

Indholdsfortegnelse

1	DBCG	1-1
1.1	Indledning	1-1
1.2	DBCG's organisation	1-1
1.2.1	Repræsentantskab	1-1
1.2.2	Forretningsudvalg	1-2
1.2.3	Amtsudvalg	1-2
1.2.4	Videnskabelige udvalg	1-2
1.2.5	Sekretariat	1-2
1.2.6	Deltagende afdelinger	1-3
1.2.7	Finansiering	1-3
1.2.8	Internationale relationer	1-3
1.3	Datamanagement	1-3
1.3.1	Databasens indhold	1-3
1.3.2	Dataindtastning	1-4
1.3.3	Udnyttelse af databasen	1-4
2	Diagnose.....	2-1
2.1	Kvantitative forhold ved brystkræft.....	2-1
2.1.1	Prognose	2-1
2.2	Visitation og diagnostisk udredning af mammapatienter.....	2-2
2.3	DBCG's anbefalinger	2-3
2.3.1	Visitation	2-3
2.3.2	Patienter til videre undersøgelser	2-3
2.3.3	Det integrerede diagnostiske system	2-4
2.3.4	Triple test.....	2-5
2.4	Anbefalinger vedrørende mammografi og ultralyd	2-6
2.4.1	Klinisk mammografi.....	2-6
2.4.2	Screeningsmammografi	2-7
2.4.3	Generelle retningslinier	2-7
2.4.4	Undersøgelsesteknik	2-8
2.4.5	Beskrivelse af den kliniske mammografi	2-10
2.4.6	Røntgen af thorax	2-10
2.4.7	Viderehenvielse af patienten.....	2-10
2.4.8	Postoperativ kontrol af kvinder opereret for brystkræft	2-11
3	Patologiprocedurer	3-1
3.1	Nålebiopsi	3-1
3.1.1	Finnålsaspirat	3-1
3.1.2	Grovnålsbiopsi	3-2
3.1.3	Triple test.....	3-2
3.2	Excisionsbiopsi	3-3
3.3	Lumpektomi	3-3
3.4	Mastektomi	3-4
3.5	DCIS	3-5
3.5.1	Histologiske undertyper	3-5
3.5.2	Vækstformer	3-6
3.5.3	Gradering.....	3-6
3.5.4	Resektionsrande.....	3-6
3.6	Aksilpræparatet.....	3-6
3.7	Sentinel node.....	3-7
3.8	Receptorundersøgelse.....	3-7

3.9	Appendix A: Retningslinier for cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma	3-8
3.9.1	Kvalitetsudvikling	3-10
3.10	Appendix B: Retningslinier for histologisk undersøgelse af grovnålsbiopsier fra mamma.....	3-13
3.10.1	Kvalitetsudvikling	3-15
4	Kirurgisk behandling	4-1
4.1	Kirurgisk biopsi	4-1
4.1.1	Indikation for kirurgisk biopsi.....	4-1
4.1.2	Strategi for kirurgisk biopsi.....	4-1
4.2	Total mastektomi og partiel aksildissektion, niveau I & II.....	4-2
4.2.1	Indikation	4-2
4.2.2	Kirurgiske mål og krav	4-2
4.2.3	Operationsforberedelser	4-4
4.2.4	Kirurgisk procedure.....	4-4
4.3	Brystbevarende operation.....	4-15
4.3.1	Kirurgiske synspunkter.....	4-16
4.4	Kosmetiske forhold ved mammakirurgi.....	4-20
4.4.1	Den kosmetiske opgave.....	4-20
4.4.2	Planlægning af incision.....	4-20
4.4.3	Snitføring ved tumorektomi/lumpektomi.....	4-21
4.4.4	Snitføring ved separat aksildissektion.....	4-26
4.4.5	Snitføring ved mastektomi med aksildissektion	4-26
4.4.6	Snitføring ved planlagte–primær eller sekundær–brystrekonstruktion.	4-32
4.4.7	Teknik ved korrektive indgreb	4-34
4.5	Sentinel node i DBCG-regi.....	4-36
4.5.1	Baggrund for sentinel node metoden.....	4-36
4.5.2	Morbiditet efter brystkræftoperation	4-36
4.5.3	Detektion af SN.....	4-36
4.5.4	Vigtige begreber ved SN.....	4-37
4.5.5	SN-projekter ved brystkræft.....	4-37
4.5.6	Pro et contra	4-38
4.5.7	Status 1. januar 2001	4-39
4.5.8	Sentinel node i DBCG regi.....	4-39
4.6	Lokoregionalt fremskreden brystkræft.....	4-43
4.6.1	Teknisk operabel	4-43
4.6.2	Teknisk inoperabel.....	4-43
4.6.3	Behandling.....	4-44
4.6.4	Prognose	4-45
5	Postoperativ strålebehandling af patienter med cancer mammae	5-1
5.1	Indledning	5-1
5.1.1	Lejring og fikstion.....	5-1
5.2	Type A. Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige parasternale, supra-/infraclavikulære og aksillære lymfeknuder.....	5-2
5.2.1	Klinisk targetvolumen.....	5-2
5.2.2	Behandlingsteknik.....	5-2
5.3	Type B. Behandling af regio mammae, samsidige parasternale og supra-/infraclavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest laterale aksillære lymfeknuder).....	5-4
5.3.1	Klinisk targetvolumen.....	5-4
5.3.2	Behandlingsteknik.....	5-5
5.4	Type C. Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen.....	5-7

5.4.1	Klinisk targetvolumen.....	5-7
5.4.2	Behandlingsteknik.....	5-7
5.5	Type D. Behandling af residuale mamma, samsidige supra-/ infraclavikulære, parasternale og aksillære lymfeknuder.	5-9
5.5.1	Klinisk targetvolumen.....	5-9
5.5.2	Behandlingsteknik 1.....	5-9
5.5.3	Behandlingsteknik 2.....	5-11
5.6	Type E. Behandling af residuale mamma, samsidige supra-/ infraclavikulære og parasternale lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).....	5-14
5.6.1	Klinisk targetvolumen.....	5-14
5.6.2	Behandlingsteknik 1.....	5-14
5.6.3	Behandlingsteknik 2.....	5-16
5.7	Type F. Behandling af residuale mamma.	5-18
5.7.1	Klinisk targetvolumen.....	5-18
5.7.2	Behandlingsteknik.....	5-19
5.8	Boost mod tumorleje.....	5-20
5.8.1	Klinisk targetvolumen.....	5-20
5.9	Dosisplanlægning.....	5-20
5.9.1	Anteriore fotonfelter.....	5-21
5.9.2	Tangentielle fotonfelter.....	5-21
5.9.3	Elektronfelter.....	5-21
5.9.4	Boost.....	5-21
5.10	Indberetning.....	5-22
6	Medicinsk behandling.....	6-1
6.1	Udvælgelse til adjuverende systemisk behandling.....	6-1
6.1.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-1
6.1.2	Baggrund for anbefalingerne.....	6-1
6.1.3	DBCG's 2001 rekommandationer for adjuverende systemisk behandling ..	6-4
6.2	Adjuverende polykemoterapi.....	6-6
6.2.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-6
6.2.2	Baggrund for anbefalingerne.....	6-6
6.3	Adjuverende endokrin behandling.....	6-13
6.3.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-13
6.3.2	Baggrund for anbefalingerne.....	6-13
7	Eksperimentelle medicinske behandlinger.....	7-1
7.1	Adjuverende behandlinger under klinisk afprøvning.....	7-1
7.1.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	7-1
7.1.2	Baggrund for anbefalingerne.....	7-1
8	Opfølgning og kontrol.....	8-1
8.1	Resumé af DBCG anbefalinger.....	8-1
8.1.1	Formål.....	8-1
8.1.2	Metode.....	8-1
8.1.3	Rekommandationer/konklusion.....	8-1
8.2	Baggrund.....	8-1
8.2.1	Formål.....	8-1
8.2.2	Screening for ny primær tumor.....	8-2
8.2.3	Recidiv i ipsilaterale bryst.....	8-2
8.2.4	Tidlig påvisning af recidiv.....	8-2
8.2.5	Isoleret lokalt eller regionalt recidiv.....	8-2
8.2.6	Fjernmetastaser.....	8-3

8.2.7 Diagnostik og behandling af sequelae efter primær og adjuverende behandling	8-3
8.2.8 Psykosocial støtte og rådgivning	8-3
8.2.9 Kvalitetssikring af den primære behandling	8-3
8.3 Kontrolhyppighed.....	8-4
8.4 Hvad bør kontrolleres?.....	8-5
8.4.1 Screening for loko-regionalt recidiv.....	8-5
8.4.2 Screening for metastatisk sygdom (fjernrecidiv)	8-5
8.4.3 Screening for ny primær tumor (mammografi af kontralaterale bryst).....	8-5
8.4.4 Gynækologisk cancer	8-6
8.5 Konklusion	8-6
8.5.1 DBCG's protokoller og forskrifter	8-6
9 Oversigt over adjuverende behandling.....	9-1
9.1 Medicinsk behandling	9-1
9.1.1 Hvad har du brug for at vide om patienten og hendes sygdom?.....	9-1
9.1.2 Hvordan bestemmer du patientens risikostatus?	9-1
9.1.3 Hvilken medicinsk efterbehandling?	9-1
9.2 Strålebehandling.....	9-2
9.2.1 Hvad har du brug for at vide om patienten og hendes sygdom?.....	9-2
9.2.2 Hvad er indikationen for strålebehandling?.....	9-2
9.2.3 Tidsforløb for behandlingerne	9-3

1 DBCG

1.1 Indledning

Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) blev grundlagt i 1976 med det formål at sikre en optimal diagnostik og behandling af brystkræft på landsplan. For at opnå det, har DBCG arbejdet på at indføre ensartede retningslinier for hele landet, og siden er såvel den kirurgiske behandling som strålebehandling og medicinsk behandling videreudviklet og evalueret gennem randomiserede forsøg.

DBCG har siden 1977 iværksat fire programmer (1977, 1982, 1989 og nu 1999) for invasiv primær brystkræft, og disse programmer har indeholdt en detaljeret beskrivelse af procedurer, behandlinger, aktuelle forsøg og skemaer til indberetning (1).

Allerede fra oprettelsen af DBCG blev der dannet en klinisk database, og de involverede kirurgiske, patologiske, medicinske og onkologiske afdelinger har siden systematisk indberettet oplysninger om diagnostik, behandling og opfølgning via standardiserede datablanketter. Der indberettes ca. 3.500 nye tilfælde af invasiv primær brystkræft pr. år, og databasen omfattede pr. 1-1-2001 ca. 65.000 patienter.

Formålet med DBCG registeret er (2):

- At tilvejebringe oplysninger om personer med brystkræft eller med forstadier til brystkræft samt personer, hvor man efter et operativt indgreb kunne afkræfte muligheden af brystkræft/forstadier til brystkræft, og som er undersøgt/behandlet på sygehus eller hos praktiserende speciallæge i Danmark samt personer, der er undersøgt for arvelig disposition til brystkræft.
- At danne grundlag for videnskabelig bearbejdelse af oplysninger om de registrerede patienter og for specielle udtræk i behandlingsøjemed.
- At danne grundlag for udskrivning af statistikker med henblik på anvendelse i den overordnede sygehusplanlægning.
- At danne grundlag for udtræk med henblik på varetagelse af administrative opgaver.
- At stille oplysninger til rådighed for kommuner og amter i forbindelse med folkeundersøgelser.

Derudover danner den løbende indberetning grundlag for en kontinuerlig kontrol af, om retningslinierne efterleves.

1.2 DBCG's organisation

DBCG's organisatoriske opbygning består af repræsentantskab, forretningsudvalg, amtsudvalg, videnskabelige udvalg samt et sekretariat. Deres sammensætning og funktioner er beskrevet i DBCG's statutter, senest revideret i 1990 (3).

1.2.1 Repræsentantskab

Repræsentantskabet er den øverste myndighed for den samlede organisation og består af repræsentanter fra de deltagende afdelinger samt samtlige medlemmer af amtsudvalgene, de videnskabelige udvalg og forretningsudvalget.

Repræsentantskabet afholder møde mindst en gang om året, ledet af formanden for forretningsudvalget.

1.2.2 Forretningsudvalg

Forretningsudvalget skal samordne og fremme beslutninger fra repræsentantskabet og de forskellige udvalg. Det skal endvidere varetage forhold vedrørende den praktiske afvikling af DBCG projekter, koordinationen af de videnskabelige udvalgs arbejder samt være rådgivende overfor amtsudvalg og de enkelte afdelinger.

Forretningsudvalget består af 3 kirurger, heraf 1 plastikkirurg, 2 patologer, 2 onkologer, 2 intern medicinere og 1 klinisk fysiolog/nuklearmediciner samt 1 diagnostisk radiolog. Disse medlemmer udpeges af de respektive selskaber (Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi, Dansk Selskab for Onkologi, Dansk Selskab for Intern Medicin, Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Dansk Selskab for Diagnostisk Radiologi) i henhold til selskabernes regler for valg af medlemmer til faglige udvalg.

Derudover suppleres forretningsudvalget med sekretariatets lægelige leder og statistikere.

Forretningsudvalget vælger blandt sine medlemmer en formand for en 2-årig periode med mulighed for genvalg.

1.2.3 Amtsudvalg

Amtsudvalgene har i de respektive amter ansvaret for organisationen af undersøgelse, behandling og kontrol i henhold til protokollerne. Amtsudvalgsmedlemmerne udpeges af de respektive amtslægeråd.

1.2.4 Videnskabelige udvalg

De videnskabelige udvalg har til formål at sikre en videnskabelig optimal gennemførelse af de kliniske behandlingsprogrammer samt at initiere sideløbende videnskabelige projekter. Et videnskabeligt udvalg kan nedsættes på initiativ af forretningsudvalget, og har i så fald ofte repræsentation fra forretningsudvalget, eller på initiativ af personer med særlig ekspertise eller interesse i relation til DBCG's arbejde. De videnskabelige udvalg kan have karakter af stående udvalg eller ad hoc udvalg. Udvalgene udarbejder selv retningslinier for medlemmernes funktionstid og for udvalgets konstituering af formand og evt. sekretær.

1.2.5 Sekretariat

Sekretariatet varetager den centraliserede dataregistrering og databehandling og skal sikre kontakten med de enkelte afdelinger og de forskellige udvalg.

Sekretariatet fungerer som lokalt datacenter i internationale studier, hvilket typisk indebærer randomisering, medicinbestilling samt kontakt til centrale datacentre.

Sekretariatet omfatter en lægelig sekretariatsleder (forretningsudvalgets sekretær), statistikere, hvoraf en varetager den ikke-lægelige ledelse af sekretariatsfunktionen, samt sekretærer. Statistikerne og sekretærerne er ansat af Rigshospitalet efter indstilling fra forretningsudvalget.

Sekretariatets personalenormering er pr. 1-1-2001 3 statistikere og 4 sekretærer.

1.2.6 Deltagende afdelinger

Deltagende afdelinger omfatter de kirurgiske afdelinger ansvarlige for den primære diagnostik og kirurgiske behandling samt efterfølgende kontrol af patienter, som ikke modtager medicinsk efterbehandling, de patologisk-anatomiske afdelinger samt de onkologiske og medicinske afdelinger, som er ansvarlige for den onkologiske behandling og efterfølgende kontrol. Hertil kommer de mange tværgående afdelinger, som varetager andre diagnostiske funktioner (klinisk kemi, billeddiagnostik, klinisk fysiologi og nuklearmedicin).

1.2.7 Finansiering

Den store del af funktionerne i forbindelse med gennemførelse af DBCG's programmer udføres og finansieres som en del af det daglige arbejde på de deltagende afdelinger.

Den centrale sekretariatsfunktion er placeret i sygehusvæsenet, som afsnit 7003 i Finsencentret, Rigshospitalet. DBCG's sekretariatsfunktion finansieres ved, at sygehuskommunerne betaler et beløb pr. patient, der nyregistreres i DBCG's database i henhold til Indenrigsministeriets cirkulære af 22-12-1980 om Amtskommunernes betaling for benyttelse af statslige sygehuse.

1.2.8 Internationale relationer

DBCG har nær kontakt med adskillige kooperative grupper, som arbejder med samme problemstillinger og DBCG's kliniske forsøg bliver i tiltagende grad afviklet i internationalt samarbejde. DBCG har således indtaget en betydelig rolle i Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), som har foretaget meta-analyser af samtlige eksisterende randomiserede undersøgelser vedrørende adjuverende behandling af brystkræft.

Derudover har DBCG i 1994 taget initiativ til dannelse af Clinical Trials Committee (CTC) i Scandinavian Breast Cancer Group (SBG), og DBCG er tilsluttet Breast International Group (BIG), der blev etableret i 1996, og som har til formål at samarbejde undersøgelser mellem kooperative grupper. BIG har nu ca. 20 kooperative grupper som medlemmer.

1.3 Datamanagement

Registreringen omfatter alle kvinder i Danmark med invasiv primær brystkræft. Datatilsynet har efter indstilling fra DBCG fastlagt forskrifter for DBCG's register i henhold til Lov om offentlige myndigheders registre.

1.3.1 Databasens indhold

Databasen indeholder patientoplysninger på cpr-nr. Der har i alle protokolserier været samme typer af skemaer, og basisoplysningerne har været de samme i alle serierne. Formålet med de forskellige serier har dog været forskelligt, og derfor har indholdet i skemaerne også varieret.

Registrering af patientforløb omfatter:

- Primære oplysninger herunder menopausestatus, operation, diagnose, protokolallokering samt randomisering. (Mamma- og Patologiskema).
- Oplysninger om den adjuverende behandling og bivirkninger. (Flow-sheet).
- Oplysninger vedrørende kontrol. (Flow-sheet 2. – 10. år).

- Oplysninger om årsag til ophør af registrering, recidiv og død. (Off-study-card).

Via samkøring med CPR-registeret suppleres registreringen med:

- Vital status og dødstidspunkt for alle registrerede patienter, også ud over 10 års follow-up.
- Bopælsamt.

Endvidere foretages samkøring med Dødsårsagsregistret.

DBCG fører desuden registreret for arvelig bryst- og æggestokkræft. Registeret indeholder informationer om patienter med arvelig disposition til bryst- og/eller æggestokkræft.

Registreringen omfatter:

- Oplysninger om personer, der har søgt genetisk rådgivning, og basisoplysninger om forekomsten af kræft i familien. (Familieskema).
- Oplysninger om personer, der er indgået i DBCG's program til opsporing af bryst- og æggestokkræft. (Personskema).
- Oplysninger om resultatet af screeningsundersøgelse. (Mamma- og Gynækologisk opfølningskemaer).

Envidere registreres slægtsoplysninger og forekomsten af risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2.

1.3.2 Dataindtastning

Data sendes til DBCG fra de deltagende kirurgiske -, patologiske -, medicinske - og onkologiske afdelinger på skemaer udarbejdet af DBCG's sekretariat. Data dobbeltindtastes i en database, og der sker datavalidering mht. logiske check og check af fuldstændighed.

Databasen opdateres og fejlrettes dagligt. Der udsendes rykkerlister for de patienter, hvor indberetninger mangler. Det kan eksempelvis dreje sig om manglende Mamma- og Patologiskema eller om indberetning vedrørende opfølgning ifølge protokollens retningslinier.

Ved modtagelse af Mamma- og Patologiskema for en patient foretages en allokering af patienten til den anbefalede protokol (= adjuverende behandling). Indgår patienten i et randomiseret forsøg med flere behandlingsarme, udfører DBCG randomiseringen foranlediget af den pågældende afdeling.

1.3.3 Udnyttelse af databasen

Den primære forskningsopgave er analyse af DBCG's prospektive behandlingsprotokoller, specielt overlevelsesanalyser til sammenligning af behandlinger og vurdering af de prognostiske faktorer. Derudover laves der årligt landsoptællinger til DBCG's Informationsblad, som udsendes efter hvert repræsentantskabsmøde, ligesom de deltagende afdelinger efter behov kan få rapporter angående deres egne patienter og statistikker på landsoptællinger.

Der kan efter godkendelse af DBCG's forretningsudvalg og Registertilsynet laves samkøring med andre registre (f.eks. Landspatientregistret, Cancerregisteret) med henblik på datavalidering og kontrol eller i forbindelse med forskningsprojekter.

Efter godkendelse af DBCG's forretningsudvalg kan der laves udtræk af databasen samt statistiske analyser til specielle forskningsprojekter, samt udtræk til brug for større internationale samlede analyser (meta-analyser). Derudover kan der laves udtræk fra DBCG registeret, som danner grundlag for indsamling af data fra journaler o.l. til specielle forskningsopgaver, og der overføres identifikations- og diagnoseoplysninger til Registeret for mammografiscreening i H:S, Rigshospitalet.

Referencer (egne publikationer fåes ved henvendelse til DBCG):

1. DBCG Danish Breast Cancer Cooperative Group 1977 – 1997. København januar 1998.
2. Forskrifter for DBCG registeret 24-06-1998.
3. DBCG Informationsblad nr. 23, Addendum II. December 1990.

2 Diagnose

2.1 Kvantitative forhold ved brystkræft

Carcinoma mammae (brystkræft) er den almindeligste kræftform hos kvinder i Danmark og udgjorde i 1995 22% af alle kræfttilfælde hos danske kvinder (og 0,15% af alle kræfttilfælde hos mænd). Til Cancerregistret anmeldtes i 1995 hos danske kvinder 3.316 tilfælde af brystkræft (Cancerregistret). Incidensen af brystkræft er siden Cancerregistrets start i 1943 steget støt, medens dødeligheden af sygdommen har været stort set konstant. I 1996 døde i Danmark 1.365 kvinder af sygdommen (Dødsårsagsregistret).

