må ikke foreligge Paget's disease of the nipple.

4,4 Der må ikke være mere end én cancer i samme bryst (palpatorisk og/eller mammografisk), eller bilateral cancer.

4,5 Der må ikke foreligge vanskelig afgrænselig cancer (palpatorisk og/eller mammografisk), f.eks. af komedotype.

4,6 Der må ikke foreligge "inflammatorisk" cancer (klinisk og/eller mammografisk.)

4,7 Mammografi ønskeligt. Bør i så tilfælde udføres før randomisering for at undgå bias i udvælgelsen.

Hvis man om en patient, der i øvrigt skal randomiseres, jfr. pkt. 4,1 - 4,6, ved at hun ikke kan indgå i nogen adjuverende protokol jfr. pkt. 4,8 - 4,12, foretages ingen randomisering.

Alle patienter, der er egnet til tumorektomi (og opereres på afdelinger, der deltager i DBCG 82-TM), skal om muligt følges i en af de adjuverende protokoller DBCG 82-a, DBCG 82-b regime I eller DBCG 82-c regime I, og dermed indgå i sammenligningen af mastektomi og tumorektomi.

Følgende kriterier vil medføre, at patienten efter randomiseringen udgår af den sammenlignende undersøgelse mellem mastektomi og tumorektomi:

4,8 Histologisk benign tumor.

4,9 Carcinoma lobulare in situ eller intraduktalt carcinom. Disse indgår i DBCG's in situ protokol (se afsnit IV,5).

4,10 Påviselige fjernmetastaser.

4,11 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.

4,12 Anden malign tumor mammae end carcinom. (Mammasarkomer indgår i DBCG's sarkomprotokol DBCG 77-1d).

#### Specielle bemærkninger angående fortsættelse i undersøgelsen og efterbehandling.

Patienter med invasiv carcinom, som opereres med den procedure, som fastlægges ved randomiseringen, fortsætter i undersøgelsen.

Patienter, som præoperativt ønsker en bestemt operativ procedure (og derfor ikke randomiseres), og patienter, som opereres med en anden procedure end den ved randomisering fastlagte, fortsætter ligeledes i undersøgelsen, men med særskilt resultatanalyse.

Alle tumorektomerede patienter skal postoperativt modtage højvoltagebehandling mod residuale mamma.

Alle, såvel tumorektomerede som mastektomerede patienter indgår postoperativt i de adjuverende DBCG 82-protokoller (se afsnit III,1).

## 5 RANDOMISERING

Randomiseringen foretages præoperativt, men først når det er afgjort, at patienten kan indgå i protokollen, jfr. pkt. 4.

Selv om den histologiske diagnose først vil foreligge under operationen, foretages en præoperativ randomisering, hvis patienten i øvrigt kan indgå i DBCG 82-TM.

Randomiseringen foretages decentralt på de deltagende afdelinger. Fra DBCG sekretariatet modtages lukkede randomiseringskuverter, som indeholder et randomiseringskort.

Randomiseringskuverten skal åbnes og udfyldes med CPRnr. og navn m.v. af en anden person end den læge, der afgjorde indgang i protokollen.

Randomiseringskortet angiver den kirurgiske behandling dvs. mastektomi eller tumorektomi (begge plus partiel aksildissektion).

Efter operationen udfyldes resten af randomiseringskortet med oplysning om diagnose og den udførte operation.

Randomiseringskortet indsendes herefter til DBCG's sekretariat. Der henvises i øvrigt til afsnit III,5.

## 6 BEHANDLINGSREGIMER

De kirurgiske procedurer udføres som beskrevet i afsnit II,1, og omfatter følgende:

Reg. I: Total mastektomi + aksildissektion.

Reg. II: Tumorektomi + aksildissektion.

Patienter, som er tumorektomeret, skal alle postoperativt modtage højvoltagebestråling mod residuale mamma og evt. mod regionale lymfeknuder. Denne gives som led i evt. supplerende efterbehandling, som beskrevet i de adjuverende DBCG-82 protokoller. Der henvises til pkt. 8 samt til afsnit III,1.

## 7 PATOLOGISK ANATOMISK UNDERSØGELSE

De histopatologiske undersøgelser på tumorektomi og mastektomipreparater udføres som beskrevet i afsnit II,2.

## 8 POSTOPERATIV BEHANDLING/KONTROL

I henhold til resultatet af de histopatologiske undersøgelser vil patienterne blive klassificeret som gruppe I eller gruppe II patienter efter de gængse kriterier, som beskrevet i afsnit III,1.

Gruppe I patienter indgår herefter i protokol DBCG 82-a (afsnit IV,2)

Gruppe II patienter, præ- og menopausale indgår i protokol DBCG 82-b (afsnit IV,3)

Gruppe II patienter, postmenopausale indgår i protokol DBCG 82-c (afsnit IV,4)



## 9 ETIK OG PATIENTINFORMATION

9,1 Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen.

Såfremt patienten ikke selv udtrykkeligt ønsker at bestemme operationsmetode, randomiseres hun præoperativt til mastektomi eller tumorektomi, hvis hun opfylder protokollens indgangskriterier. Det er ikke noget absolut krav, at der oplyses om, at allokeringen til disse behandlinger er foregået ved randomisering.

Patienter, der randomiseres til standardoperation, dvs. mastektomi, informeres i overensstemmelse med afdelingens sædvanlige informationsprocedure om operationsmetoden.

Randomiseres patienten til tumorektomi, tilbydes denne operationsmetode. Det fortælles yderligere, at patienten deltager i en undersøgelse, hvis formål er at indhente øget erfaring med den brystbevarende operation. Vor viden om metoden er endnu ikke komplet, men på den anden side har de foreløbige resultater været lovende. Eksempel på information er givet i pkt. 9,2.

Såfremt en patient, der er randomiseret alligevel ønsker den "modsatte" behandling, skal dette ønske imødekommes.

I princippet er patientinformationen åben, og hvis det skønnes formålstjenstligt, kan kirurgen frit informere om protokollen herunder også om randomiseringen.

Det må anbefales, at informationen holdes på få hænder, og at man de enkelte steder selv udformer ordlyden.

Informationen gives af kirurgen præoperativt efter randomiseringen.

9,2 Informationen på Odense Sygehus til patienter, som præoperativt er randomiseret til tumorektomi (= den eksperimentelle procedure).

Situation: Samtale mellem patient og kirurg på et tidspunkt før operationen, f.eks. på indlæggelsesdagen i hospitalet for en patient, hvor diagnosen stilles i stationært regie.

Kirurg: De er indlagt på grund af en forandring i brystet. Vi kender endnu ikke den nærmere natur af lidelsen, men i morgen vil der blive udtaget en vævsprøve til nærmere undersøgelse. Hvis vævsprøven viser sig at være godartet, sker der ikke yderligere bortset fra, at hele knuden fjernes.

Hvis prøven, derimod viser, at der er tale om brystkræft, må operationen udvides. Under operationen er De i fuld bedøvelse.

Operation ved brystkræft omfatter sædvanligvis fjernelse af brystet. Imidlertid undersøges for tiden muligheden for at indføre en ny operationsmetode, som tillader, at brystet bevares, idet kun kræftknuden fjernes. Metoden kræver i alle tilfælde røntgenbestråling af brystet efter operationen. Vi har ikke samme detaljerede kendskab til den nye metode, som til fjernelse af brystet. De hidtidige erfaringer er dog lovende, men tillader ikke, at vi slutter, at resultaterne er lige gode.

Så vidt vi kan bedømme på nuværende tidspunkt, er De egnet til at få den brystbevarende operation tilbudt. Hvis De accepterer tilbudet, vil vi forsøge at bevare brystet ved operationen i morgen. På den anden side må De også være for-

beredt på, at der er en mulighed for, at brystet kan blive fjernet, hvis det alligevel viser sig at være forbundet med et kosmetisk dårligt resultat. Kan de acceptere denne fremgangsmåde?

De kan afslå at modtage tilbudet om den brystbevarende operation, men det må så medføre, at brystet fjernes i tilfælde af kræft.

## 10 STATISTIK

På grundlaget af antallet af patienter i den adjuverende protokol DBCG 77 kan det skønnes, at der årligt vil indgå 500 patienter i protokollen, hvis samarbejdet bliver landsdækkende. Med en indgang på ca. 500 patienter om året i 5 år vil det gælde at

1. hvis den sande 5 års overlevelsesshyppighed er 85% ved såvel tumorektomi som mastektomi, så vil man i undersøgelsen sandsynligvis (95% sikkerhed) få omtrent samme overlevelsesshyppighed ved de to behandlinger og derfor slutte, at de er lige gode.
2. hvis den sande 5 års overlevelsesshyppighed ved mastektomi er 85% og ved tumorektomi 80%, så vil man i undersøgelsen sandsynligvis (95% sikkerhed) få så meget større overlevelsesshyppighed ved mastektomi, at man vil slutte, at mastektomi er bedre end tumorektomi.

Undersøgelsen er planlagt med en patientindgang i 5 år, men den endelige opgørelse af 5 års overlevelsesshyppigheden kan først finde sted 10 år efter undersøgelsens start.

Det skal bemærkes, at de to grupper, der sammenlignes, består af patienter, der oprindeligt blev randomiseret til mastektomi eller tumorektomi. Mastektomigruppen indeholder følgelig også enkelte patienter, som efter randomiseringen foretrækker tumorektomi, ligesom tumorektomigruppen også indeholder enkelte patienter, som efter randomiseringen foretrækker mastektomi, og enkelte patienter, som mod forventning ikke kan tumorektoieres af tekniske grunde, og derfor må mastektomieres. En patientindgang over mere end 5 år kan blive nødvendig, såfremt mange patienter vælger den "modsatte" behandling efter randomiseringen.

Ved hjælp af logrank test og modificeret Wilcoxon test vil man løbende sammenligne recidivhyppigheden og overlevelsesshyppigheden ved de to behandlinger, og man vil inddrage de øvrige oplysninger, man har f.eks. om de histopatologiske undersøgelser og om det kosmetiske og funktionelle resultat,

Resultaterne af disse løbende undersøgelser vil med mellemrum blive forelagt forretningsudvalget, som træffer afgørelse om eventuelle ændringer i protokollen.

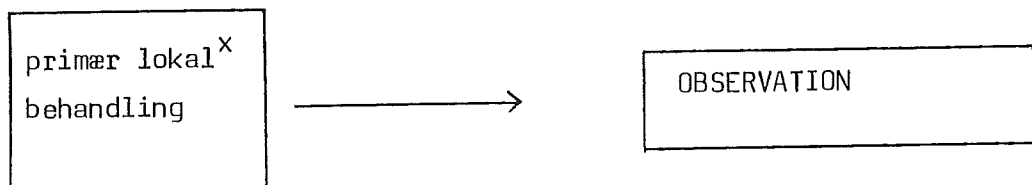
IV,2 PROTOKOL DBCG 82-a

Observation af patienter med invasiv cancer mammae med lav recidivrisiko efter primær lokalbehandling omfattende total mastektomi eller tumorektomi og strålebehandling mod residuale mamma.

---

## INDHOLD

1	Behandlingsplan	side 94
2	Formål med undersøgelsen	side 95
3	Patientudvælgelse	side 95
4	Randomisering	side 95
5	Behandlingsregimer	side 96
6	Anamnetiske oplysninger	side 96
7	Objektive undersøgelser	side 96
8	Etik og patientinformation	side 96

1 BEHANDLINGSPLAN DBCG 82-a

<sup>x</sup>total mastektomi eller tumorektomi efterfulgt af bestråling mod residuale mamma.

## 2. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Det primære formål med denne undersøgelse er hos patienter med invasiv cancer mammae med lav risiko for recidiv at belyse den prognostiske værdi af forskellige primære tumor- og patientkarakteristika.

## 3. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

3,1 Kvinder til og med 69 år.

3,2 Der skal være foretaget total mastektomi og partiel aksildissektion eller tumorektomi og partiel aksildissektion i henhold til DBCG's vejledning for kirurgiske procedurer (se afsnit II,1).

3,3 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til DBCG's vejledning for patologiprocedurer (se afsnit II,2).

3,4 I henhold til 3,2 skal tumor være af følgende histopatologiske klassifikation: invasiv carcinom, tumors største diameter  $\leq$  5 cm, ingen indvækst i hud, ingen gennemvækst af profunde resektionsflade, een eller flere lymfeknuder, alle uden metastasering.

3,5 Patientens accept af kontrol/behandling efter at være orienteret om denne (se pkt. 8).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

3,6 Tegn på metastatisk sygdom bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax, knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescanning er abnorm, skal foretages røntgenundersøgelse af pågældende region. Resultatet af denne undersøgelse vil være afgørende for klassifikationen).

3,7 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.

3,8 Bilateral cancer mammae.

3,9 Anden malign tumor mammae end invasiv carcinom. (Mamma-sarkomer indgår i DBCG's mamma-sarkom protokol DBCG 77-1d).

3,10 Carcinoma lobulare in situ og intraductalt carcinom. Disse indgår i DBCG's in situ protokol DBCG 82-IS (afsnit IV,5).

3,11 Patienter med diagnostisk biopsi mere end 2 uger før terapeutisk total mastektomi eller tumorektomi indgår, men resultaterne fra denne patientgruppe vil blive analyseret særskilt.

## 4. RANDOMISERING

Ingen randomisering.

## 5. BEHANDLINGSREGIMER

Patienter, som er mastektomeret, overgår til kontrol. Patienter, som er tumorektomeret, skal alle have strålebehandling mod residuale mamma, og overgår herefter til kontrol.

Hvis der er kommunikation mellem tumørektomi- og aksilbiopsikaviteten, skal begge områder medbestråles.

Strålebehandlingen (mod residuale mamma) skal starte tidligst mulig, 2 - max. 4 uger efter operation. Ang. teknik henvises til afsnittet om strålebehandling (afsnit II,3).

## 6. ANAMNETISKE OPLYSNINGER

Der kræves ingen specielle anamnetiske oplysninger for indgang i undersøgelsen.

## 7. OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

A. Objektiv klinisk undersøgelse.

B. Røntgen af thorax.

C. Knoglescintigrafi.

D. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.

Pkt. A,B: obligatorisk.

Pkt. C: ønskelig, men ikke obligatorisk.

Pkt. D: På afdelinger, som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades. Dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til eventuelle scintigrafiske abnorme fund. (se også pkt. 3,6).

Tidspunkter for undersøgelserne fremgår af flow-sheet.

## 8. ETIK

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN.

Patienterne orienteres om at den primære lokale behandling anses for at være radikal, hvorfor der ikke er indikation for efterbehandling.

IV,3 PROTOKOL DBCG 82-b

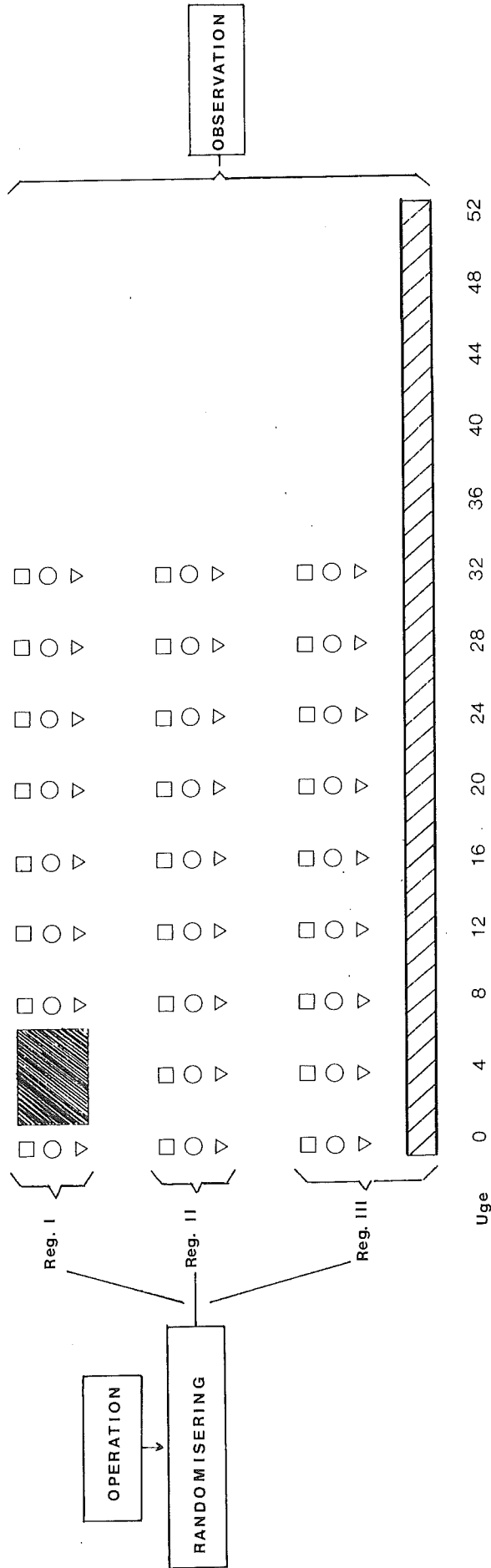
Adjuverende strålebehandling og medikamentel behandling versus medikamentel behandling alene til præmenopausale og menopausale patienter med invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko efter primær lokalbehandling, omfattende mastektomi eller tumorektomi og strålebehandling mod residuale mamma.