2.1.1 Prognose

Spontanforløbet af brystkræft er kun dårligt kendt, eftersom en rationel kirurgisk behandling af sygdommen har været i udbredt anvendelse siden slutningen af 1800 tallet, da Halsted introducerede den radikale mastektomi (1). I en serie af ubehandlede patienter med brystkræft fra Middlesex Hospital, hvor 68% af patienterne havde ulcererede tumorer ved diagnosetidspunktet, var medianoverlevelsen 2,7 år, men enkelte patienter levede stadig 15 år efter diagnosen (2). Det er derfor vanskeligt eksakt at forudsige overlevelsesforløbet for den individuelle patient. Hvad der dog står klart er, at spontan helbredelse er et ekstremt sjældent, måske aldrig forekommende fænomen (3).

Der foreligger langtidsopfulgte serier af patienter, som er behandlet for brystkræft inden introduktionen af adjuverende systemisk terapi og mammografiscreening (4, 5). Disse patienter er behandlet med kirurgi og dertil ofte radioterapi. I disse serier ses, at 40 - 50% af patienter med operabel brystkræft bliver helbredt udelukkende ved lokoregional terapi. Ved helbredelse forstås her, at patienten i sin livstid ikke får et recidiv og til slut dør af anden årsag end brystkræft. Vi ved fra randomiserede studier, at dødeligheden kan nedsættes signifikant med såvel hormonel som cytotoxisk adjuverende systemisk terapi (6). Det er ligeledes i randomiserede studier vist, at dødeligheden nedsættes signifikant ved mammografiscreening (7). Selvom langtidsstudier (> 20 år) i større populationer af brystkræftpatienter eksponerede for screening og/eller systemisk adjuverende terapi endnu mangler, kan vi derfor regne med, at dagens resultater er bedre end i de gamle serier. I et populationsbaseret materiale fra Malmö fandt man et signifikant fald i dødeligheden af brystkræft på 43% i en 15 års periode efter introduktionen af såvel screening som adjuverende systemisk terapi (8).

Ved hjælp af en række prognostiske faktorer kan man vurdere prognosen i det enkelte tilfælde. Den vigtigste prognostiske faktor er aksilglandelstatus. Herudover anvender DBCG følgende 4 veldokumenterede (9) prognostiske faktorer: tumors størrelse, malignitetsgrad, hormonreceptorstatus og alder (se afsnit 6.1 "Udvælgelse til adjuverende systemisk behandling").

I DBCG's 89 program anvendtes ovenstående prognostiske faktorer til at dele patienter med operabel brystkræft i en højrisiko- contra en lavrisikogruppe. Højrisikogruppen blev tilbudt systemisk adjuverende terapi. Siden er indikationsområdet for sådan behandling udvidet. I dag tilbydes systemisk adjuverende terapi til alle grupper, som kan beregnes at have en prognose, som er ringere end baggrundsbefolkningen. Kun en lille gruppe af brystkræft patienter under 70 år (ca. 10%) vil have en prognose quo ad vitam, som ikke adskiller sig fra baggrundsbefolkningens, og tilbydes således ikke

systemisk adjuverende terapi. Dette betyder, at mange patienter, som tidligere regnedes til lavrisikogruppen, i dag tilbydes systemisk adjuverende terapi. Det er derfor ikke længere meningsfuldt i denne sammenhæng at tale om højrisiko- kontra lavrisikogruppe.

Referencer:

1. Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1894-1895; 4: 297-350.
2. Bloom H, Richardson W, Harries E. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *BMJ* 1962; 213-21.
3. Larsen SU, Rose C. Spontan remission af mammacancer. En litteraturundersøgelse. *Ugeskr Læg* 1999; 161: 4001-4.
4. Sutherland C, Mather F. Long-term survival and prognostic factors in breast cancer patients with localized (no skin, muscle or chest wall attachment) disease with and without positive lymph nodes. *Cancer* 1986; 57: 622-9.
5. Adair F, Berg J, Joubert L et al. Long-term follow-up of breast cancer patients. The 40 year report. *Cancer* 1974; 33: 1145-50.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy, part 1 and 2. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
7. Nyström L, Rutquist L, Wall S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-8.
8. Garne JP, Aspegren K, Balldin G et al. Increasing incidence and decreasing mortality from breast carcinoma. Trends in Malmö, Sweden 1961-1992. *Cancer* 1997; 79: 69-74.
9. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991; 153: 2270-2.

2.2 Visitation og diagnostisk udredning af mammapatienter.

Internationalt er der udarbejdet retningslinier for visitation og diagnostisk udredning af patienter, hvor der er rejst mistanke om brystkræft. Der er voksende forståelse for, at brystkræftpatienter, ligesom andre patienter med alvorlig kræftsygdom, har behov for klare og smidige visitationsordninger samt en hurtig, effektiv og kvalificeret udredning af symptomer.

Væsentlige bidrag til dette emnekompleks kommer bl. a. fra The British Association of Surgical Oncology (BASO) og European Society of Surgical Oncology (ESSO) (1, 2). Endvidere har European Society of Mastology (EUSOMA) nedsat arbejdsgrupper, som inden for Vesteuropa skal vejlede om de fremtidige standarder og mindste mål ved de kirurgiske afdelinger, der varetager den kirurgiske behandling af brystkræft (3), samt kvalitetssikring i den diagnostiske udredning (4).

Fra officiel dansk side har Sundhedsstyrelsen vejledt om visitation og diagnostisk udredning i sin redegørelse om "Brystkræft: Tidlig opsporing og Undersøgelse" fra 1994 (5) og sidst i et notat "Vejledning om diagnostisk udredning af patienter med symptomer på eller hvor der er rejst mistanke om brystkræft" cirkuleret i 1999 (6).

Senest har Evalueringscentret for Sygehuse (ECS) besluttet at undersøge, hvorledes visitation, diagnostisk udredning og behandling af patienter med brystkræftsymptomer foregår på landets sygehuse. Til dette formål er der udarbejdet kvalitetsindikatorer og faglige standarder i samarbejde med et ekspertudvalg bestående af repræsentanter fra de relevante videnskabelige selskaber.

På baggrund af denne udvikling er tiden inde til, at der i DBCG regi foregår en diskussion om, hvorledes visitation og diagnostisk udredning af brystkræftpatienter bedst skal organiseres. Hidtil har DBCG fokuseret på behandlingsprotokoller, men

den seneste udvikling antyder, at denne indfaldsvinkel er for snæver. I det følgende fremsættes synspunkter, som kan danne grundlag for DBCG's fremtidige anbefalinger.

2.3 DBCG's anbefalinger

- At der i hvert amt/amtskommune udarbejdes visitationsretningslinier for kvinder med mammasymptomer.
- At kvinder med mammasymptomer suspect for brystkræft kan henvises til undersøgelse i det integrerede diagnostiske system og ses af specialkyndige læger.
- At det integrerede diagnostiske system, som beskrevet i Sundhedsstyrelsens redegørelse af 1994 (5), må være det bærende princip for det tværfaglige udrednings samarbejde.
- At triple testen er hovedhjørnestenen i den diagnostiske udredningsproces.
- At der udpeges en specialkyndig med hovedansvaret for det samlede udredningsforløb inden for det integrerede diagnostiske system som anført i Sundhedsstyrelsens notat af 1999 (6).
- At der lokalt udarbejdes detaljerede regler for det tværfaglige samarbejde under hensyn til de på stedet eksisterende forudsætninger, men dog således at krav om høj faglig standard og effektivitet tilgodeses.

2.3.1 Visitation

Det må være reglen, at enhver kvinde med mammasymptomer, hvor der rejses mistanke om brystkræft, henvises til udredning i et integreret diagnostisk system. Dette system bygger på et tværfagligt samarbejde mellem kirurg, radiolog og patolog med særlig fagkyndighed inden for mammasygdomme.

En kvinde henvender sig hyppigst til sin praktiserende læge, hvis der optræder symptomer fra brystet. Den praktiserende læge er derfor oftest den henvisende instans til udredning i det integrerede diagnostiske system. Regler for visitation, visitationsruter og ansvarsfordeling må fremgå af de lokale visitationsordninger.

Hovedreglen må være, at den praktiserende læge har det overordnede ansvar for de patienter, der udredes *uden for* det integrerede diagnostiske system. Typisk vil der være tale om patienter, hvor en kræftdiagnose er usandsynlig, eller der er tale om en kvinde uden symptomer (såkaldt gråzonescreening). Derimod påhviler det overordnede ansvar for de patienter, der henvises til videre undersøgelse og udredning i det integrerede diagnostiske system, selve systemet, og her den person, der er hovedansvarlig for forløbet.

2.3.2 Patienter til videre undersøgelser

Typisk vil den praktiserende læge viderevisitere patienter med følgende mammasymptomer til udredning i det integrerede diagnostiske system:

- En følelig knude i brystet.
- Papileksem eller papilulceration suspect for "Paget's disease of the nipple".
- Spontan sekretion fra papillen.
- Nytilkommen papilretraktion.
- Tiltagende mammedeformitet eller mammaulceration.
- Hævede aksillymfeknuder uden sikker årsag.
- Mammainfektion.

Hertil kommer en række andre tilstande som mastalgi (noncyklisk), cancrofobi og familiær cancerdisposition, som også kan give anledning til vurdering eller undersøgelse i det integrerede diagnostiske system.

2.3.3 Det integrerede diagnostiske system

Baggrunden for og en nærmere beskrivelse af det integrerede diagnostiske system er omtalt tidligere (7) og optaget i Sundhedsstyrelsens rekommandationer af 1994 (5). Sundhedsstyrelsen skriver i sin udmelding, at "...udredning og behandling af kvinder med lidelser i brystet kræver korrekt og effektiv visitation, samarbejde og koordination af diagnostiske procedurer og behandlingsindsats...". Der fortsættes med, at "...et integreret diagnostisk system er kendetegnet ved et tværfagligt samarbejde mellem primærsektor (almen praksis og speciallægepraksis) på den ene side og radiolog, kirurg og patolog på den anden side ud fra aftalte fælles retningslinier ". Endeligt anfører Sundhedsstyrelsen, at der i de enkelte amter bør etableres et integreret diagnostisk system, der også omfatter primærsektoren, så patienter herfra primært kan henvises. Det pointeres, at systemet må have en tilstrækkelig undersøgelseskapacitet, så patientbehandlingen ikke forsinkes af lange ventetider.

Det typiske henvisningsmønster i Danmark bør således være, at den praktiserende læge udvælger patienterne til henvisning til det integrerede diagnostiske system. Herved overføres det diagnostiske ansvar til systemet, i reglen til den specialeansvarlige kirurg (6). Det overordnede ansvar kan også under særlige forhold påhvile en radiolog med særlig interesse for mammadiagnostik (6). Det er vigtigt at understrege, at den diagnostiske udredning af mammasymptomer hviler på et snævert tværfagligt samarbejde mellem kirurg, radiolog og patolog. Gruppen fungerer som et team og er i reglen placeret på det hospital, hvor den kirurgiske behandling af brystkræft finder sted.

Den diagnostiske procedure omfatter en problemorienteret anamnese, klinisk undersøgelse (inspektion og palpation), billeddiagnostik (mammografi og evt. ultralydsundersøgelse) samt nålebiopsi (finnål og/eller grovnål). Proceduren bør kunne gennemføres som en sammedagsydelse baseret på oplysninger fra henvisningssedlen fra praksislægen og et internt bookingsystem.

Den billeddiagnostiske undersøgelse omfatter ofte både mammografi og ultralydsundersøgelse. Det må anbefales, at begge modaliteter udføres af den samme person og i samme seance, så informationer ikke går tabt ved, at processen håndteres af to typer fagpersoner med hver deres forudsætninger.

For at sikre den størst mulige kvalitet i udredning af mammasymptomer bør der ikke foretages nålebiopsi før den billeddiagnostiske undersøgelse. Det vil sløre de billeddiagnostiske kendetegn. Det er ligeledes mest hensigtsmæssigt, at radiologen ikke udfører nålebiopsier før palpation af brystet. Det vil kunne sløre palpationsfundet, idet nålebiopsier kan medføre blødning ud i det omgivende væv.

I det integrerede diagnostiske system bør der være nedfældet klare retningslinier for den diagnostiske udredning, og ansvaret for forløbet må placeres entydigt. Såfremt der er tale om patienter med symptomer, der støtter brystkræftdiagnosen, bør ansvaret for forløbet ligge hos kirurgen. I tilfælde af symptomer, der tyder på en benign diagnose, kan ansvaret for forløbet placeres hos en radiolog med særlig erfaring i mammadiagnostik. I så fald kræves, at radiologen udfører såvel billeddiagnostisk undersøgelse som klinisk undersøgelse samt optager en problemorienteret anamne-

se. En forudsætning er også, at der findes klare retningslinier, der sikrer, at kirurgen inddrages i udredningen, hvis der under vejs opstår mistanke om malignitet.

Ikke alle patienter, der henvises med mammasymptomer, behøver billeddiagnostisk udredning. Det afhænger bl.a. af alder, symptomernes karakter eller tidspunkt for tidligere billeddiagnostik. Derfor foretrækker nogle, at patienternes indgang til det integrerede diagnostiske system sker via klinikerne, dvs. kirurgen i teamet.

En præcisering af, hvem der er ansvarlig for patientforløbet i det integrerede diagnostiske system, er væsentlig. I klagesager er ansvarsplacering i reglen et centralt punkt. I de fleste klagesager, hvor en læge indklages, er ansvarsplaceringen oftest ligetil. Der kan imidlertid være situationer, hvor ansvarsplaceringen kan være vanskelig at fastlægge, idet forholdene taler for en "systemfejl". I disse situationer må det fremgå klart, hvem der har det overordnede ansvar for forløbet.

2.3.4 Triple test

Triple testen er den vigtigste diagnostiske metode i udredning af mammasymptomer og anvendes typisk ved palpable knuder i brystet. Metoden kræver særlig kyndighed af udøverne i de involverede specialer og omfatter i sin oprindelige udformning palpation, mammografi og finnålsbiopsi (cytologi). I dag er metoden modificeret. Billeddiagnostik kan suppleres med ultralydsundersøgelse, og finnålsbiopsi erstattes i visse situationer af grovnålsbiopsi. Det er også muligt, at biopsien gøres mere målrettet ved hjælp af ultralydsvejledt nålbiopsier. Hos unge under 30 år kan ultralydsundersøgelse erstatte mammografi.

Den palpable solide knude i brystet er således hovedmålet for triple testen. Hvis alle tre led i undersøgelsen overensstemmende viser fund foreneligt med malignitet, er brystkræftdiagnosen i princippet verificeret. Hvis alle tre led i undersøgelsen overensstemmende viser benigne fund, er benignitet i princippet verificeret. Hvis der er uoverensstemmelse mellem de tre testudsagn, bør tumor fjernes til histologisk undersøgelse.

Det er vigtigt, at der mellem fagpersonerne (kirurg, radiolog og cytolog/patolog) i det integrerede diagnostiske system er indgået fælles bindende aftaler om udformningen af triple testen og fortolkningen af testens udfald. Det er helt afgørende for den sikkerhed, der tillægges testudsagnet. Et positivt udsagn (malignitet) i alle tre led kan vise sig at være falsk, ligesom der kan være falsk negative (benignitet) udsagn for den samlede test. Testens validitet kan øges ved grovnålsbiopsi (histologi) og ultralydsvejledt nålbiopsi. Det er vigtigt med fælleskonferencer, hvor kirurg, radiolog og patolog kan være til stede samlet ved beslutningstagen vedrørende den præoperative diagnose.

For at styrke triple testens udsagn må testens tre led alle være evaluerbare. Et benigt svar kræver konkordans mellem palpationsfund, billedundersøgelse og cytologi, hvor alle testudsagn må være evaluerbare. Et malignt svar forudsætter ligeledes konkordans mellem evaluerbare fund. Diskordans mellem de tre udsagn medfører, at triple testen bliver inkonklusiv, hvilket i reglen resulterer i, at tumor exciseres til histologisk undersøgelse. Diskordans kan bero på uoverensstemmelse mellem palpationsfund og de øvrige to led i testen, f.eks. manglende radiologisk visualisering af tumor eller insufficient cytologisk materiale uden epitelceller.

Hvis tumor ikke kan visualiseres mammografisk, bør der udføres ultralydsundersøgelse. Selvom tumor fremstilles ultrasonisk, må den manglende mammografiske præsentation opfattes som diskordans af testen, hvorfor det kan være hensigtsmæssigt at foretage grov nålsbiopsi i samme seance eller anbefale tumorexcision til histologisk undersøgelse. Da falsk positive grov nålsbiopsi kan forekomme, må denne ikke vurderes isoleret, men skal ses i sammenhæng med de øvrige, evaluerbare elementer i triple testen.

Patienter uden palpable tumorer, men med fund af anden karakter, er i reglen ikke kandidater til triple testen (8, 9). Disse patienter undersøges efter de samme principper som gældende for patienter med et palpationsfund, men triple testens tre led kan ikke appliceres i sammenhæng med henblik på en samlet konklusion, idet tumor ikke kan føles. Også her er det vigtigt, at der er fælles aftaler for fortolkning af udfaldet, ligesom fælleskonferencer er afgørende for den endelige beslutningstagen.

Referencer:

1. The BASO Breast Specialty Group. The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 464-76.
2. Blichert-Toft M, Smola MG, Cataliotti L, O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons-management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101-9.
3. EUSOMA Workshop. Breast unit: Future standards and minimum requirements. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2288-93.
4. EUSOMA Workshop. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 159-72.
5. Sundhedsstyrelsens udvalg vedrørende "Brystkræft: Tidlig opsporing og undersøgelse." Sundhedsstyrelsen 1994.
6. Sundhedsstyrelsens notat vedrørende "Vejledning om diagnostisk udredning af patienter med symptomer på eller hvor der er rejst mistanke om brystkræft (2. reviderede udgave)." Cirkuleret 25. oktober 1999.
7. Blichert-Toft M, Dyreborg U, Andersen J. Diagnostisk strategi ved mammalidelser. I *Cancer: Status over dansk Onkologi. Månedsskr Prakt Lægegern* 1993; 35-46.
8. O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Wolf de C et al. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 96-8.
9. Tubiana M, Holland R, Kopans DB, Kurtz JM, Petit JY et al. Management of non-palpable and small lesions found in mass breast screening. Commission of the European Communities- "Europe against Cancer" programme. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 538-47.

2.4 Anbefalinger vedrørende mammografi og ultralyd

Der skelnes imellem klinisk mammografi og screeningsmammografi.

2.4.1 Klinisk mammografi

Klinisk mammografi indebærer, at kvinden henvises til mammografi pga. mamasymptomer. Af henvisningen skal fremgå relevant indikation, og om der er mistanke om brystkræft eller ej samt oplysning om evt. tidligere mammografi (hvor/hvornår).

Forslag til prioritering på baggrund af oplysningerne på henvisningen:

Prioritering I:

- Ved klinisk mistanke om cancer, som:
 - suspekt palpationsfund,
 - nytilkommen papilretraktion eller hudindtrækning,
 - areolaeksem/ulceration (Mb. Paget),
 - spontan blødning fra en mælkegang,

- patologiske aksillære lymfeknuder.
- Søgen efter ukendt primær tumor.

Prioritering II:

- Palpatorisk benign tumor.
- Spontan sekretion fra én mælkegang.
- Nytilkommen mastalgi (postmenopausal).
- Kontrol efter mastitis/absces (ikke puerperal).

Prioritering III:

- Familiær disposition jf. DBCG's retningslinier.
- Ved start af hormonbehandling i klimakteriet (HRT). Derefter med 2 års mellemrum.
- Ikke cyklisk mastalgi.
- Kankrofobi (evt. prioritering II).
- Postoperative kontroller i henhold til DBCG (se afsnit 8.2.2 "Screening for ny primær tumor").
- Planlagt kosmetisk operation.

Der kan udsendes et spørgeskema med indkaldelsen. Der ønskes f.eks. oplysning om indikation (patientens egen), menarche/menopausestatus, hormonsubstitution, familiær disposition, tidligere mammografi, tidligere indgreb (god- eller ondartet knude, protese, reduktionsplastik m.m.), selvundersøgelse m.m.

Den kliniske mammografi omfatter, udover røntgenundersøgelsen, klinisk undersøgelse og ultralydsskanning samt evt. bioptering. Det er altafgørende for patientforløb og kvalitetssikring, at det er den samme radiolog, der bedømmer mammografien, laver den kliniske undersøgelse og supplerer med ultralydsskanning, med eller uden intervention.

2.4.2 Screeningsmammografi

Screeningsmammografi er for kvinder uden mammasymptomer (p.t. 50 - 69 år) i fastlagte tidsintervaller (p.t. hvert 2. år). Ved screening-mammografi forekommer ingen patient-/lægekontakt. Kvinden og den praktiserende læge får et standard svarbrev nogle dage efter undersøgelsen, hvori det fremgår, om kvinden skal indkaldes til supplerende undersøgelse eller fortsætte med næste screeningsrunde.

2.4.3 Generelle retningslinier

Der bør foreligge lokale, skriftlige retningslinier til det personale (læger, radiografer/sygeplejersker, sekretærer), der er knyttet til undersøgelse af mammasygdomme. Ansvarsplacering/opgavefordeling af hele patientforløbet skal entydigt fremgå af retningslinierne, og de skal ligeledes indeholde en fyldestgørende beskrivelse af procedurerne i hele patientforløbet. Radiologen bør have adækvat uddannelse i klinisk mammografi og ultralydsskanning af bryst samt have rutine i interventionelle procedurer.

Mammografiapparatur, fremkaldeprocessen, film-/foliekombinationer og ultralydsapparat skal være af optimal standard og dedikeret til mammadiagnostik. Der skal findes mulighed for specialbilleder (spot-/forstørrelse), præoperativ markering og præparatrøntgen.

Triple-diagnostikken (klinisk undersøgelse, billeddiagnostik, cytologi) tilstræbes overholdt, og det tilstræbes ligeledes, at nålebiopsi foretages efter billeddiagnostik, som i modsat fald kan kompromitteres. Hvis det kan forudses, at triple-diagnostikken ikke kan opfyldes, er det hensigtsmæssig straks at lave grovnålsbiopsi mhp. histologisk diagnose. Rutiner for nålebiopsier bør aftales lokalt med patologiafdelingen. Diagnose bør tilstræbes præoperativt. Peroperativ frysemikroskopi bør undgås i videst muligt omfang.