---

## INDHOLD

1. Behandlingsplan	side 98
2. Formål med undersøgelsen	side 99
3. Patient udvælgelse	side 99
4. Randomisering	side 100
5. Behandlingsregimer	side 100
6. Behandlingsvarighed	side 101
7. Registrering af non-hæmatologiske bivirkninger	side 101
8. Anamnestiske oplysninger	side 101
9. Objektive undersøgelser	side 101
10. Etik og patientinformation	side 102
11. Statistik	side 102

BEHANDLINGSPLAN DBCG 82-b



Operation = Totalmastektomi + partiel aksildissektion eller tumorektomi + partiel aksildissektion.

☐ = Efter tumorektomi: Bestrålning mod residuale mamma + regionale lymfeknuder.

○ = Efter totalmastektomi: Bestrålning mod cikatrice + regionale lymfeknuder.

◊ = cyklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v.

○ = metotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> i.v.

▽ = 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> i.v.

▨ = tamoxifen (Nolvadex) 10 mg x 3 p.o.

Ad randomisering: Patienter som indgår i 82 TM "randomiseres" alle til regime I, øvrige patienter til regime I-III.



## 2. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med denne undersøgelse er hos præmenopausale og menopausale patienter med invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko at vurdere effekten af kombineret adjuverende stråleterapi og cytostatisk kombinationsbehandling versus cytostatisk kombinationsbehandling alene versus kombineret cytostatisk kombinationsbehandling og endokrin behandling bedømt ved længden af det sygdomsfrie interval og overlevelse og bivirkninger.

## 3. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier må være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 3,1 Der skal være foretaget total mastektomi og partiel aksildissektion eller tumorektomi og partiel aksildissektion i henhold til DBCG's vejledning for kirurgiske procedurer (se afsnit II,1).
- 3,2 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til DBCG's vejledning for patologiprocedurer (se afsnit II,2).
- 3,3 I henhold til 3,2 skal tumor være af følgende histopatologisk klassifikation: invasiv carcinom, tumors største diameter > 5 cm eller af enhver størrelse med indvækst i hud eller gennemvækst af profunde resektionsflade eller metastasering til een eller flere lymfeknuder.
- 3,4 Patienten skal være præmenopausal eller menopausal. Præmenopausale er patienter med menstruation indenfor det sidste år. Menopausale er patienter med normal menostasi indenfor de sidste 5 år eller hysterektomeret og/eller oophorectomeret og ikke over 55 år, eller med fortsat eller fornyet menstruation på cyklisk hormonbehandling og ikke over 55 år.
- 3,5 Patientens accept af behandling/kontrol efter at være orienteret om denne (se pkt. 10).
- Følgende kriterier udelukker at patienten kan indgå i undersøgelsen:
- 3,6 Tegn på metastatisk sygdom bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax, knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescanning er abnorm, skal foretages røntgenundersøgelse af pågældende region. Resultatet af denne/disse undersøgelser vil være afgørende for klassifikationen).
- 3,7 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- 3,8 Bilateral cancer mammae.
- 3,9 Anden malign mammatumor end invasiv carcinom. (Mammasarkomer indgår i DBCG's mamma-sarkom protokol DBCG 77-1d).
- 3,10 Carcinoma lobulare in situ og intraduktalt carcinom. Disse indgår i DBCG's in situ protokol DBCG 82-IS (se afsnit IV,5).
- 3,11 Graviditet.
- 3,12 Patienter med diagnostisk biopsi mere end 2 uger før terapeutisk total mastektomi eller tumorektomi indgår, men resultaterne fra denne patientgruppe vil blive

analyseret særskilt.

#### 4. RANDOMISERING

Patienter som opfylder kriterierne for at indgå i undersøgelsen i henhold til afsnit 3 randomiseres til 1 af 3 behandlingsregimer, regime I, II og III. Det skal dog bemærkes, at patienter, som er mastektomeret eller tumorektomeret som led i DBCG 82-TM "randomiseres" til regime I, mens alle øvrige patienter randomiseres til regime I - III (se afsnit III,5).

Randomiseringen foretages decentralt på de behandlende afdelinger.

Fra DBCG sekretariatet modtages 2 serier lukkede randomiseringskuverter, som indeholder et randomiseringskort. Den ene serie er beregnet for patienter, som indgår i DBCG 82-TM, den anden serie er beregnet for alle øvrige patienter.

Randomiseringskuverten åbnes af en anden person end den læge der afgjorde indgang i protokollen, og udfyldes med CPRnr., navn og afdeling.

Randomiseringskortet angiver regimet, dvs. regime I, II eller III, for patienter der er indgået i DBCG 82-TM dog kun regime I.

Randomiseringskortet indsendes herefter til DBCG's sekretariat.

Selvom patienten ikke får den ved randomiseringen fastlagte behandling skal der fortsat ske kontrol og indberetning i henhold til protokollen, og der skal indsendes flow-sheet, samt for patienter i regime I desuden doserings-skema og follow-up skema.

#### 5. BEHANDLINGSREGIMER

5,1 Den medicinske behandling gives som beskrevet i afsnit II,4 og omfatter følgende:

Reg. I: CMF (cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil)

Reg. II: CMF

Reg. III: CMF + tamoxifen

De medicinske behandlinger skal starte tidligst muligt, 2 - max. 4 uger efter operation. Hver behandlingsserie med CMF er på 28 dage, og der gives i alt 9 serier dvs. behandlingen kommer i alt til at omfatte 32 uger. For patienter som skal modtage postoperativ strålebehandling (se pkt. 5,2) gives dog ikke serie 2 (serien betragtes dog som givet med dosis = 0). Behandlingen med tamoxifen fortsætter i 52 uger, hvorefter patienten overgår til observationsfase.

Hvis den medikamentelle behandling p.g.a. postoperative komplikationer eller af andre grunde starter senere end 4 uger efter operationen, forbliver patienten i protokollen, men resultaterne vil blive analyseret særskilt.

5,2 Strålebehandling gives som beskrevet i afsnit II,3 og omfatter følgende:

Reg. I: Efter mastektomi: Strålebehandling mod cikatrice og regionale lymfeknuder.

Efter tumorektomi: Strålebehandling mod residuale mamma og regionale lymfeknuder.

Reg. II+III: Ingen strålebehandling. Alle patienter er mastektomeret.

Strålebehandlingen starter ca. 1 uge efter første serie kemoterapi.

3. serie kemoterapi gives ca. 1 uge efter afsluttet strålebehandling, idet
2. serie kemoterapi ikke gives (dosis serie 2 = 0).

Selv om strålebehandlingen ikke gives som beskrevet ovenfor, forbliver patienten i protokollen, men resultaterne vil blive analyseret særskilt.

#### 6. BEHANDLINGSVARIGHED

Den cytostatiske behandling ophører efter 32 uger, tamoxifen behandling efter 52 uger, eller hvis der forinden opstår lokalt recidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der forinden opstår bivirkninger, som indicerer varig seponering af behandlingen.

Ved ophør med behandlingen efter 32 uger (52 uger) eller forinden på grund af bivirkninger eller andre forhold, som kræver varig seponering, overgår patienten til fortsat observation.

Ved ophør med behandlingen før 32 uger (52 uger) på grund af lokalt recidiv eller fjernmetastaser eller ved recidiv under observationsfasen, behandles patienten efter de lokalt gældende retningslinier (som om muligt er led i kooperative undersøgelser).

#### 7. REGISTRERING AF BIVIRKNINGER

Der henvises til afsnittet om medicinsk behandling (afsnit II,4).

#### 8. ANAMNETISKE OPLYSNINGER

Der kræves ingen specielle anamnestiske oplysninger for indgang i undersøgelsen.

#### 9. OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

Undersøgellesprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Hæmoglobin, leukocytter og trombocytter.
- C. Røntgen af thorax.
- D. Knoglescintigrafi.
- E. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.

Pkt. A, B, C: Obligatoriske.

Pkt. D: Ønskelig, men ikke obligatorisk.

Pkt. E: På afdelinger, som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades. Dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til eventuelle scintigrafiske abnorme fund (se også pkt. 3,6).

Tidspunkter for undersøgelser fremgår af flow sheet.

## 10. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN. Den mastektomerede patient orienteres om, at man vil tilbyde efterbehandling, idet denne har vist sig at reducere risikoen for recidiv af sygdommen. Endvidere kan patienter orienteres om at vi til stadighed forsøger at forenkle og forbedre efterbehandlingen ved blandt andet til forskellige patienter at give forskellige effektive behandlinger og systematisk gøre resultaterne op.

Herefter orienteres om det aktuelle regime.

Såfremt det af samtalen fremgår, at patienten ønsker yderligere orientering om, hvorfor vi tilbyder netop den aktuelle behandling orienteres patienten om de 3 behandlingsmuligheder (Reg. I - II - III) samt om randomiseringen. (NB! Patienter, som er indgået i DBCG 82-TM, "randomiseres" alle til regime I).

Den tumorektoerede patient har tidligere fået orientering om strålebehandling mod brystet. Denne orientering følges op med orientering som til den mastektomerede patient.

## 11. STATISTIK

På grundlaget af antallet af patienter i den adjuverende protokol DBCG 77 kan det skønnes, at der årligt vil indgå 150 patienter i protokollen. Med en indgang på ca. 150 patienter om året i 5 år vil det gælde, at

1. hvis den sande 5 års overlevelsesshyppighed er 75% ved de to behandlinger, så vil man i undersøgelsen sandsynligvis (95% sikkerhed) få omtrent samme overlevelsesshyppighed ved de to behandlinger og derfor slutte, at de er lige gode.
2. hvis den sande 5 års overlevelsesshyppighed ved den ene behandling er 75% og ved den anden 60%, så vil man i undersøgelsen sandsynligvis (95% sikkerhed) få så forskellige overlevelsesshyppigheder, at man vil slutte, at behandlingerne ikke er lige gode.

Undersøgelsen er planlagt med en patientindgang i 5 år, men den endelige opgørelse af 5 års-overlevelsesshyppigheden kan først finde sted 10 år efter undersøgelsens start.

Ved hjælp af logrank test og modificeret Wilcoxon test vil man løbende sammenligne recidivhyppigheden og overlevelsesshyppigheden ved de to behandlinger, og man vil inddrage de øvrige oplysninger, man har f.eks. om de histopatologiske undersøgelser.

Resultaterne af disse løbende undersøgelser vil med mellemrum blive forelagt forretningsudvalget, som træffer afgørelse om eventuelle ændringer i protokollen.

IV,4 PROTOKOL DBCG 82-c

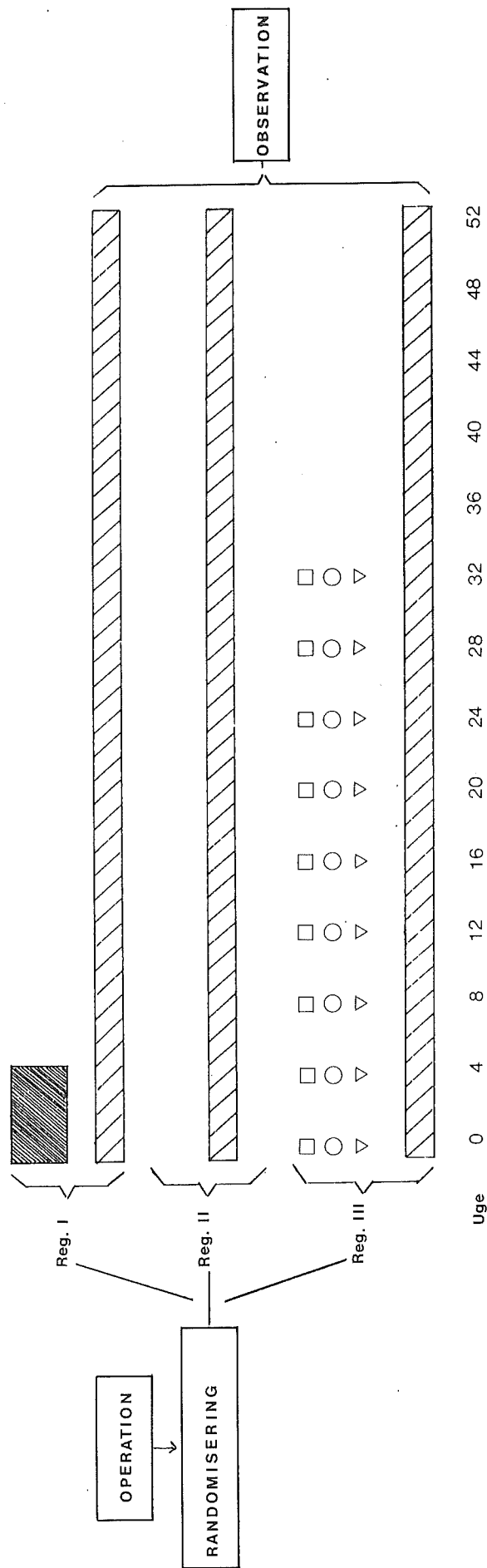
Adjuverende strålebehandling og medikamentel behandling versus medikamentel behandling alene til postmenopausale patienter < 70 år med cancer mammae med høj recidivrisiko efter primær lokalbehandling omfattende mastektomi eller tumorektomi og strålebehandling mod residuale mamma.

---


## INDHOLD


1. Behandlingsplan	side 104
2. Formål med undersøgelsen	side 105
3. Patientudvælgelse	side 105
4. Randomisering	side 106
5. Behandlingsregimer	side 106
6. Behandlingsvarighed	side 107
7. Registrering af non-hæmatologiske bivirkninger	side 107
8. Anamnetiske oplysninger	side 107
9. Objektive undersøgelser	side 107
10. Etik og patientinformation	side 107
11. Statistik	side 108


BEHANDLINGSPLAN DBCG 82-c





Operation = Totalmastektomi + partiel aksildissektion eller tumorektomi + partiel aksildissektion.

 = Efter tumorektomi: Bestrålning mod residuale mamma + regionale lymfeknuder.  
 = Efter totalmastektomi: Bestrålning mod cikatrice + regionale lymfeknuder.

 = cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v.

 = metotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> i.v.

 = 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> i.v.

 = tamoxifen (Nolvadex) 10 mg x 3 p.o.

Ad randomisering: Patienter som indgår i 82 TM "randomiseres" alle til regime I, øvrige patienter til regime I-III.

## 2. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med denne undersøgelse er hos postmenopausale patienter med invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko at vurdere effekten af kombineret adjuverende stråleterapi og endokrin behandling versus adjuverende endokrin behandling alene versus kombineret endokrin og cytostatisk behandling bedømt ved længden af det sygdomsfrie interval, overlevelse og bivirkninger.

## 3. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier må være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

3,1 Kvinder til og med 69 år.

3,2 Der skal være foretaget total mastektomi og partiel aksildissektion eller tumorektomi og partiel aksildissektion i henhold til DBCG's vejledning for kirurgiske procedurer (se afsnit II,1).

3,3 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til DBCG's vejledning for patologiprocedurer (se afsnit II,2).

3,4 I henhold til 3,2 skal tumor være af følgende histopatologiske klassifikation: invasiv carcinom, tumors største diameter > 5 cm eller af enhver størrelse med indvækst i hud eller gennemvækst af profunde resektionsflade eller metastasering til een eller flere lymfeknuder.

3,5 Patienten skal være postmenopausal. Præmenopausale og menopausale er patienter med normal menostasi inden for de sidste 5 år, eller hysterectomeret og/eller oophorectomeret og ikke over 55 år, eller med fortsat eller fornyet menstruation på cyklisk hormonbehandling og ikke over 55 år. Alle andre patienter er postmenopausale.

3,6 Patientens accept af behandling/kontrol efter at være orienteret om denne (se pkt. 10).

Følgende kriterier udelukker at patienten kan indgå i undersøgelsen:

3,7 Tegn på metastatisk sygdom bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax, knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescanning er abnorm, skal foretages røntgenundersøgelse af pågældende region. Resultatet af denne/disse undersøgelser vil være afgørende for klassifikationen).