Kvaliteten af biopsierne bør fortløbende kvalitetssikres inden for det integrerede diagnostiske system. Ansvar for forløbet skal præciseres.

Gentagne undersøgelser bør generelt undgås. Diagnosen bør kunne stilles ved første patientkontakt. Der er normalt ikke behov for kontrol af benigne forandringer.

Mænd: Brystforandringer hos mænd vurderes af kirurg. Hvis pt. henvises til billeddiagnostik, foreligger samme rutiner som ved undersøgelse af kvinder.

2.4.4 Undersøgelsesteknik

2.4.4.1 Mammografi

Alt kirtelvæv bør være afbildet. En suspekt forandring bør være visualiseret på mindst 2 projektioner. *OBS:* lobulære karcinomer ses undertiden kun i 1 projektion.

Kompression: Skal være sufficient.

Antal billeder: 2-3 projektioner pr. bryst, som førstegangsundersøgelse hos kvinder over 30 år. Hos kvinder under 30 år i reglen kun ultralydsskanning, evt. suppleret med en projektion (oblique) mhp. bedømmelse af evt. forkalkninger.

Positionsteknik

Papillen skal ses i profil på samtlige billeder.

Brystet skal altid placeres ens og symmetrisk på kassetten.

Oblique: Nedre afgrænsning af m. pectoralis bør ligge i højde med eller nedenfor papillen. Nedre omslagsfold bør altid være afbilledet ved kaudale kassetterand.

Cranio-kaudal: Evt. i form af 2 projektioner (lateralt og mediant). Papillen/brystet trækkes lige frem, således at skråtrækninger af de kooperske ligamenter og fibrøse strøg undgås. Pectoralismusklen skal gerne ses som en smal kant i dybden. Mediale del af brystet skal fremstilles.

Lateromedialt: Vinkelret på thorax, papillen lige frem. Pectoralismusklen ses som en smal kant i dybden. Sulcus inframammaria skal fremstilles.

Protesebilleder

Retromuskulære proteser/implantater kan displaceres dorsalt, og kompression kan gennemføres som vanligt. Undersøgelsen suppleres i reglen med ultralydundersøgelse.

Supplerende mammografiske teknikker

Spotkompression uden forstørrelse ved f.eks.: Parenkymdistorsioner, "stjerneformede" fortætninger m.m. som kan være projektionsbetinget eller forårsaget af ikke optimalt komprimeret kirtelvæv eller ved forandringer, kun synlige i ét plan. Der er ikke nødvendigvis behov for forstørrelsesteknik (obs. strålehygiejne).

Spotkompression med forstørrelse: Kan gennemføres bl.a. til bedømmelse af små suspekter fortætninger, ved uafklarede mikroforkalkninger, suspekter/maligne mikroforkalkninger omkring en suspekt/malign tumor (til bedømmelse af DCIS i omgivelserne).

OBS: risiko ved spot +/- forstørrelse: Små reelle forandringer kan "trylles" væk.

Specielle teknikker: Ved store mammae kan det retroareolære tætte kirtelvæv ofte ikke komprimeres optimalt. Her kan man gennemføre en "top-projektion", hvor målekammeret og kompressionen er centreret centralt. Eller, hvis ikke alt parenkym er afbildet lateralt på den cranio-kaudale projektion, kan der gennemføres en modificeret cranio-kaudal projektion, hvor der kan kippes ca. 10 grader, og kassetten placeres mere lateralt.

Duktografi/galaktografi: Kan udføres ved spontan, blodig, serøs sekretion, efter aftaler med den lokale kirurgiske afdeling.

Præoperativ markering og præparat-røntgen: Laves i tæt samarbejde med kirurger og patologer efter lokale retningslinier.

2.4.4.2 Ultralyd

Undersøgelsen bør være systematisk, grundig og reproducerbar. Specielt skal et palpatorisk eller/og mammografisk fund undersøges. Fundet skal korreleres til den aktuelle henvisning, den kliniske undersøgelse og andre billedmetoder. Præcis lokalisation skal angives.

Interventionelle procedurer skal kunne gennemføres. Nålemonitorering skal være præcis. **OBS:** nøjagtig lokaliseringsangivelse af biopsier.

Palpable og/eller symptomgivende cyster kan tømmes. Ikke generende cyster tømmes ikke, medmindre patienten ønsker dette. Cystevæsken sendes i reglen ikke til cytologi, kun hvis der bemærkes noget suspekt.

Tilfældige fund af ikke palpable processer, som bedømmes som benigne, biopteres ikke nødvendigvis. En palpatorisk benign forandring skal verificeres cytologisk eller histologisk.

Ved fund af brystkræft kan lymfeknuder i samme sides aksil undersøges, specielt i forbindelse med sentinel node operation. Ved fund af metastasesuspekter lymfeknu-

der bør der foretages undersøgelse af øvrige regionale lymfeknuder bilateralt, og de supraclaviculære lymfeknuder undersøges mhp. evt. fjernmetastasering. Finnålsprøve af metastasesuspekterte lymfeknuder i aksil og evt. supraclaviculært bør foretages.

2.4.4.3 Anden supplerende undersøgelse

MR-skanning af brystet har vist at have værdi i selekterede patientgrupper, som:

- Ved kontrol efter operation og strålebehandling.
- Præ-operativt ved brystbevarende kirurgi, mhp. evt. multifokalitet.
- Ved brystimplantat.

2.4.5 Beskrivelse af den kliniske mammografi

En kortfattet indikation iht. henvisningen. Beskrivelse af palpation, opdateret anamnese, mammografi og evt. ultralydsskanning med angivelse af relationen mellem undersøgelserne.

Det skal fremgå, hvem der laver undersøgelserne.

Af beskrivelsen skal fremgå, om fundet er:

1. normalt,
2. benignt,
3. uafklaret/atypisk/indifferent,
4. suspekt for malignitet,
5. malignt.

Således bør kategorisering af fundet i 5 kategorier, type BIRAD, efterstræbes. Fortsat bør en stringent og tydelig beskrivelse tilstræbes, specielt i opdelingen mellem benignt og suspekt. Gruppe 3 bør bruges restriktivt, f.eks. ved radiale ar eller visse typer af mikroforkalkninger.

Lokalisationen af et fund skal angives med klokkeslet og afstand fra papillen eller areolakanten.

Der skal være nøjagtig beskrivelse af finnåls-/grovnålsbiopsi mhp. nåletype, anvendt teknik, antal tiltag. Nøjagtig lokalisation af biopsien mhp. reproducerbarhed i forbindelse med opfølgning af enten et insufficiant biopsisvar eller et efterfølgende kirurgisk indgreb.

Når biopsisvaret vurderes af radiologen, laves et tillægssvar, hvis biopsisvaret indicerer en anden form for opfølgning end planlagt. Der skal foreligge lokale aftaler om ansvaret for forløbet.

2.4.6 Røntgen af thorax

Ved fund af suspekt/malign forandring er det hensigtsmæssig, at der laves præoperativ undersøgelse af thorax til bedømmelse af evt. lungemetastaser.

2.4.7 Viderehenvisning af patienten

Skal ske indenfor det integrerede system i henhold til regionale retningslinier. Der skal foreligge beskrivelse af opgavefordeling og ansvarsplacering mellem praksissektor og det integrerede system.

2.4.8 Postoperativ kontrol af kvinder opereret for brystkræft

Det er hensigtsmæssigt med rutinekontrol med mammografi af alle opererede for brystkræft. Fra 50 år og derover anbefales hvert andet år. Hvis der findes kapacitet, med 18 måneders interval hos kvinder yngre end 50 år.

Referencer:

1. Sundhedsstyrelsen. Tidlig opsporing og behandling af brystkræft. Statusrapport 1997.
2. Svenska Socialstyrelsen. Hälsundersökning med mammografi. SOS-rapport 1998: 17.
3. Agency for healthcare Research and quality. Quality determinants of mammography. Oct 1995.
4. Cochrane RA et al. The national breast referral guidelines have cut down inappropriate referrals in the under 50s. Eur J Surg Onchol 1999; 25: 2516-20.
5. Gui G. One-stop diagnosis for symptomatic breast disease. Ann R Coll Surg Engl 1995; 77: 24.
6. Schmidt F et al. Medical audit after 26.711 breast imaging studies: Improved rate of detection of small breast carcinomas. Cancer 1998; 83: 2516-20.
7. Roche NA et al. Assesment of a scoring system for breast imaging. Br J Surg 1998; 85: 669-72.
8. Okazaki A et al. Nipple discharge disorders: Current diagnostic management and the role of fiberoptoscopy. Eur Radiol 1999; 9: 583-90.
9. IBUS guidelines for the ultrasonic examination of the breast. Eur J Ultrasound 1999; 9: 99-102.

3 Patologiprocedurer

Disse patologiprocedurer er i overensstemmelse med den nuværende diagnostiske strategi og bygger på de erfaringer, vi har fået igennem de sidste 20 års landsdækkende arbejde. Procedurerne inkluderer benigne læsioner og problemstillinger, hvor triple testen indgår.

De nye DBCG-protokoller stiller betydelige krav til vort speciale, idet allokeringen for en stor del baseres på resultatet af de patoanatomiske undersøgelser. De væsentligste parametre i denne henseende er lymfeknudestatus, tumors diameter, malignitetsgrad, receptorstatus og relation til resektionsflader samt karinvasion.

I det følgende omtales biopsityper og håndtering af disse, udkæringsprocedurer for operationspræparater inklusive specielle forhold vedrørende makroskopisk/mikroskopisk undersøgelse og receptorundersøgelse. Væsentlige dele af procedureteksten vil være at finde i komprimeret form i vejledningen bag på Patologiskemaerne.

3.1 Nålebiopsi

Ved klinisk og/eller mammografisk malignitetssuspekt tumor tages, hvis det er teknisk muligt, finnålsaspirat til cytologisk undersøgelse og/eller grov nålsbiopsi til histologisk undersøgelse.

3.1.1 Finnålsaspirat

Aspiratet modtages udstrøget og tørt. Der farves sædvanligvis med May-Grünwald-Giemsa.

Terminologi

Diagnosen angives som en af følgende kategorier:

- | | |
|----|---|
| C1 | Uegnet.
Sædvanligvis færre end 5 grupper epitelceller eller kvæstet materiale. |
| C2 | Benign.
Forekomst af benigne epitelflager med eller uden myoepitel. Til denne kategori hører også materiale fra cyste/absces/fedtnekrose trods fravær af epitel. |
| C3 | Atypi.
Formentlig benign læsion, men med lille usikkerhed, hvorfor histologisk undersøgelse tilrådes. |
| C4 | Malignitetssuspekt.
Formentlig malign, men sikker diagnose kan ikke stilles. |
| C5 | Malign.
Sikkert maligne tumorceller. Det kan for det meste ikke afgøres, om tumorcellerne er fra karcinom in situ eller invasivt karcinom. |

Se i øvrigt 3.9 Appendix A: Retningslinjer for cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma.

SNOMED-kodning

- | | | |
|----|--------|---|
| C1 | M09010 | materialet uegnet til diagnostisk vurdering |
| C2 | M09462 | ingen malignitetssuspekterede celler |
| C3 | M69700 | atypiske celler |

C4	M69760	malignitetssuspekterede celler
C5	M80013	maligne tumorceller
	P31060	finnålsaspirat
	T-koder	se kodebog

3.1.2 Grovnålsbiopsi

Fremsendes fikseret med mindre andet er aftalt.

Makroskopi

Biopsiernes længde og antal angives. Biopsien trinskæres i mindst 3 niveauer og farves rutinemæssigt. Ved primært inoperable tumorer udføres immunhistokemisk receptorbestemmelse.

Terminologi

Diagnosen angives som en af følgende kategorier.

B1	Uegnet/ikke sikkert repræsentativ.
B2	Benign.
B3	Atypisk histologisk forandring.
B4	Malignitetssuspekt.
B5	Malign/CIS.

Det angives, om der er mikroforkalkninger.

Se i øvrigt 3.10 Appendix B: Retningslinjer for histologisk undersøgelse af nålebiopsier fra mamma.

SNOMED-kodning

B1	M09010	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
	M09013	materialet ikke sikkert repræsentativt
B2	M09450	ingen tegn på malignitet
B3	M01090	atypisk histologisk forandring
B4	M8000a	malignitetssuspekt histologisk forandring
B5	M80103	karcinom
	M80102	karcinom in situ
	M80003	malign tumor
	P30990	nålebiopsi
	T- koder	se kodebog

3.1.3 Triple test

I den klassiske triple test indgår palpation, billeddiagnostik og finnålsaspirat og/eller grovnålsbiopsi. Hvis alle komponenter i testen giver samme udsagn malign/benign, kan man basere sin behandling på testen. I visse tilfælde kan man dog se bort fra triple-diagnostik og gå direkte til endeligt operativt indgreb, såfremt der er stillet en histologisk karcinomdiagnose på grovnålsbiopsi. Man skal være opmærksom på, at falsk positiv grovnålsbiopsi forekommer i sjældne tilfælde. Derfor bør også grovnålsbiopsien altid vurderes i relation til de kliniske og billeddiagnostiske undersøgelser.

3.2 Excisionsbiopsi

Uden nålemarkering.

Palpabel tumor, hvor der ikke er taget nålebiopsi, eller hvor denne har været in-konklusiv. Principielt bør der foreligge triple test på denne type af læsioner. Hvis resultatet af en eller flere af undersøgelserne i testen ikke er benignt, foretages excision.

Med nålemarkering

Ikke palpabel tumor, men mammografisk eller ultralydpåviste forandringer. Biopsien modtages med nålen isat. Det anbefales, at kontrolrøntgenbilledet af det exciserede væv følger præparatet til patologiafdelingen. Den mammografiske forandring kan være densitet med eller uden mikroforkalkninger eller klynger af mikroforkalkninger. Røntgenbilledet skal sikre, at det relevante område er tilstede i præparatet.

Makroskopi

Kirurgen kan have markeret denne type af biopsi f. eks. med lang sutur lateralt, kort sutur kranielt og klips/dobbelsutur i bunden. Hvis bundfascien er medtaget, skal det anføres af kirurgen. Biopsien modtages om muligt ufikseret. Vævsstykket måles i tre dimensioner og vejes. Farvemarkering af resektionsrandene kan foretages, inden vævsstykket opskæres i tynde parallelle snit. Hvis der findes en tumor, angives dens største diameter i mm. Afstande til resektionsrandene kan ligeledes angives i mm. Der tages om muligt mindst tre snit fra tumor. Hvis der ikke er makroskopisk tumorvæv, indstøbes hele vævsstykket, dog almindeligvis ikke mere end 10 kapsler eksklusive fedtvæv. Hvis tumor er makroskopisk malign, og der er tilstrækkeligt tumorvæv, tages et stykke fra til opbevaring ved minus 80 grader Celcius. Frysesnitundersøgelse frarådes ved ikke makroskopisk malignitetssuspekterede forandringer.

Mikroskopi

Ved maligne tumorer anføres alle DBCG-skema-relevante parametre i besvarelsen, og der udføres immunhistokemisk receptorundersøgelse på egnet tumorsnit.

Terminologi

Benign, med angivelse af type af forandringer. CIS og maligne forandringer klassificeres efter WHO.

SNOMED-kodning

P30611	excisionsbiopsi
Px2001	billeddiagnostisk markering (f. eks. Frank's nål)
P32930	tumoropbevaring ved minus 80 grader Celcius.

T- og M-koder se kodebog.

3.3 Lumpektomi

Lumpektomi præparater kan være med eller uden hud og med eller uden bundfascie. Hvis bundfascien er medtaget, skal det anføres af kirurgen. Præparatet modtages uden fiksativ og skal være entydigt markeret, f.eks. med lang sutur lateralt, kort sutur kranielt og klips i bunden. Orienteringen kan herefter foregå på baggrund af tumorindtegningen på DBCG-skemaet, som skal følge præparatet.

Makroskopi

Præparatet måles i tre dimensioner og vejes (ufikseret). Hudoverfladen måles og vurderes (evt. papil, cicatrice og andre forhold). Resektionfladerne tuschmarkeres,

vævsstykket parallelskæres, og tumors største diameter angives i mm. Tumors afstande til resektionsrandene måles i mm og meddeles kirurgen peroperativt. Der tilstræbes en afstand på mindst 10 mm. Ved biopsikaviteten angives dennes lokalisering samt relation til resektionsfladerne.

Der tages om muligt mindst tre snit fra tumor/biopsikavitets væg, mindst et fra evt. papil samt repræsentative snit omfattende resektionsfladerne. Hvis tumor ligger mindre end 15 mm fra resektionsranden, tages snit herfra vinkelret på resektionsfladen. Øvrige mammavæv vurderes, og der tages væv omfattende malignitetssuspekterede områder. Hvis der er mere tumorvæv tilbage, tages væv til opbevaring ved minus 80 grader Celcius.

Mikroskopi

Se under mastektomi.

3.4 Mastektomi

Mastektomipræparatet bør om muligt undersøges i ufikseret tilstand og skal være markeret med suturer kl. 12 og i aksiltoppen. Såvel opadtil som nedadtil vil der være mammakirtelvæv, der ikke er hudbeklædt, nemlig den del af mammavævet, hvor kirurgen har undermineret den overliggende hud. Den profunde flade af præparatet skal være dækket af muskelfascie (m. pectoralis major), hyppigt med områder af muskulatur. Bundfascien skal være intakt, specielt sv.t. tumorområdet.

Ved tidligere excision af dybtliggende tumorer har det ofte været nødvendigt samtidig at fjerne muskelfascien. I disse tilfælde skal bundfascien vurderes på excisionsbiopsien.

Makroskopi

Huden med papil og evt. cicatrice vurderes. Herefter skæres præparatet fra bunden i tynde, parallelle snit, der ikke gennemskærer huden. Tumorprocessen eller biopsikaviteten lokaliseres, og man vurderer, om tumor er fjernet makroradikalt eller ej. Tumorstørrelse og afstand til resektionsflader angives i mm. Hvis tumor ligger mindre end 15 mm fra resektionsranden, tages snit herfra vinkelret på resektionsfladen, der evt. tuschmarkeres.

Tumors største diameter er baseret på en samlet vurdering af tumorstørrelsen i excisionsbiopsien og størrelsen af evt. resttumor. Ved 2 eller flere tumorer angives lokalisering, tumordiameter i mm og indbyrdes afstand. Kun den største tumors diameter anføres på DBCG-skemaet.

Mikroskopi

Restkarcinom	Kun invasivt karcinom regnes for restkarcinom. Dette skal være i direkte kontinuitet med operationskaviteten.
Resektionsrande	Der kræves minimum 5 mm's afstand fra den invasive tumorkomponent til sideresektionsrandene.
Multifokalt karcinom	Tumor defineres som multifokal, hvis der findes isolerede tumorfoci med mere end 20 mm imellem. Flere foci indenfor 20 mm klassificeres som "unifokal med satellitter".

Karinvasjon	Sikkert endotelbeklædt hulrum skal kunne ses omkring tumorcellerne. Det vasculære hulrum skal være beliggende uden for karcinomets randpartier.																		
Histologisk type	Tumorer inddeles efter WHO's kriterier.																		
Malignitetsgrad	Invasivt duktalt karcinom NOS og invasivt lobulært karcinom graderes efter flg. pointtabel: <table><tr><td>Tubulusdannelse</td><td>1 mere end 75%</td></tr><tr><td></td><td>2 10 - 75%</td></tr><tr><td></td><td>3 mindre end 10%</td></tr><tr><td>Mitoser</td><td>1 færre end 10</td></tr><tr><td></td><td>2 10 - 19</td></tr><tr><td></td><td>3 20 eller flere</td></tr></table> Mitosetallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i 10 sammenhængende HPF (synsfelter ved forstørrelse X 400). <table><tr><td>Kernepleomorfi</td><td>1 små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur</td></tr><tr><td></td><td>2 variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler</td></tr><tr><td></td><td>3 store, pleomorfe, vesikulære med uregelmæssig kromatinstruktur og store nukleoler</td></tr></table>	Tubulusdannelse	1 mere end 75%		2 10 - 75%		3 mindre end 10%	Mitoser	1 færre end 10		2 10 - 19		3 20 eller flere	Kernepleomorfi	1 små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur		2 variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler		3 store, pleomorfe, vesikulære med uregelmæssig kromatinstruktur og store nukleoler
Tubulusdannelse	1 mere end 75%																		
	2 10 - 75%																		
	3 mindre end 10%																		
Mitoser	1 færre end 10																		
	2 10 - 19																		
	3 20 eller flere																		
Kernepleomorfi	1 små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur																		
	2 variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler																		
	3 store, pleomorfe, vesikulære med uregelmæssig kromatinstruktur og store nukleoler																		

Pointene tælles sammen, og resultatet indføres i DBCG-skemaet som grad I (3 - 5 point), grad II (6 - 7point) eller grad III (8 - 9 point). Hvis det ikke er muligt at vurdere graden, f. eks. på grund af for lille invasiv komponent, anføres malignitetsgrad ikke.

SNOMED-kodning

P306X0	mastektomi
P306X3	lumpektomi
PX2001	billeddiagnostisk markering (f. eks. Frank's nål)
P32930	tumorebevaring ved minus 80 grader Celcius.

T- og M-koder se kodebog

3.5 DCIS

3.5.1 Histologiske undertyper

Der kan forekomme flere typer af DCIS i samme præparat. De hyppigste typer er mikropapillær, kribiform, solid og comedo. Den dominerende type noteres med et 2-tal i DBCG-skemaet og de øvrige typer med 1-taller. Af andre DCIS-varianter kan nævnes clinging, papillær, apokrin, clear cell og neuroendokrin.

3.5.2 Vækstformer

Multifokal

Foci af mikrofokal, tumordannende og/eller diffus DCIS adskilt af benigt væv og beliggende indenfor samme kvadrant.

Multicentrisk

Forandringer i mere end en kvadrant. Dette kan kun vurderes ved mastektomi.