3,8 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.

3,9 Bilateral cancer mammae.

3,10 Anden malign mammatumor end invasiv carcinom. (Mammasarkomer indgår i DBCG's mamma-sarkom protokol DBCG 77-1d).

3,11 Carcinoma lobulare in situ og intraduktalt carcinom. Disse indgår i DBCG's in situ protokol DBCG 82-IS (afsnit IV,5).

3,12 Patienter med diagnostisk biopsi mere end 2 uger før terapeutisk total mastektomi eller tumorektomi indgår, men resultaterne fra denne patientgruppe vil blive analyseret særskilt.

#### 4. RANDOMISERING

Patienter, som opfylder kriterierne for at indgå i undersøgelsen i henhold til afsnit 3 randomiseres til 1 af 3 behandlingsregimer, regime I, II og III. Det skal dog bemærkes, at patienter, som er mastektomeret eller tumorektomeret som led i DBCG 82-TM "randomiseres" til regime I, mens alle øvrige patienter randomiseres til regime I - III (se afsnit III,5).

Randomiseringen foretages decentralt på de behandlende afdelinger.

Fra DBCG sekretariatet modtages 2 serier lukkede randomiseringskuverter, som indeholder et randomiseringskort. Den ene serie er beregnet for patienter, som er indgået i DBCG 82-TM, den anden serie er beregnet for alle øvrige patienter.

Randomiseringskuverten åbnes af en anden person end den læge, der afgjorde indgang i protokollen, og udfyldes med CPRnr., navn og afdeling.

Randomiseringskortet angiver regimet, dvs. regime I, II eller III for patienter der er indgået i DBCG 82-TM, dog kun regime I.

Randomiseringskortet indsendes herefter til DBCG's sekretariat.

Selvom patienten ikke får den ved randomiseringen fastlagte behandling, skal der fortsat ske kontrol og indberetning i henhold til protokollen, og der skal indsendes flow-sheet, samt for patienter i regime I desuden doseringsskema og follow-up skema.

#### 5. BEHANDLINGSREGIMER

5,1. Den medicinsk behandling gives som beskrevet i afsnit II,4 og omfatter følgende:

Reg. I: Tamoxifen

Reg. II: Tamoxifen

Reg. III: Tamoxifen + CMF (cyklofosfamid + metotrexat + 5-fluorouracil).

De medicinske behandlinger skal starte tidligst mulig, 2 - max. 4 uger efter operation. Hver behandlingsserie med CMF er på 28 dage, og der gives i alt 9 serier, dvs. behandlingen komme i alt til at omfatte 32 uger.

Behandlingen med tamoxifen fortsætter i 52 uger, hvorefter patienten overgår til observationsfase.

Hvis den medikamentelle behandling p.g.a. postoperative komplikationer eller af andre grunde starter senere end 4 uger efter operationen, forbliver patienten i protokollen, men resultaterne vil blive analyseret særskilt.

5,2 Strålebehandling gives som beskrevet i afsnit II,3 og omfatter følgende:

Reg. I: Efter mastektomi: Strålebehandling mod cikatrice og regionale lymfeknuder.

Efter tumorektomi: Strålebehandling mod residuale mamma og regionale lymfeknuder.

Reg. II + III: Ingen strålebehandling. Alle patienter er mastektomeret.

Strålebehandling starter tidligst mulig, 2 - max. 4 uger efter operation.



Selvom strålebehandlingen ikke gives som beskrevet ovenfor, forbliver patienten i protokollen, men resultaterne vil blive analyseret særskilt.

#### 6. BEHANDLINGSVARIGHED

Den cytostatiske behandling ophører efter 32 uger, tamoxifen behandling efter 52 uger, eller hvis der forinden opstår lokalt recidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der forinden opstår bivirkninger, som indicerer varig seponering af behandlingen.

Ved ophør med behandlingen efter 32 uger (52 uger) eller forinden på grund af bivirkninger eller andre forhold, som kræver varig seponering, overgår patienten til fortsat observation.

Ved ophør med behandlingen før 32 uger (52 uger) på grund af lokalt recidiv eller fjernmetastaser eller ved recidiv under observationsfasen, behandles patienten efter de lokalt gældende retningslinier (som om muligt er led i kooperative undersøgelser).

#### 7. REGISTRERING AF BIVIRKNINGER

Der henvises til afsnittet om medicinsk behandling (afsnit II,4).

#### 8. ANAMNETISKE OPLYSNINGER

Der kræves ingen specielle anamnetiske oplysninger for indgang i undersøgelsen.

#### 9. OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

Undersøgelserprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Hæmoglobin, leukocytter og trombocytter.
- C. Røntgen af thorax.
- D. Knoglescintigrafi.
- E. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.

Pkt. A, B, C. Obligatoriske.

Pkt. D: Ønskelig, men ikke obligatorisk.

Pkt. E: På afdelinger, som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades. Dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til eventuelle scintigrafiske abnorme fund (se også pkt. 3,7).

Tidspunkter for undersøgelserne femgår af flow-sheet.

#### 10. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN.

Den mastektomerede patient orienteres om, at man vil tilbyde efterbehandling, idet denne har vist sig at reducere risikoen for recidiv af sygdommen. Endvidere

kan patienten orienteres om at vi til stadighed forsøger at forenkle og forbedre efterbehandlingen ved blandt andet til forskellige patienter at give forskellige effektive behandlinger og systematisk gøre resultaterne op.

Herefter orienteres om det aktuelle regime.

Såfremt det af samtalen fremgår, at patienten ønsker yderligere orientering om hvorfor vi tilbyder netop den aktuelle behandling orienteres patienten om de 3 behandlingsmuligheder, (reg. I - II - III) samt om randomiseringen.

(NB! Patienter, som er indgået i DBCG 82-TM "randomiseres" alle i regime I).

Den tumorektomerede patient har tidligere fået orientering om strålebehandling mod brystet. Denne orientering følges op med orientering som til den mastektomerede patient.

## 11. STATISTIK

På grundlaget af antallet af patienter i den adjuverende protokol DBCG 77 kan det skønnes, at der årligt vil indgå 150 patienter i protokollen. Med en indgang på ca. 150 patienter om året i 5 år vil det gælde at

1. hvis den sande 5 års overlevelsesshyppighed er 75% ved de to behandlinger, så vil man i undersøgelsen sandsynligvis (95% sikkerhed) få omtrent samme overlevelsesshyppighed ved de to behandlinger og derfor slutte, at de er lige gode.
2. hvis den sande 5 års overlevelsesshyppighed ved den ene behandling er 75% og ved den anden 60%, så vil man i undersøgelsen sandsynligvis (95% sikkerhed) få så forskellige overlevelsesshyppigheder, at man vil slutte, at behandlingerne ikke er lige gode.

Undersøgelsen er planlagt med en patientindgang i 5 år, men den endelige opgørelse af 5 års overlevelsesshyppigheden kan først finde sted 10 år efter undersøgelsens start.

Ved hjælp af logrank test og modificeret Wilcoxon test vil man løbende sammenligne recidivhyppigheden og overlevelsesshyppigheden ved de to behandlinger, og man vil inddrage de øvrige oplysninger, man har f.eks. om de histopatologiske undersøgelser.

Resultaterne af disse løbende undersøgelser vil med mellemrum blive forelagt forretningsudvalget, som træffer afgørelse om eventuelle ændringer i protokollen.

IV,5 PROTOKOL DBCG 82-IS

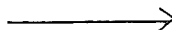
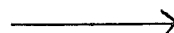
1. Ekscisionel biopsi efterfulgt af observation ved carcinoma lobulare in situ mammae.
  2. Tumorektomi og partiel aksildissektion efterfuldt af observation ved intraduktalt karcinom.
  3. Ekscisionel biopsi efterfulgt af observation ved atypisk lobulær hyperplasi og atypisk duktal hyperplasi.
- 

## INDHOLD

1. Behandlingsplan	side 110
2. Baggrund	side 111
3. Problemstilling	side 114
4. Formål med undersøgelsen	side 114
5. Patientudvælgelse	side 115
6. Behandlingsprocedurer og kontrol	side 115
7. Patologiprocedurer	side 116
8. Patientbehandling efter kirurgi (observation)	side 118
9. Etik og patientinformation	side 118
10. Statistik	side 118
11. Registrering (skemaer)	side 119
12. Referencer	side 120

1. BEHANDLINGSPLAN DBCG 82-ISCarcinoma lobulare in situ

ekscisionel biopsi

observation<sup>x</sup>Intraduktalt karcinomtumorektomi +  
partiel aksildissektionobservation<sup>x</sup>Atypisk lobulær hyperplasi og atypisk duktal hyperplasi

ekscisionel biopsi

observation<sup>x</sup><sup>x</sup>To årlige kliniske og én årlig mammografisk undersøgelse.