3.5.3 Gradering

Graderingen foretages på de lavest differentierede foci, som ikke nødvendigvis behøver at være de dominerende. Kernepleomorfien er den afgørende parameter.

- Grad I Regelmæssigt arrangerede ensartede celler, små runde kerner (diameter 1 - 1,5 gang en erythrocyt), fin kromatintegning, ingen nukleoleforstørrelse, få mitoser (< 1/10 HPF).
- Grad II Nogen kernepleomorfi (diameter 1 - 2 gange en erythrocyt), varierende kromatintegning, let nukleoleforstørrelse, enkelte mitoser (1 - 2/10 HPF).
- Grad III Uregelmæssigt arrangerede, pleomorfe celler, uregelmæssige oftest forstørrede kerner (diameter > 2 gange en erythrocyt), grov kromatintegning, nukleoleforstørrelse, øget mitosefrekvens (> 2/10 HPF), evt. atypiske mitoser.

3.5.4 Resektionsrande

Der kræves minimum 10 mm's afstand til sideresektionsrandene.

Der henvises i øvrigt til DBCG's 89 program og vejledning på bagsiden af skemaet, idet de der beskrevne opdelinger i vækstformer indtil videre stadig er gældende.

3.6 Aksilpræparatet

Kirurgen fjerner aksilvæv til og med niveau 2. Dette medfører, at der sædvanligvis påvises mindst 10 lymfeknuder, og ikke sjældent findes 15 - 20 lymfeknuder.

Makroskopi

Aksilpræparatet kan vurderes i ufikseret eller fikseret tilstand. Lymfeknuderne isoleres en efter en. De enkelte lymfeknuder deles om muligt og indstøbes totalt.

Antal lymfeknuder

Isolerede tumorinfiltrater i aksillen betegnes som lymfeknudemetastaser og angiver samtidig perinodal tumorvækst. Lymfeknuder tælles makroskopisk, og det er ikke muligt mikroskopisk at bedre udsagnet. Ved konglomerat af lymfeknuder søger man makroskopisk at vurdere hvor mange lymfeknuder, der indgår i konglomeratet. Dette er naturligvis et skøn.

SNOMED-kodning

T08710 lymfeknude i aksil

P30620 resektat

M-koder se kodebog

3.7 Sentinel node

Sentinel node fremsendes fra kirurgisk afdeling om muligt ufikseret med angivelse af antal lymfeknuder, og om de er påvist med tracerteknik og/eller farvestofmetode.

Makroskopi

Lymfeknuder 4 mm i diameter eller mindre indstøbes hele. Lymfeknuder over 4 mm i diameter flækkes så vidt muligt i ækvatorialplanet. Store lymfeknuder skæres i skiver, og alt indstøbes.

Der kan laves frysesnitsundersøgelse eller imprintcytologi, hvis det ønskes, men dette er ikke noget krav. I tilfælde af frysesnitsundersøgelse skal hele lymfeknuden/alle lymfeknuderne til frys. Det kan ikke anbefales at lave cytokeratinfarvning på frysesnit. Evt. fraskåret fedtvæv kan indstøbes til almindelig rutine.

Mikroskopi

Hvis der ikke i det initiale HE-snit findes metastaser, skæres et snit til cytokeratinfarvning. Herefter skæres 0,5 mm ned i blokkene, og der fremstilles yderligere et HE-snit og et snit til cytokeratinfarvning.

Ved metastase i en lymfeknude forstås såvel makrometastase som mikrometastase. Metastasen registreres kun som mikrometastase, hvis det samlede tumorområde er højst 2 mm i diameter. Som mikrometastase medtages tumoremboli i lymfeknudens kapsel og randsinus. Tilstedeværelse af en enkelt tumorcelle opfattes også som en mikrometastase, og skal både kodes som mikrometastase og enkeltcelleinfiltration.

Om der foreligger sentinel node og hvor mange, samt om disse er positive eller negative, anføres i de relevante rubrikker i skemaet. Det registreres, om metastasen er fundet i det primære HE-snit eller efter trinskæring og immunfarvning

SNOMED-kodning

T0800A	sentinel node
T0835A	sentinel node i mamma
T0871A	sentinel node i aksil
T0835B	sentinel node parasternalt

P30611	excisionsbiopsi
--------	-----------------

M-koder se kodebog

ÆF5150	mikrometastase
ÆF5170	enkelcelleinfiltration

3.8 Receptorundersøgelse

Såvel østrogen- som progesteron-receptor påvises på paraffinsnit, evt. på duppræparater/finnålsaspirater. Det anbefales kun at benytte sidstnævnte i de få tilfælde, hvor der ikke foreligger histologisk materiale fra tumor. Kun den invasive komponent vurderes.

Der foretages en semikvantitativ bestemmelse ud fra en helhedsvurdering af snittet, med et skøn over antallet af positive tumorcellekerner. Tumor defineres som positiv, hvis blot én af receptorfarvningerne er positiv. Grænsen for om tumor er positiv ligger ved 10% positive tumorcellekerner. Sædvanligvis vil 70 - 80% af tumorerne være receptorpositive.

SNOMED-kodning

P3b000	immunhistokemisk undersøgelse
F29521	østrogen-receptor positiv
F29525	østrogen-receptor negativ
F29551	progesteron-receptor positiv
F29555	progesteron-receptor negativ

Referencer:

1. Wells CA, Zakhoni HD, Wilson AR and the Cytology Subgroup of the National Coordinating Committee for Breast Cancer Screening Pathology. Guidelines for cytology procedures and reporting on fine needle aspirates of the breast. *Cytopathology* 1994; 5: 316-334.
2. Cytology subgroup of the National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology. Guidelines for Cytology procedures and reporting in breast cancer screening. NHS BSP screening publications (Sheffield) 1997.
3. Shoke DS, Sloane JP. DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopathology* 1999; 35: 393-400.

3.9 Appendix A: Retningslinier for cytologisk undersøgelse af fin-nålsaspirater fra mamma

Der er taget udgangspunkt i: "European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 2nd edition 1996, Ed. J. Sloane".

Makroskopi

Aspiratet modtages udstrøget og tørt. Antal glas og farvning (May-Grünwald-Giemsa) anføres.

Mikroskopi

En endelig diagnose for malignitet eller benignitet bør afgives så vidt muligt. Andelen af endelige diagnoser vil klart øges med erfaringen hos både patolog og aspiratør.

Diagnosen bør altid angives som en af følgende 5 kategorier, men det står patologen frit for at supplere med yderligere diagnostiske udsagn (og SNOMED-koder):

- C1 Uegnet.
Angiver et sparsomt eller acellulært materiale eller dårlig præparering. Betegnelsen "uegnet" for et aspirat er til en vis grad subjektiv og kan afhænge af erfaringen hos den læge, der har foretaget aspirationen, og den læge, der har diagnosticeret prøven. Lav cellularitet (sædvanligvis færre end 5 grupper af epitelceller) er tilstrækkeligt til at kalde et aspirat for uegnet. Præpareringsartefakter eller udtalt forekomst af blod kan også være grund til at kalde et aspirat for uegnet.

Præpareringsartefakter er f.eks:

1. Knuste celler, hvor materialet er for hårdt udstrøget.
2. Udtørring, hvor smears får lov til at tørre for langsomt, eller hvor vådfikserede smears er tørret ud før fiksering.

3. Tykke udstrygninger, hvor overliggende blod, proteinrig væske eller celler gør billedet uklart og vurdering umulig.

Det er ofte nyttigt at gøre en kommentar om årsagen til, at aspiratet betegnes uegnet.

C2

Benign.

Angiver en adækvat prøve, der ikke viser tegn på malignitet. Aspiratet i denne situation er ofte cellefattigt eller moderat cellerigt og består hovedsageligt af regelmæssige duktusepitelceller. Disse arrangerer sig generelt som monolag, og cellerne har karakteristiske benigne cytologiske træk. Baggrunden udgøres sædvanligvis af nøgne kerner liggende enkeltvis eller parvis. Såfremt der også findes cystiske strukturer i det aspirerede bryst, vil en blanding af skummakrofager og regelmæssige apokrine celler være en del af billedet. Fragmenter af stroma og/eller fedtvæv er almindelige fund.

En positiv diagnose af specifikke tilstande som f. eks. fibroadenom, fedtnekrose, granulomatøs mastitis, lymfeknude etc. kan foreslås, hvis tilstrækkelige træk er tilstede til, at diagnosen kan afgives med stor sandsynlighed.

C3

Atypi, formentlig benign.

Alle karakteristika for et benigt aspirat, som beskrevet ovenfor, kan ses.

Desuden er der visse træk, som ikke normalt ses i benigne aspirater, f.eks. en eller flere af følgende:

1. Kernepleomorfi.
2. Nogen tab af cellekohæsion.
3. Kerne- og cytoplasmaforandringer forårsaget af hormonel påvirkning (graviditet, p-piller, HRT) eller behandlingseffekt.

Øget cellularitet kan følge ovenstående træk.

C4

Malignitetssuspekt.

Patologens mening er, at materialet er suspekt, men ikke diagnostisk for malignitet.

Der er tre hovedårsager:

1. Prøvematerialet er sparsomt, dårligt bevaret eller dårligt præpareret, men nogle celler med maligne træk er tilstede.
2. Prøven viser nogle maligne træk, men overbevisende maligne celler er ikke tilstede. Graden af abnormalitet bør være sværere end i kategori 1.
3. Prøven har generelt et benigt mønster med et stort antal nøgne kerner og/eller sammenhængende celleflager, men viser her og der celler med distinkte maligne træk.

Således defineret vil denne gruppe forventes at bestå af ca. 80% tilfælde, der efterfølgende viser sig at være maligne.

C5 Malign.
Angiver en adækvat prøve indholdende celler, der er karakteristiske for karcinom eller anden malignitet.

Den, der fortolker/diagnostiserer på finnålsaspiratet, må føle sig overbevist om diagnosen. Malignitet bør ikke diagnostiseres på basis af et enkelt kriterium, men på en kombination af flere kriterier.

Mikroforkalkninger

Det kan være en hjælp for radiologen, hvis patologen angiver tilstedeværelse af evt. mikroforkalkninger i finnålsaspiratet. Det skal dog bemærkes, at mikroforkalkninger alene ikke kan bruges til at skelne mellem benigne og maligne forandringer.

SNOMED-koder

Kodeudsagnet skal altid indeholde en og kun en af flg. M-koder, men der kan evt. suppleres med yderligere koder, om det måtte ønskes.

C1	M09010	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
C2	M09462	ingen malignitetssuspekterede celler
C3	M69700	atypiske celler
C4	M69760	malignitetssuspekterede celler
C5	M80013	maligne tumorceller
	P31060	finnålsaspirat

3.9.1 Kvalitetsudvikling

3.9.1.1 Definitioner

Kvaliteten af finnålsdiagnostikken kan beskrives vha. en række statistiske parametre for sensitivitet, specificitet m.v. Det skal bemærkes, at statistikken har til hensigt at afspejle kvaliteten af finnålsdiagnostikken som helhed snarere end laboratoriekomponenten alene. Uegnede finnålsaspirater udelades derfor ikke fra beregningerne, som det gøres i visse publikationer.

Cytologer, der måtte ønske at evaluere deres egen diagnostiske nøjagtighed alene, kan evt. udregne tallene på en anden måde.

Diagnostisk sensitivitet (C5)

Antallet af karcinomer diagnosticeret som sådan (C5), udtrykt som procentdel af det totale antal karcinomer, der blev aspireret.

Komplet sensitivitet (C3, C4 og C5)

Antallet af karcinomer, som ikke var afgjort negative eller uegnede på finnål, udtrykt som en procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

Specificitet

Antal korrekt identificerede benigne læsioner (antal af C2 resultater minus antallet af falsk negative), udtrykt som en procentdel af det totale antal benigne læsioner, der blev aspireret.

Positiv prædiktiv værdi af en C5-diagnose

Antal korrekt identificerede cancere (antal af C5 minus antal falsk positive resultater) udtrykt som en procentdel af det totale antal positive resultater (C5).

Falsk negativt tilfælde

Et tilfælde med negativ finnålsdiagnose, som efterfølgende viser sig at være cancer. Follow-up perioden kan f.eks. sættes til 2 år, sv.t. screeningsintervallet i amter med screening. Denne gruppe vil både inkludere tilfælde, hvor canceren ikke blev ramt af nålen og tilfælde, hvor det cytologiske præparat blev mistolket.

Falsk positivt tilfælde

Et tilfælde, som blev betegnet som C5-cytologi, men som viser sig ved åben kirurgi at have en benign læsion (inklusive atypisk hyperplasi).

Falsk negativ rate

Antal falsk negative resultater udtrykt som procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

Falsk positiv rate

Antal falsk positive resultater udtrykt som procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

Uegnet rate

Antal uegnede aspirater udtrykt som procentdel af det totale antal tilfælde, der blev aspireret.

Suspekt rate

Antal af C3- og C4-diagnoser udtrykt som procentdel af det totale antal cytologieresultater.

3.9.1.2 Anbefalede minimumsstandarder

Såfremt cytologidiagnosen indgår som led i en triple-diagnostik med direkte implikationer for den kirurgiske behandling, anbefales nedenstående minimumsstandarder:

- Diagnostisk sensitivitet > 60%
- Komplet sensitivitet > 80%
- Specificitet > 60%
- Positiv prædiktiv værdi (C5) > 98%
- Falsk negativ rate < 5%
- Falsk positiv rate < 1%
- Uegnet rate < 25%
- Uegnet rate i prøver taget fra karcinomer < 10%
- Suspekt rate < 20%

Disse tal afhænger selvfølgelig af aspirationsteknik samt erfaring og omhu hos den, der tager prøven, og vil variere meget fra den ene afdeling til den anden. Tallene er indbyrdes afhængige, og forsøg på at forbedre en af værdierne vil påvirke de andre. F.eks. vil forsøg på at reducere den uegnede rate ofte øge antallet af suspekter, og forsøg på at forbedre specificiteten vil øge den falsk negative rate o.s.v. At reducere raten for benigne biopsier ved at undlade at aspirere størstedelen af læsionerne med benign cytologi vil reducere specificiteten, der hvor denne er baseret på tilfælde med benign histologi snarere end på det totale antal.

Hvis en stor andel af finnålsaspiraterne stammer fra ikke palpable tilfælde, forværres tallene i en given serie, eftersom der er større chance for, at man ikke rammer et lille område med mikroforkalkninger. Det fører til et falsk negativt eller uegnet resultat og

en større sandsynlighed for at aspirere atypisk hyperplasi, radiale ar og tubulære karcinomer, hvilket giver et højt niveau af suspekterede eller atypiske aspirater.

Hvis man i et screeningsprogram vælger også at aspirere ikke palpable læsioner, vil resultaterne sandsynligvis afsløre lavere værdier end dem, der fås i en symptomatisk population.

3.9.1.3 Praktiske forhold

Data fra alle finnålsaspirerede patienter indføres i et skema (tabel 3.1) sammen med den korresponderende histologi eller andet follow-up resultat. En gang årligt indtastes tallene i et PC-baseret regneark, som automatisk udregner de statistiske variable efter nedenstående formler.

Tabel 3.1: Arbejdsskema

Histologi	Cytologidiagnose					
	C5 Malign	C4 Malign- suspekt	C3 Atypi	C2 Benign	C1 Uegnet	Total
Totalt antal maligne	Boks 1	Boks 2	Boks 3	Boks 4	Boks 5	Boks 6
Invasive	Boks 7	Boks 8	Boks 9	Boks 10	Boks 11	Boks 12
DCIS	Boks 13	Boks 14	Boks 15	Boks 16	Boks 17	Boks 18
Totalt antal benigne	Boks 19	Boks 20	Boks 21	Boks 22	Boks 23	Boks 24
Ingen histologi	Boks 25	Boks 26	Boks 27	Boks 28	Boks 29	Boks 30
Total	Boks 31	Boks 32	Boks 33	Boks 34	Boks 35	Boks 36

3.9.1.4 Udregninger

Hver af boksene i ovenstående tabel er beregnet ud fra antallet af finnålsaspirater med en bestemt C-kode (C1, C2, osv.) krydsrefereret med den værste histologidiagnose på de pågældende patienter. Hvis der er to finnålsaspirater på samme tumor, medtages kun det højeste C-nummer. Kun afsluttede patientforløb bør indgå.

Fra ovenstående tabel udregnes så sensitivitet og specificitet m.v. i procent for hver af kategorierne i cytologi dokumentet. Tallene sv.t. boks-numrene i ovenstående tabel.

1. Diagnostisk sensitivitet $(1+25)/(6+25)$
(Dette forudsætter, at alle ubiopterede C5-resultater er karcinomer, som ikke er blevet opereret)

2. Komplet sensitivitet	$(1+2+3+25)/(6+25)$
3. Specificitet (Dette forudsætter, at alle ubiopterede tilfælde af atypi (C3) er benigne)	$(22+28)/(24+27+28+29)$
4. Positiv prædiktiv værdi (C5)	$(31-19)/31$
5. Falsk negativ rate (Dette er eksklusive uegnede finnåle)	$4/(6+25)$
6. Falsk positiv rate	$19/(6+25)$
7. Uegnet rate	$35/36$
8. Uegnet rate fra karcinomer	$5/(6+25)$
9. Suspekt rate	$(32+33)/36$

De således udregnede specificiteter er tilnærmede og bliver mere præcise med længere follow up.

3.10 Appendix B: Retningslinier for histologisk undersøgelse af grovnålsbiopsier fra mamma

Anvendelse af histologisk nålebipsi er stigende på bekostning af finnålsaspirat. Begge metoder har imidlertid hver sine fordele og kompletterer hinanden.

Grovnålsbiopsien har følgende fordele:

1. Det er muligt at skelne mellem invasivt karcinom og karcinom in situ. Man skal dog være opmærksom på, at den eventuelle invasive komponent ikke altid er repræsenteret i biopsien.
2. Det er lettere at diagnosticere højt differentierede invasive karcinomer som tubulære, kribiforme og lobulære typer.
3. Benigne forandringer kan diagnosticeres med stor sikkerhed.
4. Det er muligt at optage præparatrøntgenbillede for at dokumentere, at evt. mammografisk påviste mikroforkalkninger er med i biopsien.
5. Det er lettere at få tilstrækkeligt materiale til immunhistokemi, og de fleste patologifund er mere fortrolige med immunhistokemi end med immunocytochemi. Dette er f.eks. aktuelt ved receptorundersøgelse på primært inoperable cancertyper.

Operatørens og patologens ekspertise er helt afgørende for begge biopsimetoder. Det er vigtigt at sikre sig, at biopsien er repræsentativ. Diagnoseforslagene bør betragtes som vejledende, og et endeligt kirurgisk indgreb bør ikke foretages alene på en biopsidiagnose, men kun efter konsensus med kirurg og/eller radiolog.

Fremsendelse

Prøven fremsendes med tilhørende rekvisition i overensstemmelse med afdelingens rutine. Det anbefales, at rekvisitionen indeholder oplysninger om palpations- og mammografifund, specielt om der er mikroforkalkninger, og om biopsien er taget under billeddiagnostisk vejledning (røntgen- eller ultralydsvejledning). Fremsendelse med henblik på frysesnitsdiagnostik kan ikke anbefales.

Makroskopi

Vævsstykkerne beskrives med antal og længde. Alt indstøbes, trinskæres og rutinefarves. Ved primært inoperable tumorer laves immunhistokemisk receptorundersøgelse.

Mikroskopi

Det anbefales, at nålebipsierne klassificeres efter en 5-trinsskala på samme måde som finnålsbiopsierne (se 3.9 appendix A). Man opnår herved anvendelige standar-

der til kvalitetssikring. Det skal imidlertid påpeges, at de 5 kategorier ikke er umiddelbart sammenlignelige.

Diagnosen bør altid angives som en af følgende 5 kategorier, men det står patologen frit for at supplere med yderligere diagnostiske udsagn (og SNOMED-koder):

- B1** Uegnet/ikke sikkert repræsentativ.
Prøven kan være uegnet på grund af artefakt, eller hvis den kun består af stroma. Det kan også dreje sig om normalt væv i tilfælde, hvor der er en klinisk og/eller radiologisk forandring. Det er ofte nyttigt at gøre en kommentar om årsagen til, at biopsien betegnes uegnet.
- B2** Benign/normal.
Det drejer sig om en benign forandring, sædvanligvis en abnormitet, som beskrives detaljeret i teksten. Forskellige former for aldersforandringer og benigne mikroforkalkninger samt hamartomer hører også til denne kategori.
- B3** Forandringer af uklar natur.
En abnormitet, som sædvanligvis er benign, men som tilskrives en øget relativ risiko for malignitet eller ofte findes samtidig med maligne forandringer. Det kan f.eks. være perifert intraduktalt papillom eller radiale ar.
- B4** Malignitetssuspekt.
Forandringen er suspekt, men ikke diagnostisk for malignitet. Mistanken kan gælde både invasivt karcinom og karcinom in situ. Årsagen til usikkerheden er ofte artefakt, at det mistænkte område er minimalt, eller at celleforandringerne er inkonklusive. Det kan også dreje sig om mistanke om anden malignitet.
- B5** Malign.
Repræsentativt materiale med sikkert maligne forandringer, enten invasivt karcinom eller karcinom in situ, i sjældne tilfælde anden malignitet. Ved konsensus med klinisk og/eller radiologisk undersøgelse medfører denne kategori oftest endeligt kirurgisk indgreb.

Mikroforkalkninger

Uanset kategori anbefales det at beskrive, hvorvidt biopsien indeholder mikroforkalkninger eller ej. Det er naturligvis specielt vigtigt, hvis indikationen for biopsi netop er mammografisk påviste mikroforkalkninger. I disse tilfælde kan præparatrøntgen overvejes.

SNOMED-koder

Kodeudsagnet skal altid indeholde en og kun en af flg. M-koder, men der kan evt. suppleres med yderligere koder, om det måtte ønskes.

- | | | |
|----|--------|---|
| B1 | M09010 | materialet uegnet til diagnostisk vurdering |
| | M09014 | materialet ikke repræsentativt |
| B2 | M09450 | ingen tegn på malignitet |
| B3 | M01090 | atypisk histologisk forandring |
| B4 | M8000a | malignitetssuspekt histologisk forandring |
| B5 | M80103 | karcinom |
| | M80102 | karcinom in situ |

M80003 malign tumor

P30990 nålebiopsi

3.10.1 Kvalitetsudvikling

Kvaliteten af biopsidiagnostikken kan beskrives vha. de samme statistiske parametre for sensitivitet, specificitet m.v. som beskrevet for finnålsdiagnostikken i appendix A.

3.10.1.1 Praktiske forhold

Data fra alle biopterede patienter indføres i et skema (*tabel 3.2*) sammen med den korresponderende endelige histologi eller andet follow-up resultat. En gang årligt indtastes tallene i et PC-baseret regneark, som automatisk udregner de statistiske variable på samme måde som beskrevet for finnålsaspiraterne.

Tabel 3.2: Arbejdsskema

Endelig Histologi	Biopsidiagnose					
	B5 Malign	B4 Malign-suspekt	B3 Uklar natur	B2 Benign/normal	B1 Uegnet	Total
Totalt antal maligne	Boks 1	Boks 2	Boks 3	Boks 4	Boks 5	Boks 6
Invasive	Boks 7	Boks 8	Boks 9	Boks 10	Boks 11	Boks 12
DCIS	Boks 13	Boks 14	Boks 15	Boks 16	Boks 17	Boks 18
Totalt antal benigne	Boks 19	Boks 20	Boks 21	Boks 22	Boks 23	Boks 24
Ingen endelig histologi	Boks 25	Boks 26	Boks 27	Boks 28	Boks 29	Boks 30
Total	Boks 31	Boks 32	Boks 33	Boks 34	Boks 35	Boks 36

4 Kirurgisk behandling

4.1 Kirurgisk biopsi

Det bør være undtagelsen, at der foretages en kirurgisk biopsi for palpable tumores. En malign eller en benign triple-diagnostik overflødiggør biopsien.

Som den stereotaktisk-/ultralydsvejledte grovnålsbiopsi af ikke palpable tumores bliver udviklet/udbredt vil også omfanget af kirurgiske biopsier af ikke palpable tumores kunne formindskes.

4.1.1 Indikation for kirurgisk biopsi

1. Veldefineret palpabel tumor hvor der stadig er suspicio om malignitet efter udført triple-diagnostik og grovnålsbiopsi.
2. Ved billeddiagnostisk suspekter, ikke palpable forandringer.
3. Ved mistanke om morbus Paget.
4. Ved klinisk mistanke om mastitis carcinomatose, hvor malignitet ikke er fastslået ved triple-diagnostik.
5. Ved spontan sekretion fra papil.

4.1.2 Strategi for kirurgisk biopsi

4.1.2.1 Palpabel veldefineret tumor

Eksstirperes som en excisionel biopsi. Er der stærk mistanke om malignitet foretages indgrebet som en lumpektomi, det vil sige intenderet med 1 cm sundt væv omkring (se afsnit 4.3 "Brystbevarende operation"). Er der mest sandsynligt tale om en benign tumor, foretages en tumorexcision, det vil sige en radikal eksstirpation, men med en minimal mængde sundt væv omkring. Dette gælder specielt, når brystet er lille i forhold til tumors størrelse.

Langt de fleste overfladiske tumores kan eksstirperes i lokal anæstesi. Incisionen lægges som beskrevet for lumpektomi under afsnit 4.3 "Brystbevarende operation", ved mistanke om malignitet markeres kaviteten med hæmoclipps og præparatet retningsmarkeres tydeligt, evt. ved anbringelse på plade.

4.1.2.2 Suspekter ikke palpable forandringer

Disse eksstirperes intenderet som en lumpektomi vejledt af en markeringsnål, som er indlagt i forbindelse med ultralydsskanning eller mammografi. Kirurgen bør konferere med røntgenlægen før indgrebet, for at tvivlsspørgsmål vedr. markeringsnålens placering kan afklares. Indgrebet vil evt. kunne foretages i lokal anæstesi. Incision og teknisk udførelse som beskrevet i afsnit 4.3 "Brystbevarende operation". *Husk hæmoclipps i kaviteten.* Præparatet retningsorienteres, evt. på plade. Mens der foretages omhyggelig hæmostase og derefter lukning, verificeres det på røntgenafdelingen, at det suspekter område er udtaget, før præparatet bringes til patologen sammen med præparatbillederne.

4.1.2.3 Morbus Paget

Ved kroniske sår og eksem på papil/areola skal morbus Paget mistænkes. Efter udført mammografi, som ofte vil vise benigne forhold, skal der altid foretages en lille incisionel biopsi, som en "lagkagebiopsi", der inddrager lidt af papil, et trekantet område af areola og underliggende subareolært væv.

4.1.2.4 Mistanke om mastitis carcinomatosa

Forudsætningen er, at der er foretaget mammografi og ultralydsskanning (som under tiden kan lokalisere en tumor, der ikke er synlig på mammografien), og at grovnålsbiopsi er udført. Kan diagnosen ikke fastslås, udtages en repræsentativ kileformet biopsi, en incisionel biopsi medinddragende lidt hud. *Husk at bede om hormonreceptorbestemmelse.*

4.1.2.5 Spontan sekretion fra papil

Den spontane sekretion fra papil er klar, serøs, serosangvinøs eller blodig og kræver undersøgelse og biopsi i modsætning til den sekretion, der er tyk og grumset, grønlig eller brunlig, mere tyktflydende og ofte fremkommer ved massage af brystet. Mammografi vil ofte være benign. Den aktuelle mælkegang vil sædvanligvis kunne lokaliseres fra papillen, og hvis galaktografi udføres, vil denne ofte vise forandringer sv. t. et eller flere mælkegangspapillomer. Jvf. Haagensen (1) vil der i 90% af tilfældene være en benign årsag til spontan sekretion, i 10% af tilfældene en malign årsag. Den dilaterede (evt. de dilaterede) mælkegang samt en bræmme af omliggende væv skal eksstirperes. Før incision er det klogt i samarbejde med røntgenafdelingen at fastslå i hvilken retning den dilaterede mælkegang løber. Derudover kan man ved systematisk palpation og sekretudpresning finde den aktuelle mælkegang.

Forskellige teknikker kan anvendes

1. Den dilaterede mælkegang kanyleres med en myrtebladssonde. Papil og areola incideres radiært over sonden, hvorefter den dilaterede mælkegang åbnes og følges perifert til papillomet er lokaliseret. Der kræves omhyggelig hæmostase. Holdesuturer i mælkegangsvæg kan anbefales. Den blotlagte mælkegang med omliggende væv eksstirperes. Lukning uden dræn.
2. Alternativt lægges incision i areolakanten efter kanylering af dilateret mælkegang, hvorefter denne kan lokaliseres, og proceduren er som ovenfor.
3. Kan den aktuelle mælkegang ikke lokaliseres, eller stammer sekretionen fra flere gange, foretages subareolær konusexcision.

Referencer:

1. Haagensen CD. Diseases of the breast. 2. ed. WB Saunders (philadelphia, London, Toronto), 1971.

4.2 Total mastektomi og partiel aksildissektion, niveau I & II

4.2.1 Indikation

Primær operabel malign proces i mamma, verificeret i henhold til de diagnostiske kriterier (se afsnit 2.2 "Visitation og diagnostisk udredning af mammapatienter"). Vedr. kriterier for inoperabilitet henvises til afsnit 4.6 "Lokoregionalt avanceret brystkræft".

4.2.2 Kirurgiske mål og krav

Hele mamma-kirtlen i.e. corpus mammae inkl. processus axillaris må fjernes komplet, medinddragende den superficielle/subkutane fascie og det profunde blad (bundfascien), samt epimysiet over m. pectoralis (*fig. 4.1*).

Aksilhulen må rømmes for lymfeknudebærende indhold sv.t. niveau I og II (*fig. 4.2*), og i tilfælde af makroskopisk metastasesuspekterede lymfeknuder i niveau III også dette niveau, således at aksillen er makroradikalt rømmet. Det anbefales, at mastektomi- og aksilpræparatet fjernes en bloc.

En sufficient procedure efter ovenstående anvisning vil sædvanligvis være ensbetydende med, at der er fjernet 15 - 20 lymfeknuder - flere såfremt niveau III er medinddraget. Det er DBCG's anbefaling, at der fjernes og undersøges mindst 10 aksillymfeknuder. I tilfælde af at der påvises metastatiske lymfeknuder i aksillen, vil patienten, såfremt der er fjernet og undersøgt mindst 10 lymfeknuder, og operationen skønnes makroradikal, undgå aksilbestråling som led i den adjuverende behandling. Mindstekravet for allokering til DBCG's protokoller er 4 fjernede aksillymfeknuder. Er der fjernet færre end 4 lymfeknuder, alle uden metastaser, anbefales reoperation.

Principper for sentinel node diagnostik beskrives i afsnit 4.5 "Sentinel node i DBCG-regi".

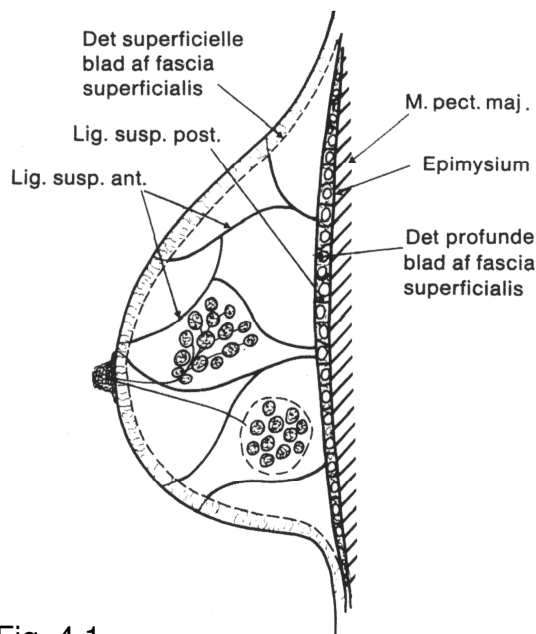


Fig. 4.1

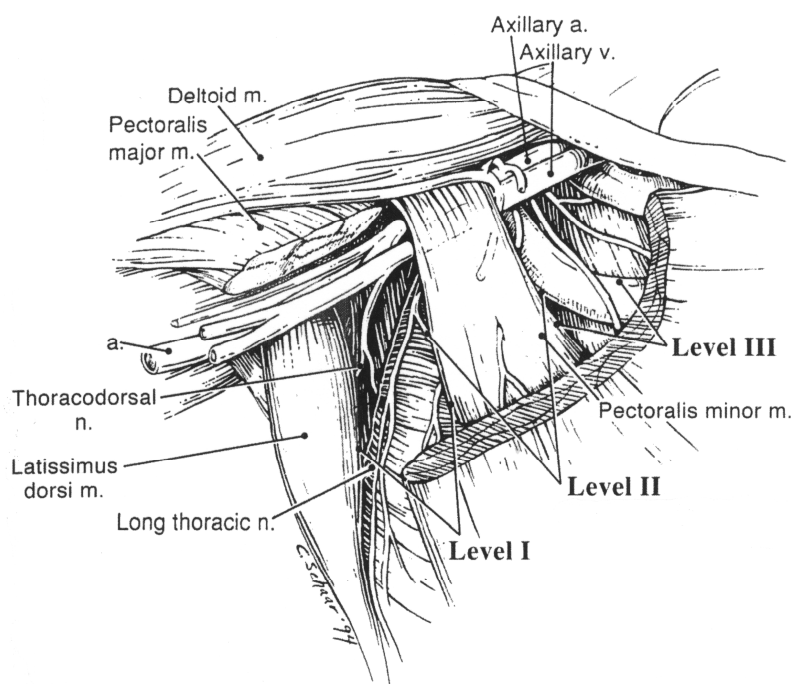


Fig. 4.2

*Niveau I: inferolateralt for laterale kant af m. pectoralis minor.
Niveau II: bag m. pectoralis minor.
Niveau III: superomedialt for m. pectoralis minor.

4.2.3 Operationsforberedelser

4.2.3.1 Optegning af incisionslinier

Patienten bør, jf. afsnit 4.4 "Kosmetiske forhold ved mammakirurgi", præoperativt i oprejst stilling optegnes med sigte på snitføringen. Midtlinien over sternum markeres for at sikre pæn incisionsafstand fra denne. Forreste aksillærfold sv.t. kanten af m. pectoralis og bageste aksillærfold sv.t. kanten af m. latissimus dorsi opstreges. Forløbet af inframammærfuren optegnes og hos adipøse kvinder dens fortsættelse ud lateralt, evt. om bag posteriore aksillærfold. Dette for - inden patienten lejres i rygleje, hvor brystet glider ud til siden - at planlægge den snitføring, der bedst muligt korrigerer for hudoverskud lateralt og medialt.

Under hensyn til tumors placering optegnes den planlagte incision, tværovalær, S-formet eller bådformet, omkring mamma og dens fortsættelse op mod aksillen, jf. afsnit 4.4 "Kosmetiske forhold ved mammakirurgi". Afstanden til tumor bør være mindst 1 - 2 cm. Tumorområdet kan fjernes uden huddække under forudsætning af, at der ikke er indvækst i den subkutane fascie. Mediale afgrænsning er ca. 2 cm fra den intermammære midtlinie, i reglen sv.t. sternalranden og inframammærfurens begyndelse. Lateralt bør cicatricen ikke krydse den frie kant af m. pectoralis major eller m. latissimus dorsi, da dette kan give anledning til, at cicatricen fikseres til muskelkanten med risiko for funktionelle gener og bevægeindskrænkning.

Hud og subcutis over de nedre kvadranter er ofte tyndere og sæde for striae, hvilket ud fra et kvalitativt synspunkt gør den mindre egnet til huddække, da disse forhold kan give anledning til uskønne og generende fibrotiske indtrækninger i den kaudale hudlap. Den nederste incision planlægges derfor gerne så langt kaudalt som muligt, forudsat, at tumors placering, mamma's størrelse samt vaskulariseringen af kranieelle hudlap tillader dette. Sårandene må være tilnærmelsesvis lige lange (incisionslinierne opmåles ved hjælp af ligatur med fikseret trådlængde og markeringspunkter). En mindre forskel - op til 2 - 3 cm, afhængig af cicatricens længde - kan i reglen "udjævnes" ved sutureringen således, at der ikke dannes hudoverskud medialt eller lateralt.

Vedrørende snitføring i øvrigt henvises til afsnit 4.4 "Kosmetiske forhold ved mammakirurgi". Hvis det ablative indgreb omfatter sentinel node diagnostik indledes operationen med identifikation og eksstirpation af sentinel node. Incisionen til denne procedure lægges så vidt muligt sv.t. den incisionslinie, der er planlagt og optegnet for det efterfølgende definitive indgreb.

4.2.3.2 Lejring, præparation og afdækning

Patienten lejres i fladt rygleje med samsidige arm på indstilleligt armbord i en vinkel på 70 - 90 grader ud fra kroppen. Steril præparation af operationsfelt strækkende sig fra halsroden til umbilicusniveau. Medialt fra kontralaterale mammapapil og lateralt om til angulus scapulae. Skulder og overarm præpareres cirkulært til under albueniveau. Afdækning fæstnes umiddelbart kranieelt for clavicula, midt mellem modsidige sternalrand og papil, nedenfor kurvaturen og lateralt midt mellem bageste aksillærfold og angulus scapulae, så kanten af m. latissimus dorsi er fri. Hånd og underarm draperes i "pose" (f.eks. sterilt ærme), der fæstnes midt på overarmen og lukkes distalt, således at armen er frit bevægelig i det sterile felt.

4.2.4 Kirurgisk procedure

4.2.4.1 Mastektomi

a. Hud og subcutis incideres lodret ned til den subkutane/superficielle fascie.

Med skarpe sårhager fattes sårandene og løftes lodret op med et kraftigt træk

(fig. 4.3). Operatøren øver samtidig modtræk på corpus mammae, hvorved den fascielle clivage mellem subcutis og mammaekirtlen præsenteres. Hud-subcutislapperne fridissekeres kranielt og kaudalt fra mammaekirtlen umiddelbart overfladisk for den subkutane fascie, som medgår i præparatet (fig. 4.4). Der tilstræbes velvaskulariserede lapper af ensartet tykkelse, uden at efterlade mammavæv. Ved lapdissektionens start må det undgås at incidere skråt gennem hud-subcutis, således at sårkanterne udtyndes (fig. 4.4a). Sårkanterne bør under lapdissektionen ikke krænges bagover, idet traktionen på lapperne derved svækkes, og man risikerer, at komme for tæt på huden (fig. 4.4b). Det kan i denne forbindelse anbefales, at man successivt fridissekerer lappen over nogle centimeter fra mediant til lateralt, for konstant at bevare et ensartet træk på lappen i hele dens udstrækning. Man mindsker derved risikoen for, at lapperne bliver uensartede i tykkelse. Lapperne kan være fra millimeter til centimeter tykke afhængig af det subkutane fedtlag. Lapdissektionen fortsætter, indtil man circumferentielt er perifert for corpus mammae og møder thoraxvæggen, kranielt i reglen ved intercostalrum 1-2, mediant sv.t. sternalranden, kaudalt ca. 2 - 3 cm inferiort for inframammærfuren, idet mammavævet som oftest strækker sig kaudalt for furen, der repræsenterer brystets tyngdeomsbøjningspunkt (fig. 4.5). Lateralt opadtil går lapdissektionen til kanten af m. pectoralis major, lateralt nedadtil/bagtil fortsættes til kanten af m. latissimus dorsi.

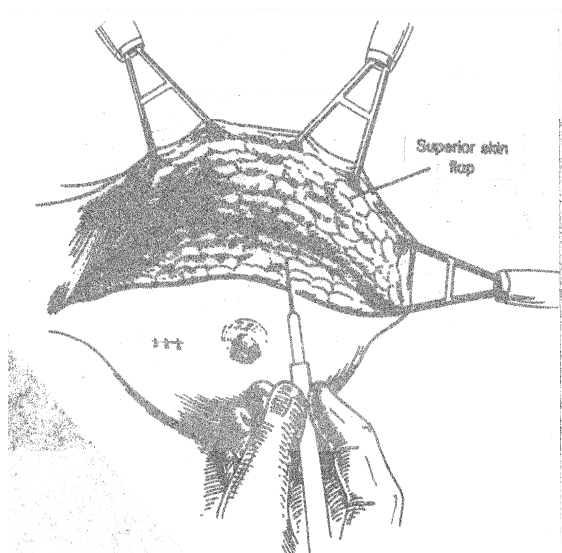


Fig. 4.3

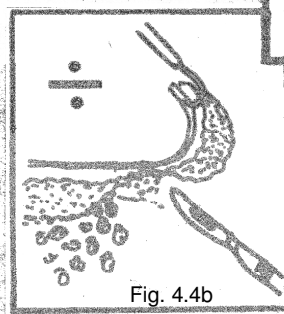
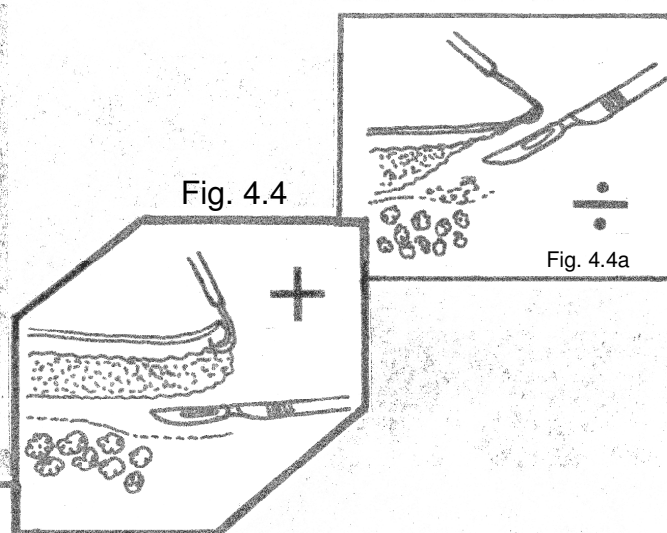


Fig. 4.4b

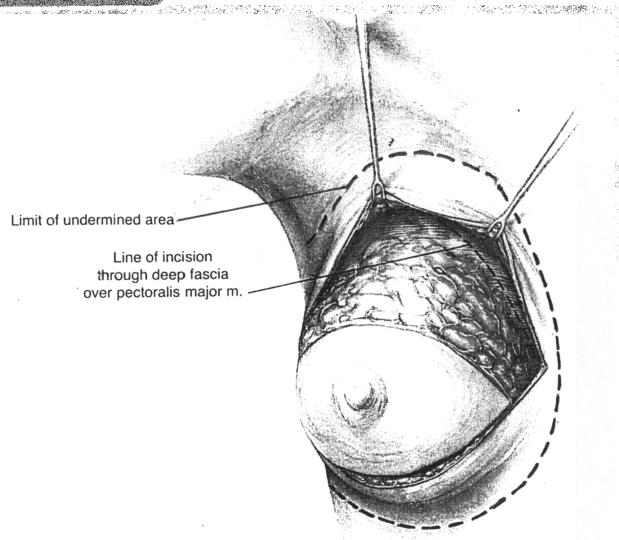


Fig. 4.5

- b. I circumferencen omkring corpus mammae incideres den superficielle fascie ned til m. pectoralis. Under træk på mammavævet løsnes brystet herefter fra thoraxvæggen, mest hensigtsmæssigt i cranio-kaudal retning, ved skarp dissektion parallelt med muskelfibrene. Mammakirtlens bundfascie og epimysiet over m. pectoralis major medtages i præparatet (fig. 4.6). Hvis en tumorproces infiltrerer bundfascien, bør et område af m. pectoralis medtages profund for processen. Ligeledes hvis en tidligere excisionsbiopsi har omfattet bundfascien, subsidiært bør bundfascien sutureres. Ved sternalranden bør de intercostale perforanter fra a. mamma interna ligeres, da de ellers kan retrahere ned i muskulaturen og ved evt. reblødning være vanskelige at genfinde. Læsion af rectusskeden må undgås. Fridissektion af brystet fra thoraxvæggen fortsætter lateralt til kanten af m. pectoralis major (fig. 4.7).