## 2. BAGGRUND

Der er i mamma to alment accepterede karcinomforstadier, nemlig carcinoma lobulare in situ og intraduktalt karcinom. Derudover findes kontroversielle tilstande, der går under benævnelser som atypisk lobulær hyperplasi og atypisk duktal hyperplasi, det sidste synonymt med borderline tilfælde af intraduktalt karcinom og svær fibroadenomatose.

Carcinoma lobulare in situ er gennem de sidste 5-10 år belyst såvel histologisk som prognostisk, det sidste udelukkende i retrospektive arbejder. Det histologiske billede er velbeskrevet, og tilstanden kan med stor sikkerhed afgrænses mod såvel benigne tilstande som mod intraduktalt og invasivt karcinom (1,4,13,20). De prognostiske undersøgelser har vist, at omkring 30-35% udvikler invasivt karcinom. Udviklingen af de invasive karcinomer sker lige hyppigt i de to mammae og således uafhængigt af biopsiside og biopsisted (Tabel 1)(2,13,20). Karcinomerne påvises i observationsperioden uden noget udpræget tidsmæssigt system, men måske med overvægt af karcinomer efter 20 års observationstid (2,20).

Tabel 1. Udvikling af invasivt karcinom (IC) blandt 362 tilfælde af carcinoma lobulare in situ (LCIS) primært behandlet med ekscisionel biopsi.

	Antal	IC Antal pt.	Udv. før biopsi med LCIS (Kontra- lat.)	Udviklet efter biopsi med LICS			?
				Ipsi- lat.	Kontra- lat.	Bilat.	
Rosen et al. 1978	99	32	3	12	9	7	1
Haagensen et al. 1978	211	36	1	16	16	3	0
Andersen 1980	52	17	5 <sup>x</sup>	9	2	2	0
<b>Total</b>	<b>362</b>	<b>85</b>	<b>9<sup>x</sup></b>	<b>37</b>	<b>27</b>	<b>12</b>	<b>1</b>

<sup>x</sup> En af patienterne med tidligere invasivt karcinom udvikler også senere samsidigt invasivt karcinom.

Intraduktalt karcinom er ligeledes velbeskrevet, hvad angår det histologiske billede (6,17), men grænsen mod benign duktal hyperplasi er ikke veldefineret. Som regel, formentlig hos flere end 90%, lader disse sig dog rubricere histologisk med betydelig sikkerhed. Tidligere opfattedes intraduktalt karcinom nærmest som

synonymt med karcinom og behandlede i overensstemmelse hermed med mastektomi under en eller anden form. I de sidste 10 år er der dog rejst tvivl om intraduktalt karcinoms maligne potens (3). Den prognostiske betydning er således meget dårligt belyst. Det er dog jfr. tabel 2 (8,9,11,14,15,22) sandsynliggjort, at omkring 50% af patienterne med intraduktalt karcinom senere udvikler invasivt karcinom. Ved intraduktalt karcinom synes et efterfølgende karcinom så godt som altid at udvikle sig på den biopserede side og oftest i nærheden af operationsarret. Dette fremgår af det tidligere nævnte arbejde (22), men også af Tabel 3, hvoraf det ses, i hvor få tilfælde af intraduktalt karcinom, der i virkeligheden udvikler sig modsidigt invasivt karcinom inden for en skønnet observationstid på 5-10 år (5,7,9,10,18,25).

Tabel 2. Udvikling af invasivt karcinom (IC) blandt 86 tilfælde af intraduktalt karcinom.

	Antal	Type	Udvikling af IC %
Dean & Geschickter 1938	8	Comedo	75
Kiær 1954	8	Uspecificeret	75
Kraus & Neubecker 1962	4	Papillær	50
Farrow 1970	25	Uspecificeret	20
Haagensen 1971	11	Papillær	73
Rosen et al. 1980	30	Papillær	27
Total	86		41

Tabel 3. Recidivhistorie blandt 426 tilfælde af intraduktalt karcinom (IDC) selekteret for tidligere og samtidigt invasivt karcinom (IC)

Ref.	Antal	Observationsperiode år	Recidiv lokalt	Aksil- lymfe- knuder	Fjern- metas- taser	Modsidige mamma	
						IDC	IC
Gillis et al. 1960	36	5-15	0	(1)	0	?	?
Farrow 1970	180	5-20?	2	0	4	4	6
Ashikari et al. 1971	82	1-10	0	1	1	1	3
Millis & Thynne 1975	28	2-10	2	0	1	2	-
Westbrook & Gallager 1975	64	5-25	1	1	1	5	3
Brown et al. 1976	36	1-15	0	1	0	?	1
Total	426		5	4	7	12	13

For begge in situ karcinomer er multicentricitet meget almindelig og i rutineundersøgelser fundet til for carcinoma lobulare in situ at være omkring 70% (24) og for intraduktalt karcinom omkring 30% (7). Samtidig er bilateraliteten for carcinoma lobulare in situ omkring 35% (23) og for intraduktalt karcinom omkring 10% (9).

Behandlingen af carcinoma lobulare in situ har været skiftende. I USA har Haagensen (13) således i nu mange år tilrådet nøje observation og således kun biopsi. Memorial-Sloane-Kettering Cancer Center, New York, har derimod hele tiden gået ind for mastektomi og i de senere år også for biopsi af modsidige mamma (22).

I Europa har indstillingen til behandlingen været mere afventende og skiftende på grund af tvivl om carcinoma lobulare in situ's prognostiske betydning.

For intraduktalt karcinom har behandlingen vekslet fra mastektomi under en eller anden form med eller uden lymfeknuderømning i samsidige aksil til mindre indgreb eller endog ekscisionel biopsi uden faste retningslinier. Dette skyldes utvivlsomt dels den misforståede opfattelse af intraduktalt karcinom som synonymt med invasivt karcinom, dels patologers og klinikers tvivl om fokale diskrete mikroskopiske patoanatomiske forandrings betydning.

Hvad angår tilstandene atypisk lobulær hyperplasi og atypisk duktal hyperplasi, så må det på nuværende tidspunkt erkendes, at de er uklart og vekslende defineret og underlagt subjektiv vurdering. Deres prognostiske betydning er derfor usikker og omdiskuteret (6,19). Behandlingen har derfor naturligvis været meget vekslende.

### 3. PROBLEMSTILLING

Inden for de seneste år er der fremskaffet en sikker viden om prognosen ved carcinoma lobulare in situ. Overvejelsen om behandlingen er i dag, hvorvidt der skal foretages bilateral mastektomi under en eller anden form eller observation, idet det invasive karcinom som tidligere nævnt fremkommer lige hyppigt i de to mammae. Denne undersøgelse ønsker prospektivt at vurdere prognosen ved klinisk observation suppleret med årlig mammografi. Set i forhold til den nuværende vekslende behandling for carcinoma lobulare in situ er en sådan prospektiv observationsundersøgelse etisk forsvarlig. Dette må naturligvis også ses i sammenhæng med, at den alternative behandling er bilateral mastektomi.

Vor nuværende viden om intraduktalt karcinoms prognose i sammenhæng med den positive viden, vi i dag har om prognosen ved tumorektomi for invasivt karcinom, gør det naturligt ved intraduktalt karcinom at vurdere, om et mindre indgreb end mastektomi er tilstrækkeligt til at sikre en effektiv behandling og et optimalt kosmetisk og funktionelt resultat. Det skal i øvrigt nævnes, at man ikke har nogen eksakt viden om lokal røntgenbehandlings effekt på in situ karcinomforandringer i brystet. Denne undersøgelse vil derfor søge at vurdere prognosen ved tumorektomi med partiel aksilrømning efterfulgt af observation.

I konsekvens af den usikkerhed, der hersker om afgrænsningen af tilstandene atypisk lobulær hyperplasi og atypisk duktal hyperplasi og om deres prognostiske betydning, ønsker denne undersøgelse at vurdere den prospektive prognose ved klinisk observation suppleret med årlig mammografisk undersøgelse.