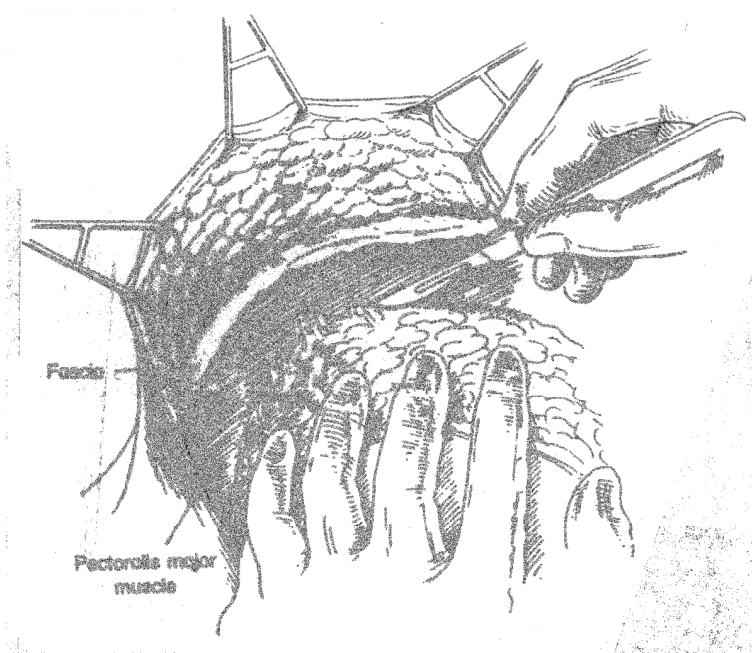


Fig. 4.6

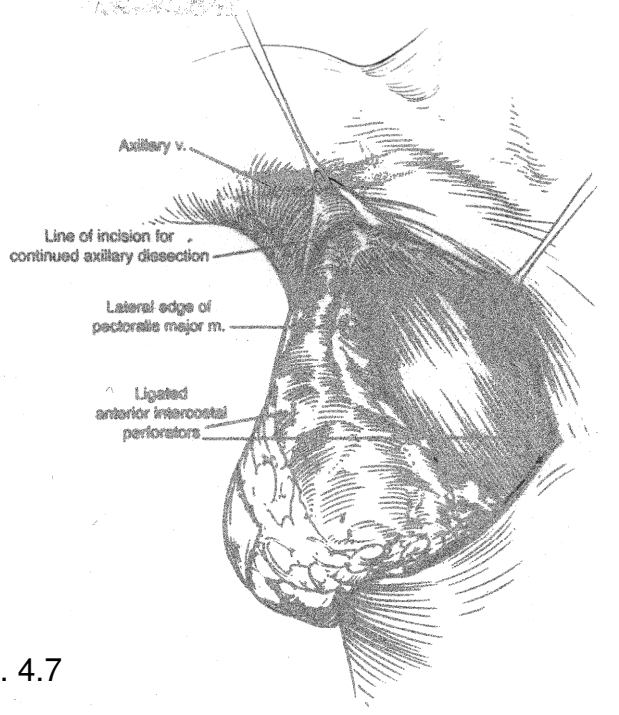


Fig. 4.7

NB. Er der alene tale om simpel mastektomi udløses nu proc. axillaris mammae op langs kanten af m. pectoralis og den resterende del af corpus mammae fridissekteres ned over m. serratus anterior til den laterale kant af mammaekirtlen - hvor den subkutane dissektion møder thoraxvæggen - hvorefter præparatet er frit. Man må herunder være opmærksom på n. thoracicus longus, og på serratusgrenen fra de thoracodorsale kar. Ved denne procedure er der i reglen en del af det nedre aksillindhold med i præparatet, specielt lymfeknuder op langs proc. axillaris.

4.2.4.2 Aksildissektion

Der beskrives to forskellige fremgangsmåder for den resterende del af indgrebet, henholdsvis via primær anterior adgang, eller primær posterior adgang til aksillen.

Primær anterior adgang til aksillen

Når brystet er mobiliseret fra forreste thoraxvæg, udnyttes brystets vægt, idet mastektomipræparatet (der endnu er fastsiddende sv.t. kanten af m. pectoralis major, serratusmuskulaturen og aksillen) løftes i retning nedad-bagud således, at der udøves træk på forreste aksillærfold.

Dissektionen fortsætter op langs kanten af m. pectoralis major til overgangen mellem dennes thorakale og brachiale forløb. Musklen løftes med retraktor i retning opad-medialt (fig. 4.8), hvorved der skabes adgang til den interpectorale fure (mellem laterale del af m. pectoralis major og minor), der rømmes for fedtvæv og lymfeknuder, så den fremtræder rendissekeret. Der åbnes ikke rutinemæssigt til det egentlige interpectorale rum mellem pectoralismusklerne ("Rotters space").

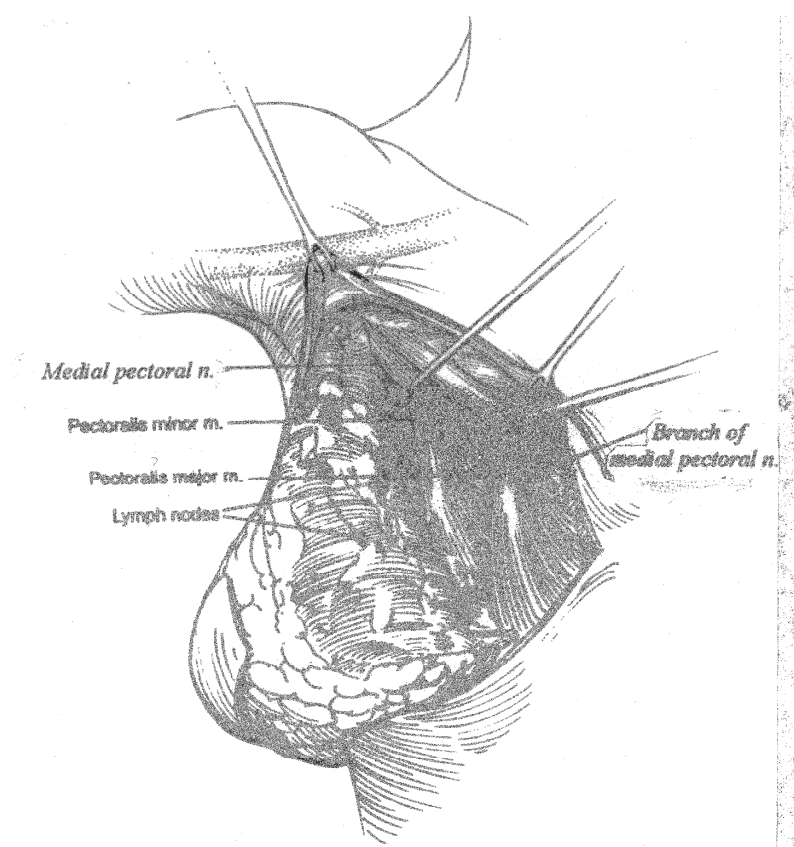


Fig. 4.8

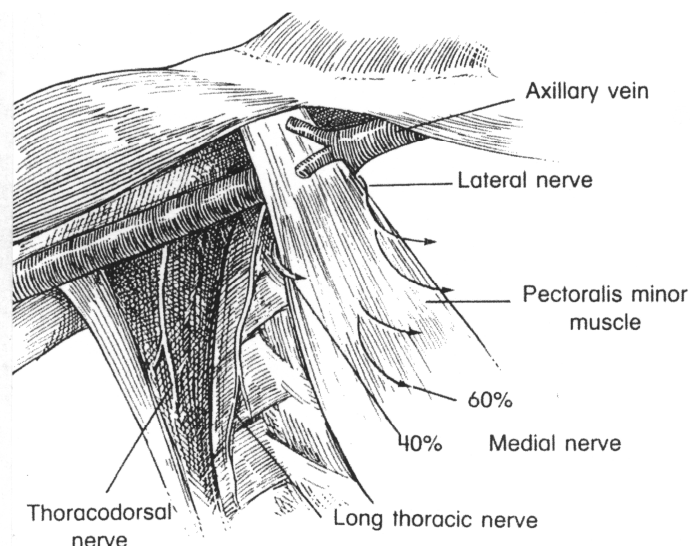


Fig. 4.9

Under denne dissektion må nervus pectoralis medialis - der innerverer den nedre laterale del af m. pectoralis major – og de ledsagende kar skånes. Nerven (der udspringer fra den mediale del af plexus brachialis, og til trods for sit anatomiske forløb benævnes nervus pectoralis medialis) løber ned bag m. pectoralis minor og ind i det interpectorale rum - hos ca. 60% direkte igennem musklen, hos ca. 40% rundt om laterale kant af musklen – til m. pectoralis major (*fig. 4.9*).

Pectoralisnervernes terminologi refererer til nervernes udspring fra plexus brachialis og ikke deres anatomiske forløb. Således udspringer den dominante n. pectoralis lateralis, der innerverer kraniale og mediale del af m. pectoralis major, fra laterale del af plexus og passerer rundt om mediale kant af m. pectoralis minor til pectoralis major.

I området, hvor n. pectoralis medialis og karrene passerer rundt om lateralkanten af m. pectoralis minor, findes i reglen en hel del lymfeknuder, der fridissekres en bloc med aksilpræparatet. Karrene frigøres fra aksilindholdet ved deling af de små grene, der løber lateralt ind i aksilfedtet.

Læsion af nerverne til m. pectoralis major kan resultere i atrofi af dele af pectoralismuskulaturen, hvilket - især hos meget slanke kvinder - kan resultere i en disfigurerende konkavitet på thorax-væggen, der også kan være generende ved anvendelse af ydre brystprotese. Under retraktion af m. pectoralis minor opad-medialt identificeres v. axillaris, og dissektionen fuldføres ind i det subpectorale rum, i.e. aksillen niveau II, hvor aksilfedt og lymfeknuder - herunder de lymfeknuder, der ligger tæt omkring n. pectoralis medialis og ledsagende kar - løsnes fra undersiden af m. pectoralis minor og fra thoraxvæggen op til musklens mediale kant, således at axilindholdets stilk op til niveau III er frilagt (*fig. 4.10*).

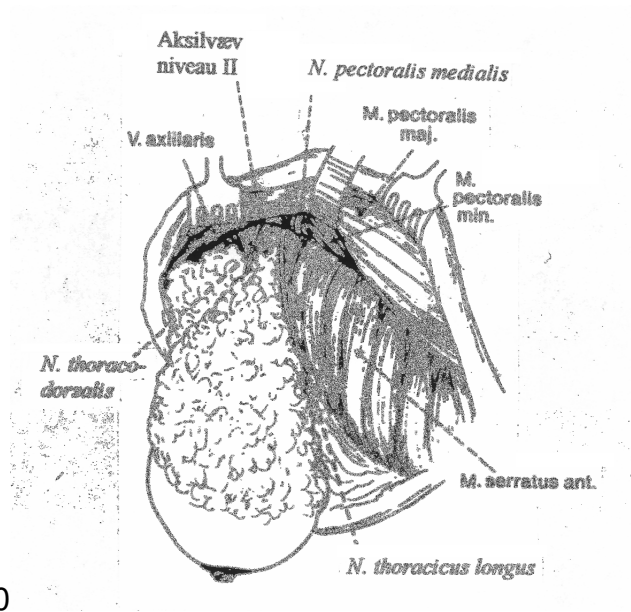


Fig. 4.10

Dissektionen fortsættes ned over laterale del af thoraxvæggen over m. serratus anterior. Under denne procedure må det tilstræbes, at skåne de sensoriske intercosto-brachiale nerver, der i midtaksillærlinien passerer fra intercostalrummene gennem aksilfedtet til subcutis på indsiden og bagsiden af overarmen (den øverste gren, der forløber umiddelbart inferiort for og parallelt med v. axillaris, kan i reglen skånes, men må ofres, hvis radikaliteten kræver det). En række serratusgrene fra vasa intercostales må forsynes.

Det træk, der under dissektionen øves på serratusfascien, kan have tendens til at løfte n. thoracicus longus - der forløber helt bagtil over m. serratus anterior - fri af musklen, på hvilken den må skånes i sit subfascielle forløb. Nerven skånes bedst ved, at serratusfascien incideres anterior og posterior for nerven langs dennes forløb op ad thoraxvæggen (fig. 4.11), idet den dermed bevares klos på musklen under en smal fasciebræmme. Man må her være opmærksom på, at nerven opadtil forløber mere anterior.

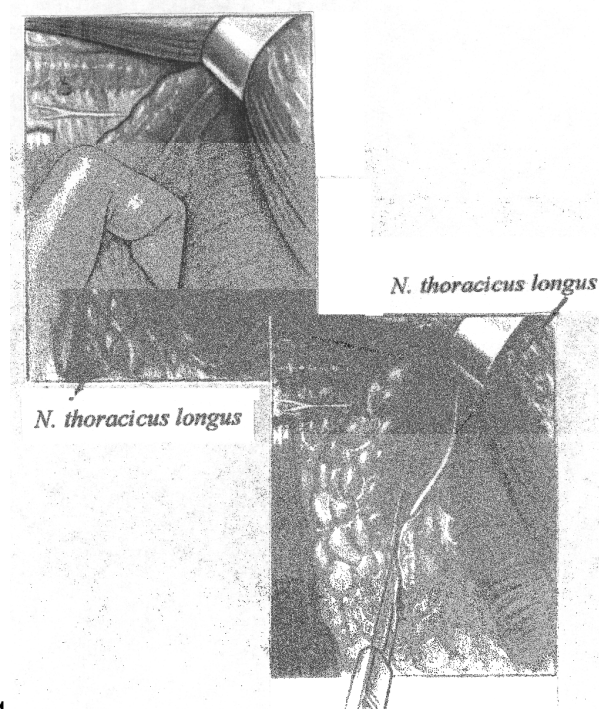


Fig. 4.11

Corpus mammae, proc. axillaris samt nedre del af aksilindholdet er nu frigjort fra thoraxvæggen, og præparatet er kun fastsiddende sv.t. laterale aksilhud, aksilla posterior og det centrale aksilfedt.

Lateralt fuldføres separationen af aksilindholdet fra huden i aksillen ved skarp dissektion sv.t. den subkutane clivage. Det må undgås, at udtynde subcutis og at komme for tæt på huden. De intercostobrachiale nervegrene, der her forløber fra aksilfedtet ud på overarmen, må tilstræbes skånet. Herefter opsøges vena axillaris, i reglen bedst medialt fra. Aksilfedtet frigøres fra venen umiddelbart inferiort for denne. Under fridissektionen af vena axillaris skånes så vidt muligt øverste n. intercostobrachialis, der sædvanligvis er beliggende lige inferiort for og parallelt med venen (fig. 4.12).

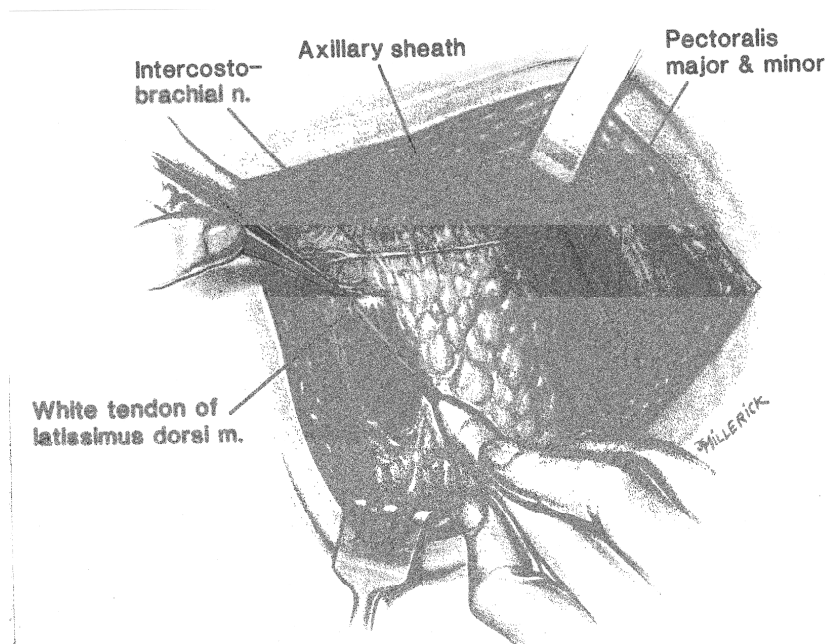


Fig. 4.12

En tungeformet udløber - omgivet af en ganske tynd fascie - der strækker sig op over venen skal medtages i præparatet, mens den fedtholdige karskede omkring aksilkarrene lades intakt, af hensyn til risiko for læsion af lymfedrænage fra armen og armlymfødeme. Aksillen skal som princip ikke rømmes kranielt for vena axillaris, med mindre der findes suspekter lymfeknuder, som da må medtages.

Relativt superficielt beliggende findes en unavngiven vene (nogle steder benævnt v. thoracoepigastrica) af meget varierende kaliber, der fra aksilfedtet løber ind i vena axillaris. Denne vene kouperes ca. 1 cm fra indløbet. Umiddelbart profund herfor - i aksilla posterior - identificeres n. thoracodorsalis og lateralt for denne vasa subscapulara, der afgiver a. og v. thoracodorsalis til latissimusmuskulaturen.

Forinden rømning af aksilla posterior separeres aksilpræparatet nu fra aksilapex: Medens pectoralismuskulaturen løftes kraftigt opad medialt trækkes præparatet ned ad lateralt. Idet man holder sig inferiort for vena axillaris udløses aksilfedt og lymfeknuder i det subpectorale rum centralt ind til den kraniele/mediale kant af m. pectoralis minor, således at aksillens niveau II er rømmet komplet (fig. 4.13). Hvis der i niveau III palperes suspekter lymfeknuder medtages disse (fig. 4.14).

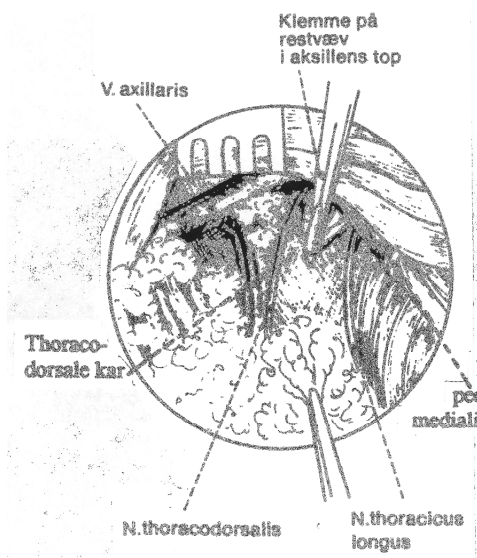


Fig. 4.13



Fig. 4.14

Det samlede præparat er nu delt fra centrale aksil og frigøres til sidst fra aksilla post.: Aksilfedtet ind over medialsiden af m. latissimus dorsi, medinddragende den kile af aksilfedt, der er beliggende mellem n. thoracodorsalis og n. thoracicus longus, fridissekeres i cranio-kaudal retning (fig. 4.15). Man må under denne procedure skåne de thoracodorsale grene fra vasa subscapularis og n. thoracodorsalis, der i et spiralføremet forløb omkring latissimuskarrene ledsager disse ned over musklen. Omtrent midt på de thoracodorsale kar passerer en gren ind i aksilfedtet (fig. 4.16). Denne gren må deles under observation af n. thoracodorsalis, som ofte netop på dette sted krydser ind over karrene. Også netop her klos på nerven findes hyppigt en forstørret lymfeknude, der også skal excideres. Helt nedadtil må det tilstræbes, at bevare den serratusergrenen - der fra latissimuskarrene løber medialt til m. serratus anterior. Præparatet er herefter frit.

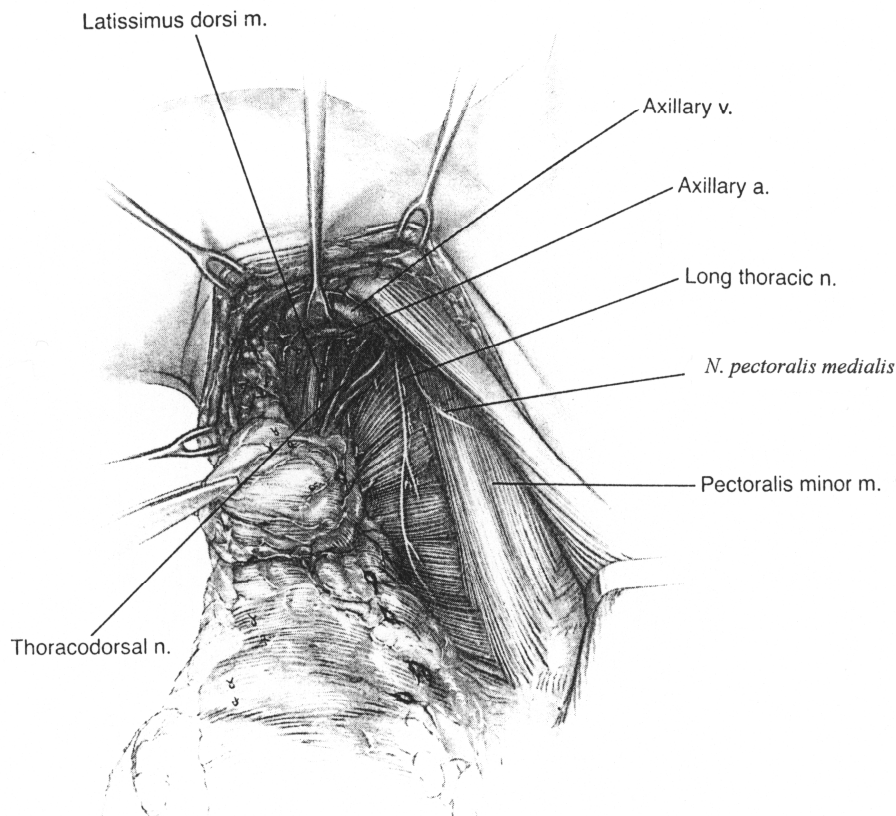


Fig. 4.15

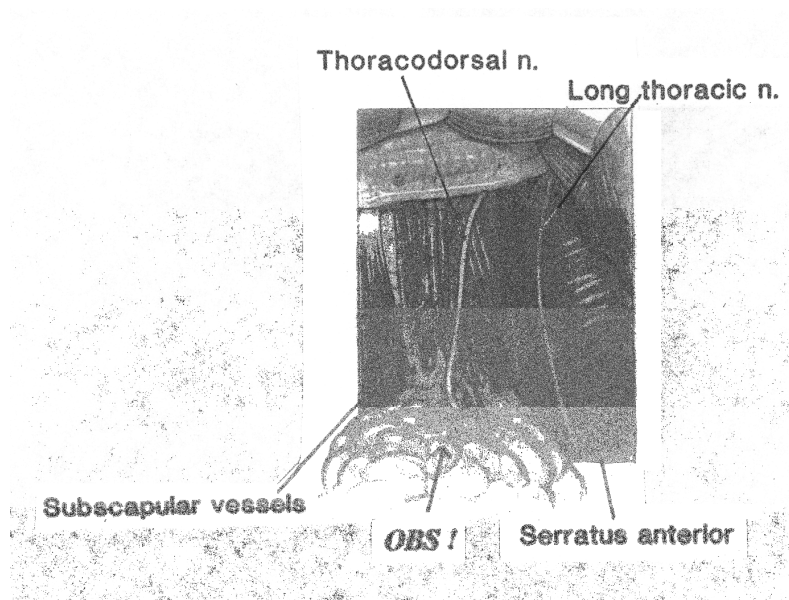


Fig. 4.16

Som alternativ til den almindeligvis anvendte anteriore tilgang kan aksildissektionen indledes bagfra.

Primær posterior adgang til aksillen

Når fridissectionen af corpus mammae fra thoraxvæggen er nået til forreste aksillærline sluttes dissectionen anteriort fra. Under træk løftes den frigjorte mammaekirtel ind mod midtlinien, samtidig med, at den bageste sårrand løftes op med retraktor. Svarende til den subkutane fascie fridissekteres huden bagtil fra den laterale afgrænsning af corpus mammae ned til kanten af m. latissimus dorsi. Under kraftigt træk på præparatet fremad mediallyt præsenteres bageste fascieblad mellem kanten af latissimusmusklen og laterale kant af mammaekirtlen. Dette fascieblad åbnes nedadtil, hvorved der etableres adgang til nederste bageste del af aksilhulen, imiddelbart over n. og vasa thoracodorsalis, som visualiseres. Fascien frigøres op langs laterale kant af m. latissimus op til dennes tendinøse del, ca. 2 - 3 cm fra aksillens top. Man må herunder skåne sensoriske grene fra n. intercostobrachialis, der løber fra aksilfedtet foran kanten af m. latissimus dorsi til subcutis på indsiden af armen.

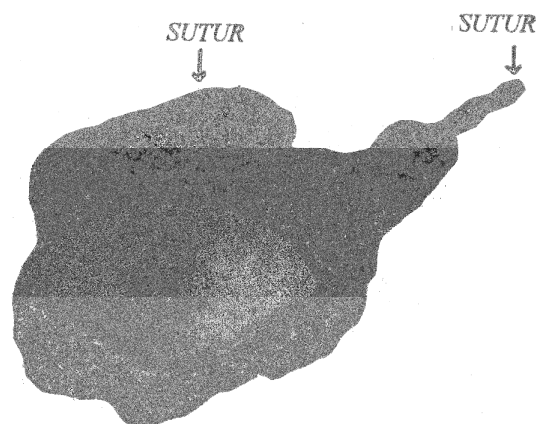
Aksilfedtet frigøres fra musklen ind over de thoracodorsale kar og nerven, op til vasa subscapularis og vena axillaris. Midtvejs op langs latissimuskarrene forsørges den sidegren, der løber ind i aksilfedtet, netop hvor n. thoracodorsalis krydser ind over karrene. Den, hyppigt forstørrede, lymfeknude, der ofte findes på dette sted, fridissekteres fra nerven og medtages i præparatet. Nedadtil må det tilstræbes at bevare den gren, serratusgrenen, der fra latissimuskarrene løber mediallyt ind i m. serratus anterior. Kilen af aksilfedt, der er beliggende mellem karnervebundet til m. latissimus dorsi og thoraxvæggen, løsnes videre ind over musklen og løftes anteriort, hvorved man kan identificere n. thoracicus longus beliggende bagtil over m. serratus anterior. Nerven frilægges, idet serratusfascien incideres posterior og anteriort for nerven langs dennes forløb op ad thoraxvæggen således, at den bevares i sit subfascielle leje på musklen. Man må her være opmærksom på, at nerven opadtil i aksillen forløber mere anteriort.

Præparatet er hermed frigjort fra aksilla posterior samt bageste del af thoraxvæggen, og den subfascielle dissection forfra ned over m. serratus anterior kan senere foretages uden risiko for læsion af n. thoracicus longus, der er identificeret og frilagt via

posteriore del af aksillen. Brystet løftes herefter igen i lateral distal retning, hvorved der udøves træk på forreste aksillærfold og den resterende del af aksildissektionen foretages som beskrevet under "Primær anterior adgang til aksillen".

4.2.4.3 Præparatmarkering

Mastektomi præparatet, omfattende corpus mammae, proc. axillaris og aksilindhold en bloc, markeres med sutur kl. 12 i corpus mammae, samt eventuelt sv.t. aksillens top (fig. 4.17). Markeringen kl. 12 placeres i kanten af corpus mammae, og ikke i huddækket, idet det bør være klart for patologen, hvilken flade, der er superficielle resektionsflade, subsidiært cranielle sideresektionsrand.



*Præparatet bør fremsendes til patolog samlet, uden yderligere opskæring og ufixeret!

Der medsendes DBCG-Patologiskema (Mastektomi) udfyldt i relevante felter.

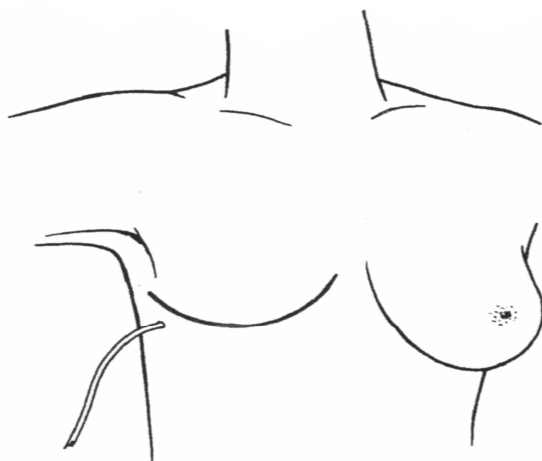
Fig. 4.17

Varigheden af indgrebet, udført efter ovenstående retningslinier, vil – incl. sårlukning – i reglen være 2 - 2½ time, afhængig af mammas størrelse.

4.2.4.4 Drænage

Der indlægges sugedræn i aksilhulen (fig. 4.18). Drænet føres ud gennem separat stikhul lateralt og deklivt i nedre sårlæbe. Drænet fjernes oftest 3. - 5. dag postoperativt, når sekretionen er klart aftagende og under ca. 50 ml. i sidste døgn.

I de fleste tilfælde udvikles efter drænfjernelse aspirationskrævende serøs ansamling (serom) i mastektomikaviteten. Punktur/aspiration foretages i reglen ca. en gang ugentligt ambulant, indtil sekretionen ophører. Regelmæssig punktur/aspiration bør så vidt muligt fortsætte, indtil sekretionen er helt ophørt, idet kronisk seromdannelse (lymfocele) kan give anledning til gener, især efter strålebehandling, hvor strålefibrose afstedkommer hård og ofte skæmmende ardannelse.



Også ved simpel mastektomi bør der indlægges dræn i mastektomikaviteten med samme drænregime.

Fig. 4.18

4.2.4.5 Sårlukning

Mastektomiregionen skal være plan, uden overskydende hud. Vedr. korrektion af overskydende hud henvises til afsnit 4.4 "Kosmetiske forhold ved mammakirurgi". Sårrandene skal være nøje adapterede, idet der - pga. infektionsrisiko - ikke må være defekter ind til mastektomihulen.

Ukompliceret primær sårlukning

Der sutureres i to lag (fig. 4.19):

1. Subdermalt (i nederste del af dermis) inverterede knuder m. resorberbar sutur (3.0) (fig. 4.19a).
2. Intracutant (intradermalt) fortløbende, ufarvet resorberbar sutur (4.0, evt. 3.0) (fig. 4.19b).

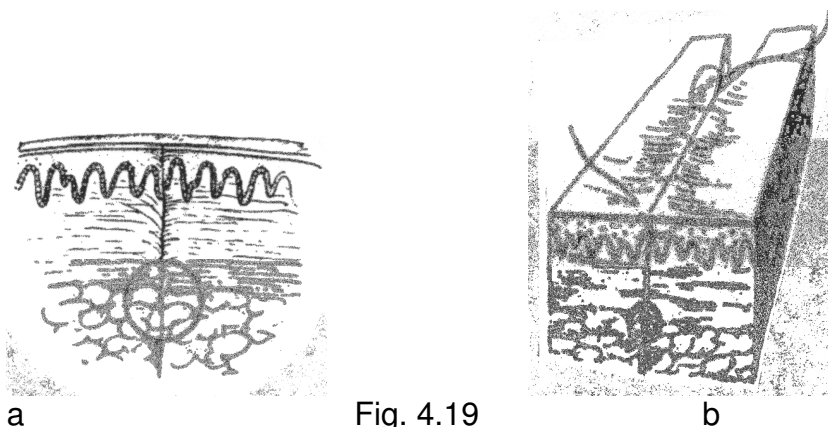


Fig. 4.19

Da subkutant væv generelt er dårligt vaskulariseret bør subcutis ikke sutureres på grund af risiko for nekrose og infektion. Gennemgribende lukning af hud-subcutis i ét lag bør ikke forekomme, da man herved risikerer, at strangulere den i forvejen påvirkede vaskularisering perifert i hudlapperne.

Kompliceret eller manglende primær huddække

I nogle tilfælde vil den stramning, der tilsigtes for at opnå en plan thoraxvæg, bevirke, at hudlapperne ved sutureringen – især hos (stor)rygere og (ældre) personer med dårlig perifer vaskularisation – fremtræder insufficient vaskulariserede. Stramningen på sårrandene/hudlapperne aftager oftest, når patienten er i oprejst stilling. Er hudlapperne i forbindelse med sutureringen cyanotiske, men med en kendelig kapillærrespons, vurderes det, om vaskulariseringen forventes bedret, når patienten rejstes fra fladt rygleje, og om man således kan se an. Opstår der postoperativt overfladisk nekrose i huden, epidermolyse, men uden tegn til fuldhudsnekrose, efterlades sårskorpen til spontan afstødning successivt med underliggende ny-epitelisering.

En sådan overfladisk sekundær heling – der er at sammenligne med heling efter en exkoration - har som regel ikke kosmetiske følger af betydning. Dog kan en dybtgående (epi)dermolyse, der strækker sig ned i (men ikke gennem) dermis, give anledning til fibroserende dermal cicatricedannelse med skrumpningsfurer.

Er hudlapperne i forbindelse med sutureringen tydeligt livide og uden erkendeligt kapillærrespons, må det anbefales at undlade primær suturering, sv.t. det strammende og afficerede hudområde, frem for at observere og postoperativt risikere fuldhudsnekrose med kommunikation til den underliggende mastektomikavitet. Åbning til kaviteten medfører langvarig sårheling på grund af idelig sekretion fra kaviteten og resulte-

rer ofte – især efter supplerende strålebehandling - i hårde, disfigurerende hudfolder, der også besværliggør anvendelse af ydre brystprotese.

Hvis der ved mastektomiindgrebet ikke kan opnås primær huddække – pga. omfattende hudexcision eller pga. betydende kompromitteret vaskularisering af huden i forbindelse med suturering – nedsys sårrandene circumferentielt til den underliggende muskulatur således, at der er lukket til hele mastektomikaviteten, specielt lateralt må der være lukket til aksilhulen. Sår randene nedsys, idet dermiskanten sutureres til musklen med resorberbar fortløbende sutur eller tætstillede knuder (*fig. 4.20*). Defekten pålægges delhudstransplantat, der i reglen høstes fra femur. Transplantatet kan eventuelt meches. Pålægges peroperativt, fæstnes med sutur eller clips og dækkes med forbinding (f. eks. lag af jelonet samt melolin) eller pålægges den følgende dag som åbent transplantat. Hvis defekten er lille kan den evt. efterlades til sekundær opheling/epitelialisering fra kanterne.



a

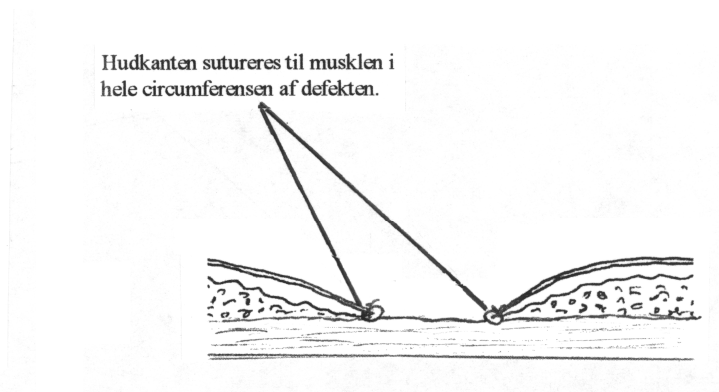


Fig. 4.20

b

Såfremt man ikke behersker hudtransplantation, må man ved manglende huddække, som ovenfor anført, sy sår randene ned og dække defekten med fugtgivende forbinding, hvorefter patienten må henvises til plastikkirurgisk ekspertise.

Vedr. eventuel senere korrektion efter hudtransplantation og sekundær sårheling henvises til afsnit 4.4 "Kosmetiske forhold ved mammakirurgi".

4.3 Brystbevarende operation

Fra store randomiserede studier ved vi, at overlevelsen efter brystbevarende operation (lumpektomi, aksilrømning og postoperativ strålebehandling) ved brystkræft under visse forudsætninger er lige så god som efter mastektomi (1, 2). Små og perifere tumorer egner sig bedst til brystbevarende behandling. Ved papilnære tumorer kan en central konusexcision overvejes; eventuelt med efterfølgende papilrekonstruktion.

De kriterier, som DBCG anvender, for at brystbevarende operation kan anvendes er:

1. Et godt kosmetisk resultat kan opnås.
2. Tumor er unifokal.
3. Makroradikal fjernelse kan opnås, defineret ved at tumor fjernes med en makroskopisk bræmme af sundt væv på mindst 1 cm. (*fig. 4.21*).
4. Mikroradikal fjernelse kan opnås.
5. Aksilrømning udføres efter samme principper som ved mastektomi.

Ad 2: Multifokalitet defineres som isolerede tumorfoci med mindst 20 mm mellemrum. Foreligger tumorfoci in situ eller invasivt (satellit-tumorer) indenfor 20 mm fra indekstumor kan sygdommen stadig ifølge definitionen betragtes som unifokal og brystbevarende behandling udføres.

Ad 4: Der foreligger ikke internationalt konsensus om, hvor stor den mikroskopiske marginal bør være ved lumpektomi for invasiv brystkræft. Hvis resektionsfladen er tumornegativ, adskiller lokalrecidivfrekvensen sig ikke mellem patienter opereret med mastektomi og patienter opereret med brystbevarende kirurgi og efterfølgende strålebehandling (3). Fra studier over behandling af ductal carcinoma in situ (DCIS) ved vi, at recidivrisikoen er beskedent, hvis en tumorfri margin på ≥ 10 mm kan opnås uanset om der gives strålebehandling eller ej (4). Indenfor DBCG anvendes postoperativ strålebehandling ikke ved DCIS. DBCG anbefaler ved DCIS en tumorfri mikroskopisk margin på 10 mm. Ved invasiv brystkræft, hvor strålebehandling mod residuale mamma indgår som en integreret del af den brystbevarende behandling, anbefaler DBCG at en mikroskopisk tumorfri margin på 5 mm tilstræbes.

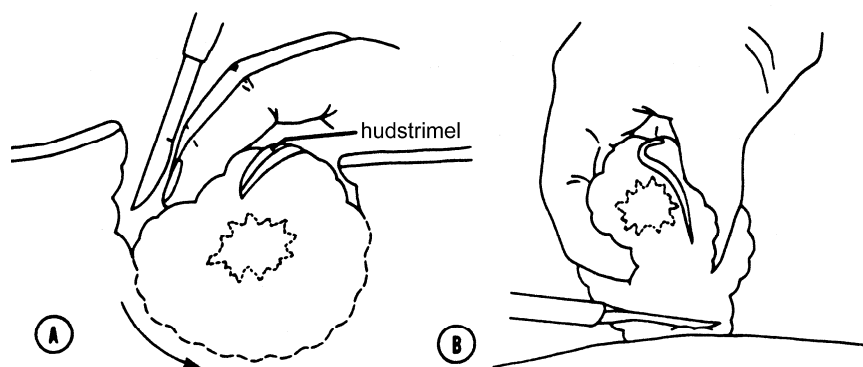


Fig. 4.21

Finder man ved den postoperative mikroskopiske undersøgelse, at den tilstræbte radikalitet ikke er opnået, må re-resektion eller mastektomi i en anden seance anbefales. Dette skal patienten oplyses om inden den primære operation.

Ved lokalrecidiv i residuale mamma efter gennemført strålebehandling, og uden at generaliseret sygdom er påvist, skal patienten tilbydes mastektomi

4.3.1 Kirurgiske synspunkter

Ved excision af forandring i brystvævet skal der tages hensyn til såvel kirurgisk-onkologiske forhold som kosmetiske forhold. Dog har overholdelse af onkologiske principper prioritet over kosmetiske hensyn.

Ved lumpektomi bør snitføringen lægges således at cicatricen i sin helhed kan excideres med mamma, dersom en senere mastektomi viser sig nødvendig. Derudover bør som hovedregel snitføringen i mamma følge de i (fig. 4.22) rekommanderede incisionslinjer. Hovedregelen er, at incisionslinjerne bueformet følger de Langerske hudlinier.

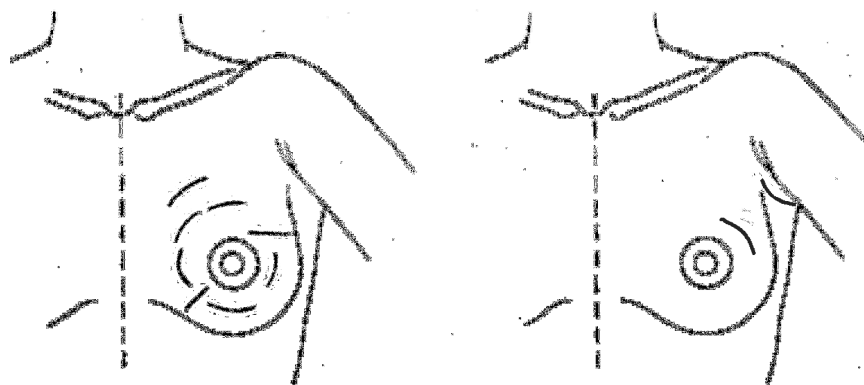


Fig. 4.22

Hvis hud excideres med præparatet, kan man ved tumorer beliggende i den nedre del af mamma undertiden med fordel anvende en radiær incision, da dette nedsætter risikoen for postoperativ deformering af mamma. Også ved tumorer beliggende i papilplanet kl. 3 eller 9 kan radiær incision med fordel anvendes. Vælger man en radiær incision, må man dog stadig overveje om hele cicatricen vil kunne excideres ved en eventuel senere mastektomi. Ved centrale tumorer, hvor en central konusexcision udføres, anvendes en S-formet incision inkluderende hele areola-papil komplekset (fig. 4.23).

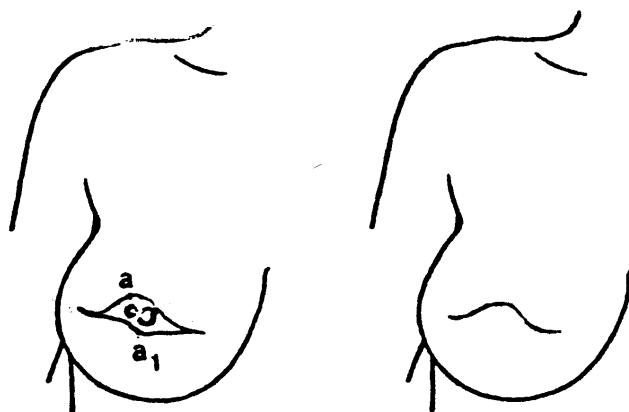


Fig. 4.23

Incisionen bør lægges direkte over tumor, således at mindst mulig dissektion bliver nødvendig. Excessiv lapdissektion bør undgås (fig. 4.24).