### 4. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med denne undersøgelse er for følgende mamasygdomme:

- A. Carcinoma lobulare in situ: At observere det spontane forløb efter ekscisionel biopsi.



B. Intraduktalt karcinom: At observere det spontane forløb efter regelret tumorektomi og partiel aksildissektion.

C. Atypisk lobulær hyperplasi og atypisk dukтал hyperplasi: At observere det spontane forløb efter ekscisionel biopsi,

med hensyn til:

1a. Fremkomst af invasivt karcinom.

1b. Fremkomst af en eller flere af de i protokollen i øvrigt behandlede diagnoser.

2. Overlevelse.

## 5. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier må være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

5,1 Kvinder med en alder til og med 69 år.

5,2 Klinisk klassifikation: Ved intraduktalt karcinom indgår tumorer af enhver størrelse, som tillader et kosmetisk acceptabelt resultat, dvs. at højst 1/3 af corpus mammae må reseceres. For de øvrige tilstande er der ingen praktisk mulighed for klinisk klassifikation.

5,3 Histologisk klassifikation: Carcinoma lobulare in situ, intraduktalt karcinom, atypisk lobulær hyperplasi og atypisk dukтал hyperplasi jfr. WHO, Histological Typing of Breast Tumors, 1981.

Følgende kriterier udelukker at patienten kan indgå i undersøgelsen:

5,4 Hvis det kosmetiske resultat af tumorektomi ved intraduktalt karcinom kan bedømmes som uacceptabelt enten præoperativt eller peroperativt. Der foretages i de tilfælde mastektomi og partiel aksildissektion.

5,5 Hvis patienten efter information ikke ønsker at deltage i undersøgelsen. Man står da frit i valget af behandling afhængigt af patientens ønske.

5,6 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.

5,7 Medicinsk kontraindikation for operation.

## 6. BEHANDLINGSPROCEDURER OG KONTROL

6,1 Ekscisionel biopsi: Ved carcinoma lobulare in situ og ved atypisk lobulær hyperplasi og atypisk dukтал hyperplasi er ekscisionel biopsi tilstrækkelig.

Tumorektomi: Ved intraduktalt karcinom udføres segmentær resektion, og principperne for tumorektomi ved invasivt voksende karcinom må følges. Se afsnittet: kirurgiske procedurer (afsnit II,1).

Hvis der histologisk påvises intraduktalt karcinom i sideresektionsfladerne eller bundfascien på tumorektomipræparatet, tilrådes enten re-resektion eller mastektomi.

Diagnostisk partiel aksildissektion: Udføres kun ved intraduktalt karcinom og gennem separat incision i aksil. Der må således såvidt muligt ikke være kommunikation mellem tumorektomisåret og aksilåbningen. Der henvises til afsnittet: Kirurgiske procedurer (afsnit II,1).

6,2 Undersøgelsen omfatter to in situ karcinomformer, 1) carcinoma lobulare in situ og 2) intraduktalt karcinom og de to tilstande 3) atypisk lobulær hyperplasi og 4) atypisk dukтал hyperplasi.

For carcinoma lobulare in situ's vedkommende udføres ekscisionel biopsi, og det spontane efterforløb observeres.

For intraduktalt karcinoms vedkommende foretages tumorektomi + partiel aksildissektion, hvorefter det spontane efterforløb observeres.

Atypisk lobulær hyperplasi og atypisk dukтал hyperplasi opereres og overgår herefter til observation.

For carcinoma lobulare in situ og for atypisk lobulær hyperplasi og atypisk dukтал hyperplasi er den kirurgiske behandling overstået efter ekscisionel biopsi.

For intraduktalt karcinom må der foretages reoperation efter den diagnostiske biopsi. Det må her præciseres, at in situ karcinomdiagnosen ikke fås med rimelig sikkerhed ved frysemikroskopi, hverken over for benign eller malign tilstand, men først ved det senere indløbne svar efter paraffinsnitsundersøgelse. Derfor må der altid reopereres ved intraduktalt karcinom.

Det tilstræbes, at der foretages mammografisk undersøgelse principielt præoperativt. Hvis der ikke er foretaget præoperativ mammografi, udføres denne efter operationen, dog på grund af primære operationsfølger først efter én måneds forløb. Den mammografiske undersøgelse udføres dels for at udelukke samtidige, ikke klinisk erkendelige invasive karcinomer (16,21), dels for at have et basismammogram til hjælp for de fremtidige årlige kontrolmammografiske undersøgelser.

6,3 Observation efter de(n) kirurgiske behandling(er) omfatter to årlige kliniske undersøgelser og én årlig diagnostisk mammografisk undersøgelse.

Hvis patienter med oprindeligt intraduktalt karcinom får recidiv af dette eller udvikler invasivt karcinom, udføres mastektomi som eneste operative procedure.

Ved carcinoma lobulare in situ og ved atypisk lobulær hyperplasi og atypisk dukтал hyperplasi udføres ved fremkomst af invasivt karcinom den på tidspunktet gængse DBCG behandling. Ved fremkomst af intraduktalt karcinom behandles i overensstemmelse med denne protokol. Ved fremkomst af carcinoma lobulare in situ, atypisk lobulær hyperplasi eller atypisk dukтал hyperplasi fortsættes observationen.

## 7. PATOLOGIPROCEDURE VED IN SITU KARCINOMER, ATYPIK LOBULÆR HYPERPLASI OG ATYPIK DUKTAL HYPERPLASI.

7,1 Ved carcinoma lobulare in situ og ved atypisk lobulær hyperplasi og atypisk dukтал hyperplasi vil der som hovedregel ingen klinisk mistanke være om deres tilstedeværelse i biopsipræparatet. Diagnosen stilles af patologen som et tilfældigt fund ved den histologiske undersøgelse. Den eventuelle palpable tumor skyldes andre forandringer i vævet. I tiltagende grad vil biopsi dog være betinget af usikre mammografiske fund.

Intraduktalt karcinom s. carcinoma ductale in situ: Ved denne tilstand vil der i en del tilfælde være tale om palpabel tumor og/eller mammografisk tumorskygge og/eller forekomst af mikrocalculi. I andre tilfælde vil "tumor" ikke være palpabel, men mammografi vil vise mere eller mindre diffus forekomst af suspekterede forgrenede mikrocalculi-forandringer, der peger i retning af diffust intraduktalt comedokarcinom. Endnu en mulighed er tilfældigt fund ved histologisk undersøgelse fundstændigt som for carcinoma lobulare in situ m.m.'s vedkommende. Ved intraduktalt karcinom vil man derfor generelt primært modtage biopsi til almindelig præparation og undersøgelse, og der er ikke baggrund for frysensnitsundersøgelse. Sekundært vil tumorektomi præparatet herefter fremkomme.

### 7,2 Makroskopiske procedure:

Carcinoma lobulare in situ, atypisk lobulær hyperplasi og atypisk duktal hyperplasi: Biopsi udkæres og behandles som enhver anden mammabiopsi. Vævet bør derfor så hurtigt som muligt efter fjernelsen deles i 3 mm tykke skiver, vurderes efter systematisk oplæggelse og eventuelt røntgenfotograferes. Derefter fikseres f.eks. i Lillies AFF (sur formalin) for at fremme fikseringen. Det frarådes at foretage frysensnitsundersøgelse, hvis man ikke ved den makroskopiske undersøgelse påviser karcinomsuspekt væv, dels på grund af fejlfortolkningsmuligheder ved disse tilstande, dels fordi en del væv herved mere eller mindre går tabt.

Antallet af vævsudsnit til almindelig histologisk undersøgelse afhænger naturligvis af kapacitet. Otte udsnit af kirtelvæv anses for en rimelig rutinemæssig vævsmængde. Såfremt man systematisk fraskærer fedtvæv, vil i mange tilfælde alt modtaget kirtelvæv kunne indstøbes og undersøges.

Intraduktalt karcinom: Biopsi behandles som ovenfor. Alt "tumorvæv" bør indstøbes forså vidt det er muligt at udelukke invasion. Tumorektomi præparatet behandles, som det fremgår af de generelle patologi procedurer afsnit II,2 med følgende modifikationer: Ved den makroskopiske undersøgelsesprocedure udelukkes først og fremmest invasivt karcinom. Forekomst af in situ karcinom i sideresectionsrande kan derimod ofte ikke erkendes makroskopisk. Udkæringsproceduren følger det opsatte system for tumorektomi præparater, men såvidt praktisk muligt indstøbes alt tumorvæv.

### 7,3 Mikroskopisk procedure

Carcinoma lobulare in situ, intraduktalt karcinom, atypisk lobulær hyperplasi og atypisk duktal hyperplasi: Defineres i henhold til WHO, Histological Typing of Breast Tumors, 1982.

Ved atypisk lobulær hyperplasi forstås forandringer, der har givet mistanke om carcinoma lobulare in situ, men ikke til fulde har opfyldt de i WHO-klassifikationen opstillede kriterier. Sådanne forandringer kan forekomme såvel i lobuli som i ductus eller i begge kirtelafsnit.

Ved atypisk duktal hyperplasi forstås forandringer, der har givet mistanke om intraduktalt karcinom, men ikke til fulde opfylder de i klassifikationen opstillede kriterier, hvadenten forandringerne forekommer i ductus og/eller lobuli.

Forekomsten af de enkelte tilstande eventuelt i kombination afkrydses på in situ-skemaet (det kombinerede mamma-/patologiskema). Der foretages ikke nøjere kvantitative og kvalitative vurderinger, da disse ikke synes at have biologisk betydning. Ved en retrospektiv undersøgelse kan disse forhold evt. senere belyses. Samtidig forekomst af cyste, fibroadenomatose, duktektasi, fibroadenom og andet vurderes og afkrydses. Definitioner på disse tilstande følger ligeledes WHO's klassifikation: *Histological Typing of Breast Tumours*, 1982.

Intraduktalt karcinom: Vurderingen af biopsi og tumorektomi præparatet følger patologiproceduren (afsnit II,2). Dog erstattes forekomst af invasivt karcinom i sideresektionsflader m.m. med forekomst af intraduktalt karcinom i disse lokaliteter. En række af de i tumorektomi protokollen anførte parametre er ikke til stede, da f.eks. indvækst i nerveskede ville gøre det øjensynlige in situ karcinom til invasivt karcinom. Herved flyttes patienten fra den herværende protokol til anden protokol og behandlingsregie.

#### 8. PATIENTBEHANDLING EFTER KIRURGI (OBSERVATION)

Undersøgellesprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Diagnostisk mammografisk undersøgelse.

Tidspunkterne for undersøgelserne fremgår af flow-sheet.

#### 9. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Det drejer sig her om en prospektiv, kontrolleret undersøgelse, hvor behandlingen følger accepterede principper. Protokollen kræver ingen randomisering. Patientinformationen følger således de almindelige principper.

#### 10. STATISTIK

Den årlige patientindgang kan ikke på forhånd med sikkerhed vurderes. Ud fra almindeligt kendskab til de aktuelle tilstandes hyppighed må det formodes, at en landsdækkende tilslutning ville medføre indgang af ca. 200 tilfælde af carcinoma lobulare in situ, 100-150 tilfælde med intraduktalt karcinom og et ligende antal med atypisk hyperplasi, i alt ca. 500 patienter.

Undersøgelsen er planlagt med en patientindgang i fem år. Man vil med intervaller vurdere hyppigheden af karcinomudvikling i materialet sammenlignet med den forventede hyppighed for karcinomudvikling i normalbefolkningen. Endelige resultater af undersøgelsen kan først forventes efter 15-20 år, men allerede efter 5-10 år vil man dog have mulighed for en præliminær vurdering.

## 11. REGISTRERING TIL DBCG's SEKRETARIAT (SKEMAER)

A. Mammaskema/patologiskema for in situ karcinomer.

B. Flow-sheets.

I in situ-protokollen er det modsat tilfældet for de øvrige DBCG protokoller patologerne der opbevarer og aktivterer det pågældende registreringskema. Dette gøres hver gang patologen ved en histologisk undersøgelse af mammabiopsi uden invasivt karcinom stiller en af diagnoserne carcinoma lobulare in situ, intraduktalt karcinom, atypisk lobulær hyperplasi og/eller atypisk duktal hyperplasi eller kombinationer heraf.

Fremgangsmåden er følgende:

1. Patologisk-anatomisk afdeling anfører resultatet af den pato-anatomiske undersøgelse og sender derefter det kombinerede mamma- og patologiskema (original + 2 kopier) til den kirurgiske afdeling.

2. Kirurgisk afdeling anfører de kliniske oplysninger.

Hvis patienten ikke skal behandles yderligere, sendes én kopi af skemaet til patologisk-anatomisk afdeling og én kopi til DBCG's sekretariat.

Hvis patienten reopereres, sendes skemaet tilbage til patologisk-anatomisk afdeling.

3. For de reopererede patienter kompletterer patologisk-anatomisk afdeling skemaet, beholder en kopi og sender original + 1 kopi til kirurgisk afdeling, hvorfra den sidste kopi af skemaet sendes til DBCG's sekretariat.

Ved hver af de objektive kliniske undersøgelser og den mammografiske undersøgelse fremsendes flow-sheets.

## 12. REFERENCER

1. Andersen, J.A.: Lobular carcinoma in situ: A histological study of 52 cases. Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A) 82: 735, 1974.
2. Andersen, J.A.: Lobular carcinoma in situ of the breast: An approach to rational treatment. Cancer 39: 2597, 1977.
3. Andersen, J.A., Schiodt, T.: On the concept of carcinoma in situ of the breast. Path. Res. Pract. 166: 407, 1980.
4. Andersen, J.A., Vendelboe, M.L.: Cytoplasmic mucous globules in lobular carcinoma in situ: Diagnosis and prognosis. Am. J. Surg. Pathol. 5: 251, 1981.
5. Ashikari, R., Hajdu, S. I., Robbins, G.F.: Intraductal carcinoma of the breast. Cancer 28: 1182, 1971.
6. Azzopardi, J.G.: Problems in breast pathology: pp. 92, Saunders, London-Philadelphia-Toronto, 1979.

7. Brown, P.W., Silvermann, J., Owens, E. et al.: Intraductal "noninfiltrating" carcinoma of the breast. Arch. Surg. 111: 1063, 1976.
8. Dean, L., Geschickter, C.I.: Comedo carcinoma of the breast. Arch. Surg. 36: 225, 1938.
9. Farrow, J.H.: Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancers. Cancer 25: 468, 1970.
10. Gillis, D.A., Dockerty, M.D., Clagett, O.T.: Preinvasive intraductal carcinoma of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 110: 552, 1960.
11. Haagensen, C.D.: Diseases of the breast. 2nd ed. pp. 528, Saunders, Philadelphia-London-Toronto, 1971.
12. Haagensen, C.D., Lane, N., Lattes, R.: Neoplastic proliferations of the epithelium of the mammary lobules: Adenosis, lobular neoplasia, and small cell carcinom. Surg. clin. of North am. 52: 497, 1972.
13. Haagensen, C.D., Lane, N., Lattes, R., Bodian, C: Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 42: 737, 1978.
14. Kiær, W.: Relation of fibroadenomatosis ("chronic mastitis") to cancer of the breast, p. 69, Munksgaard, København 1954.
15. Kraus, F. T., Neubecker, R.D.: The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. Cancer 15: 444, 1962.
16. Lagios, M.D., Westdahl, P.R., Rose, M.R.: The concept and implications of multicentricity in breast carcinoma. Pathol. Ann. 16: 83, 1981.
17. McDivitt, R.W., Stewart, F.W., Berg, J.W.: Tumors of the breast. AFIP, Washington, 1968.
18. Millis, R.R., Thynne, G.S.J.: In situ intraduct carcinoma of the breast: A long term follow-up study. Br. J. Surg. 62: 957, 1975.
19. Page, D.L., Zwaag, R.V., Rogers, L.W. et al: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. J. Nat. Inst. 61: 1055, 1978.

20. Rosen, P.P., Lieberman, P.H., Braun Jr. et al: Lobular carcinoma in situ of the breast: Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am.J. Surg. Pathol.* 2: 225, 1978.
21. Rosen, P.P., Senie, R., Schottenfeld, D., Ashikari, R.: Noninvasive breast carcinoma: Frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann. Surg.* 189: 377, 1979.
22. Rosen, P.P., Braun Jr., D.W., Kinne, D.E.: The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 46: 919, 1980.
23. Urban, J.A.: Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 20: 1867, 1967.
24. Warner, N.E.: Lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 23: 840, 1969.
25. Westbrook, K.C., Gallager, H.S.: Intraductal carcinoma of the breast. *Am. J. Surg.* 130: 667, 1975.