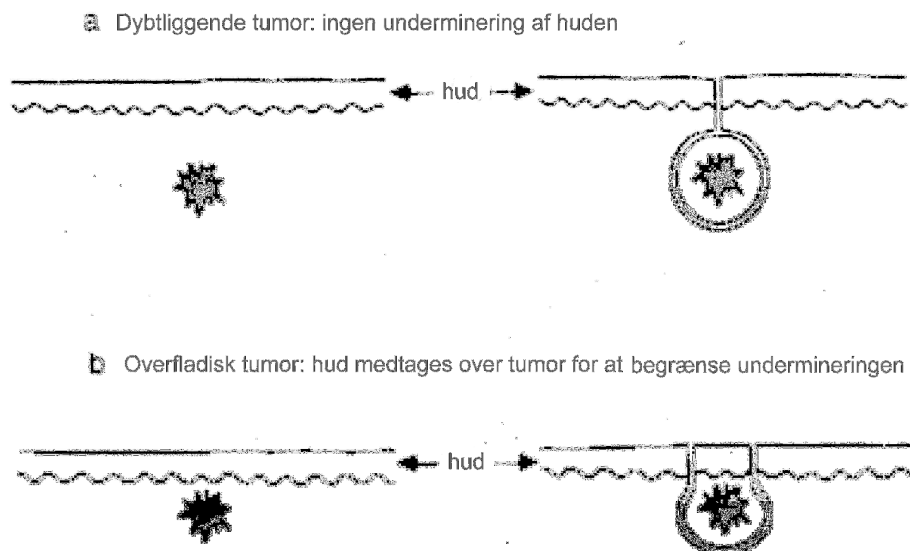


Fig. 4.24

Ved excision af forandringer, hvor der foreligger benign triple-diagnostik, behøver man ikke at lægge incisionen direkte over forandringen, men kan tillade sig en længere dissektionsvej, hvis man derved kan opnå en kosmetisk mere tiltalende resultat, f.eks. ved at anvende en periareolær incision.

For om nødvendigt at muliggøre en rationel re-excision skal det exciderede væv markeres således at orienteringen i brystet i tre dimensioner er entydig for patologen, f.eks. med lang sutur lateralt, kort sutur kranielt og klips/dobbeltsutur i bunden. Foruden suturmarkering kan præparatet opspændes på en plade.

Ligger tumor nær ved hud eller bundfascie må disse strukturer inkluderes i excisionen for at opnå makroradikalitet. For den profunde resektionsflades vedkommende gælder, som ved mastektomi, at excisionen er radikal hvis der er en frit forskydelig intakt bundfascie i præparatet under tumor uanset afstanden fra tumor til bundfladen.

Mammakirtlen rekonstrueres ikke efter lumpektomien. Kaviteten efter lumpektomien okkluderes derfor ikke, men hvis tumor ligger dybt i mamma, kan man med fordel adaptere kirtelen over kaviteten (fig. 4.25), ligesom subcutis lukkes for at opnå et godt kosmetisk resultat. Kaviteten markeres med clips af hensyn til den senere bestråling, hvor der gives boost mod operationsområdet.

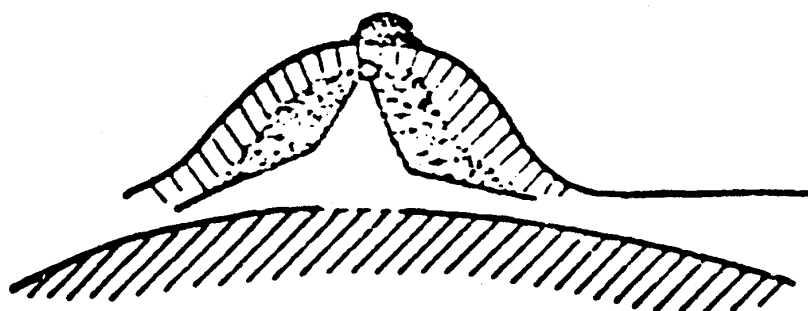


Fig. 4.25

Man skal tilstræbe ikke at få kommunikation mellem kaviteterne i brystet og aksillen. Dette kan dog ikke altid undgås, og det skal noteres på Mammaskemaet.

Det giver oftest et dårligt kosmetisk resultat hvis en incisionslinie krydser den forreste aksillærfold. Selv ved tumorer beliggende i øvre laterale kvadrant bør man derfor, som regel udføre operationen gennem to separate incisioner. En undtagelse kan gøres hvis tumor ligger så højt at den kan excideres en bloc med aksilpræparatet uden at incisionslinien derfor overskrider forreste aksillærfold.

Palpable tumorer gennemskæres, efter excisionen, i regelen af patologen, for at vurdere den makroskopiske radikalitet. Ved ikke palpable tumorer vurderes excisionens radikalitet peroperativt ved præparatrøntgen.

Også ved ikke palpable tumorer er det vigtigt at begrænse dissektionen mest muligt, hvorfor incisionen også her bør lægges direkte over tumor. Dette kræver, at tumor lokaliseres præoperativt i et nært samarbejde mellem radiolog og kirurg. Enklest gøres lokaliseringen ved, at tumors beliggenhed via ultralyd afmærkes med tusch på huden over tumor med patienten lejret som ved operation. Denne opmærkning foretages optimalt sammen med kirurgen. Alternativt anvendes trådmarkering hvor en markeringstråd placeres i eller nær tumor vejledt af mammografi eller ultralyd.

Ved trådmarkerede tumorer bør man altså forsøge at vurdere hvor i brystet trådspidsen - og tumor - findes og excidere i adækvat afstand fra denne. Derfor kan man have god hjælp af at kende den eksakte længde af markeringstråden (og af eventuelt afklippede stykker). Visse nåle har et tykkere parti de sidste cm inden spidsen, således at man ved optimal nåleplacering uden risiko kan kløve mammavævet et stykke langs med nålen, til man når dette fortykkede parti, hvis eksakte længde bør kendes. Hvis nålen er placeret således, at den følger den korteste vej fra hud til tumor incidere ved nålen, eventuelt medtages indstiksstedet i excisionen. Ofte følger nålen af tekniske årsager en længere vej, og incisionen lægges da direkte over tumor. Man dissekerer sig så i rimelig afstand fra tumor ned på nålen, som afklippes og drages ind i såret, hvorefter tumor excideres og excisionen verificeres ved præparatrøntgen (eller ultralyd).

Den postoperative væske som samler sig i lumpektomikaviteten bidrager til at fastholde brystets form postoperativt. Derfor lægges ikke noget dræn i denne kavitet, og det serom, der dannes i denne, tappes normalt ikke.

4.3.1.1 Aksildissektion

Aksildissektionen ved den brystbevarende operation følger samme grundprincipper som ved mastektomi. Dog er operationen ofte noget vanskeligere på grund af det mindre snit. Der anvendes tværgående eller lazy-S-formet incision i hudfureretningen i nedre del af behåningsområdet (se afsnit 4.4 "Kosmetiske forhold ved mammakirurgi"). Også ved dette indgreb er patienten ideelt optegnet i oprejst position, idet man derved bedst undgår, at incisionen overskrider forreste aksillærfold. I rygleje med abduceret arm bør cicatricens forreste afgrænsning ligge et par centimeter bag forreste aksillærfold, da aksilhuden og cicatricen glider fremad-nedad, når patienten antager oprejst stilling, med risiko for, at cicatricen vil krydse muskelkanten og fikseres til denne. Den lazy-S-formede incision giver bedre pladsmæssig adgang til aksillen, og fordelingen af trækket på cicatricen i flere retninger vil modgå evt. fibroserende kontraktur af den tværgående cicatrice. Hudlapperne fridissekeres circumferentielt sv.t. den subkutane fascie - anterior til kanten af m. pectoralis major, posterior til kanten

af m. latissimus dorsi og kranielt til den thoracobrachiale overgang i aksillen. Kaudalt følges den subkutane fascie ned mod thoraxvæggen nedadtil i aksillen, men bør ikke fortsættes helt ned på muskulaturen førend n. thoracicus longus er identificeret. Herefter fuldføres aksildissektionen anteriort eller posteriort fra efter samme systematik og principper som beskrevet i afsnit 4.2.4.2. "Aksildissektion". Det er vigtigt at tilse, at aksilfedtet ned langs og ind under proc. axillaris — hvori der ofte ligger en hel del lymfeknuder - medgår (en bloc) i præparatet.

Referencer:

1. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen A et al. Danish randomised trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25
2. Veronesi U, Sacozi R, Del Vecchio M et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 1986; 22: 34-9.
3. Fowble B. Ipsilateral breast tumor recurrence following breast-conserving surgery for early-stage invasive cancer. *Acta Oncologica* 1999; suppl 13: 9-17.
4. Silverstein M, Lagios M, Groshen S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455-61.

4.4 Kosmetiske forhold ved mammakirurgi

4.4.1 Den kosmetiske opgave

Kirurgisk behandling af brystkræft har, foruden den onkologiske kirurgiske opgave, også et kosmetisk hensyn at varetage. Når omfanget af den onkologiske del af operationen er fastlagt, må indgrebet tilrettelægges under størst mulig hensyn til det kosmetiske resultat. Kosmetiske problemer i forbindelse med operation for brystkræft samler sig gennemgående om forhold som hudoverskud omkring cicatricen efter mastektomi, deformering af brystet efter brystbevarende kirurgi – ofte forværret efter strålebehandling – samt uskønne/skæmmende cicatricer.

Planlægning og udførelse af et diagnostisk eller terapeutisk indgreb må derfor tilsigte, at undgå sådanne problemer. Gennem opmærksomhed på den individuelle patients brystkonfiguration (eksemplificeret i nedenstående skitse (fig. 4.26)) og med udgangspunkt i disse forhold, må indgrebet planlægges ud fra en række grundprincipper og tekniske anbefalinger/retningslinier.

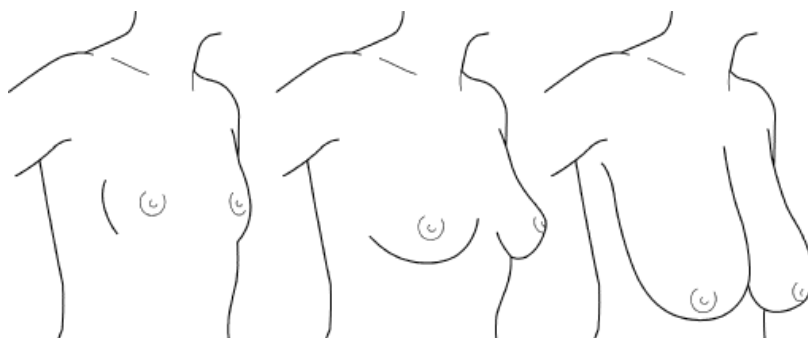


Fig. 4.26

4.4.2 Planlægning af incision

Det bør være en grundlæggende regel, at man forud for operationen, med den vågne patient i oprejst position, optegner en række relevante fixpunkter, og den planlagte incision, idet cicatriceforløb og udseende i oprejst stilling må være bestemmende for

kosmetiske, såvel som funktionelle, hensyn. I rygleje glider brystet i reglen lateralt og op mod aksillen, hvilket accentueres af, at armen peroperativt er abduceret 70 - 90 grader. Areola-papillkomplekset og markeringer i huden over mamma kan forskydes adskillige centimeter, inframammærfurens mediale afgrænsning udslettes eller udjævnes, ligesom furens aksillære forløb – og aksillens hudfolder iøvrigt – ofte har en noget anderledes kontur end i siddende/stående stilling, særligt hos overvægtige. Det kan herved være vanskeligt at bedømme, hvorledes cicatriceforløb og brystform vil fremstå i oprejst stilling, og hvordan hudfolder vil arte sig, når tyngdeforhold og trækretninger ændres. Dette forhold er sandsynligvis den hyppigste årsag til, at der opstår hudoverskud i relation til cicatricer - især medially og lateralt - men også i nogen grad medvirkende til, at cicatriceforløb er utilfredsstillende, f.eks. omkring forreste aksillærfold og medially i mamma.

Generelt bør cicatricer ligge indenfor almindelig beklædning, og bør ikke overskride den intermammære midtlinie eller krydse den frie kant af forreste og bageste aksillærfold, pga. risiko for, at cicatricen adhærer til muskelkanten, evt. med deraf følgende indtrækning og indskrænket bevægelighed.

Såvel ved ablativ som brystbevarende kirurgi må man - med patienten i oprejst stilling og armen abduceret 45 grader – optegne relevante markeringer, herunder den intermammære midtlinie, kanten af forreste og bageste aksillærfold, inframammærfurens forløb inkl. dens mediale afgrænsning og dens aksillære forløb (*fig. 4.27*), samt den planlagte incision.

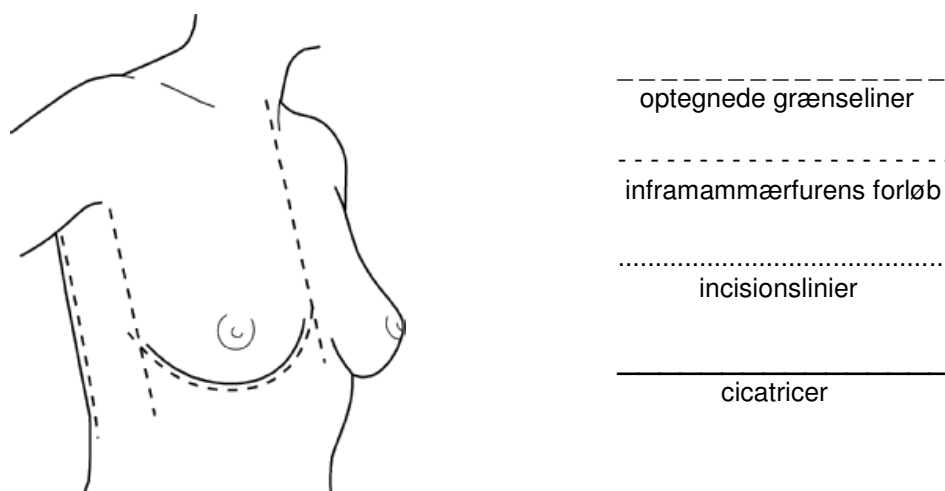


Fig. 4.27

4.4.3 Snitføring ved tumorektomi/lumpektomi

Vedr. de onkologisk-kirurgiske principper ved indgrebet henvises til afsnit 4.3 "Brystbevarende operation".

Også ved tumorektomi og brystbevarende kirurgi bør patienten præoperativt optegnes i henhold til anvisningerne i det indledende afsnit, og snitføring planlægges efter en række grundlæggende principper.

Incisionen bør så vidt muligt anlægges indenfor et evt. senere mastektomifelt (*fig. 4.28*). De bør følge de Langerske – buedeformede – hudlinier, med de modifikationer, der er anført (*fig. 4.29*), og bør ikke krydse dem frie kant af forreste aksillærfold. Ra-

diære incisioner bør som princip undgås, og kun anvendes i visse lokalisationer og under særlige forhold.

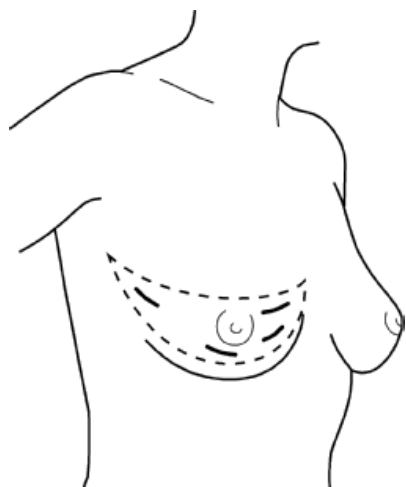


Fig. 4.28

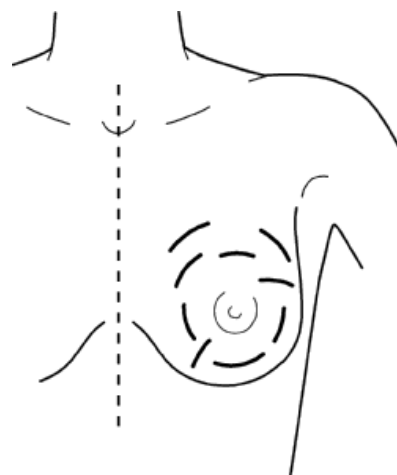


Fig. 4.29

Såfremt der skal medexcideres en (bred) hudbræmme i tumorektomi-/lumpektomi-præparatet - og dette præoperativt skønnes at medføre et disfigurerende træk på brystets kontur - kan man anvende lancet-formet incision (*fig. 4.30*), som i nogen grad kan kompensere for dette, idet den fordeler trækket over en større del af cicatricen, og i mindre grad giver hudoverskud i cicatriceenderne.

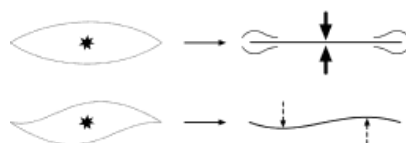


Fig. 4.30

Tumorektomi-/lumpektomikaviteten skal ikke okkluderes/sutureres, men efterlades som hulrum. Den seromdannelse, der samler sig i kaviteten, skal ikke aspireres. Seromet organiseres med tiden, og sikrer, at brystet bevarer sin kontur, og at der ikke fremkommer konkavitet sv.t. området. Det er ved superficielt beliggende kaviteter vigtigt, at der er sufficient hud-subcutisdække, dvs. at hud-subcutis ikke er udtyndet over kaviteten (*fig. 4.31*), da cicatricen ellers har tendens til indtrækning, når det underliggende organiserede serom gennemløber den normale fibroseringsproces. En sådan fibroserende indtrækning accentueres som regel efter evt. adjuverende strålebehandling.

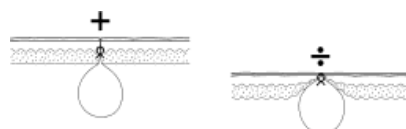
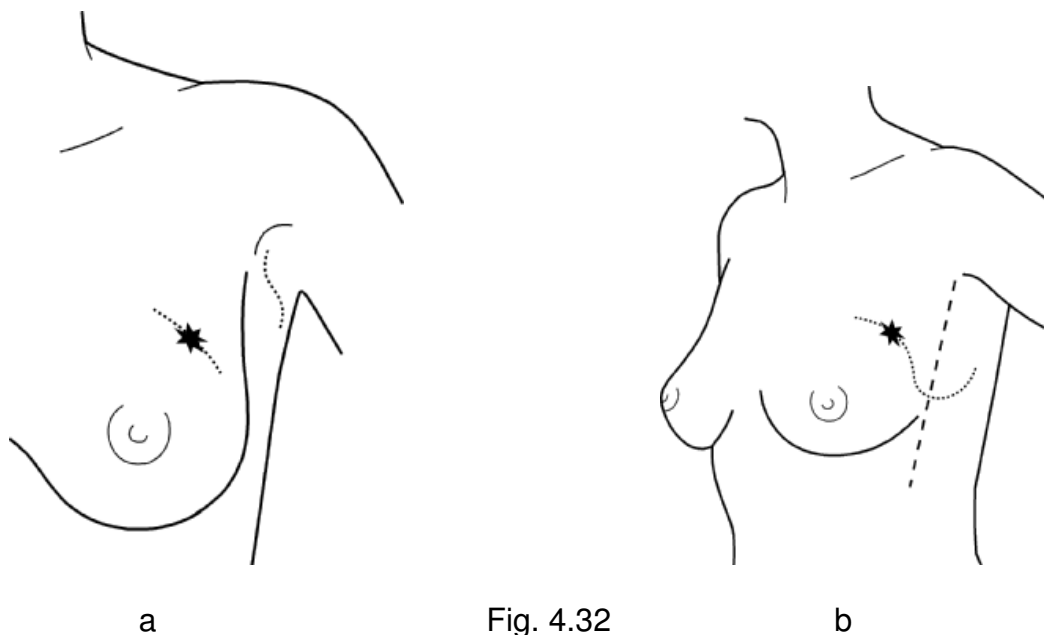


Fig. 4.31

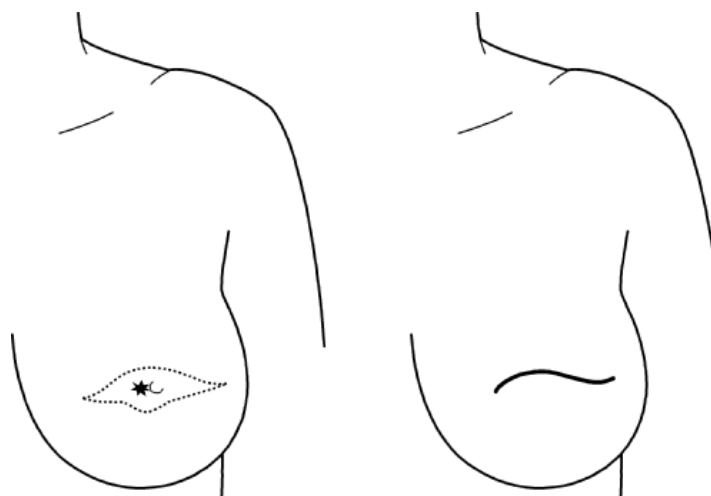
Der må tilstræbes adskillelse mellem lumpektomi- og aksilkaviteten. Ved processer højt i øvre laterale kvadrant, hvor kommunikation mellem de to kaviteter ikke kan undgås, kan man også anvende to adskildte incisioner (*fig. 4.32a*). Alternativt anlæg-

ges sammenhængende S-formet incision, hvor igennem lumpektomi og aksildissektion foretages "en bloc" (fig. 4.32b). Denne adgang er dog mindre hensigtsmæssig, da den stort set altid vil krydse pectoraliskanten.



I alle tilfælde lægges dræn i aksilhulen. Hvis der er kommunikation mellem mamma-kaviteten og aksillen, kan man - når drænet er fjernet - ved efterfølgende serompunk-turer efterlade en passende mængde serom i kaviteten, således at brystet bevarer sin kontur, og der ikke fremkommer en konkavitet i området.

Ved retroareolære processer, som fordrer excision af areola-papilkomplekset, anlæg-ges incisionen i et normalt dråbeformet, middelstort bryst, også mest hensigtsmæs-sigt lancet-formet (fig. 4.33), og kaviteten efterlades som generelt ved tumorektomi/lumpektomi. Herved mindskes den optrækning af brystet, der ellers let vil fremkom-me.



Ved et hypertrofisk eller meget slapt ptotisk/pendulerende bryst, hvor areola-papilkomplekset peges kaudalt, vil den ovenfor beskrevne teknik ofte være vanskeligt at anvende. Her foretages indgrebet bedst som en kileresektion (*fig. 4.34*). Brystet "rekonstrueres", idet mammavævet adapteres og sutureres, således at der ikke efterlades underliggende kavitet. Denne metode giver i den beskrevne situation som helhed et bedre kosmetisk resultat – med mindre tendens til indtrækning af cicatricen – om end det må påregnes, at brystet vil blive mindre.

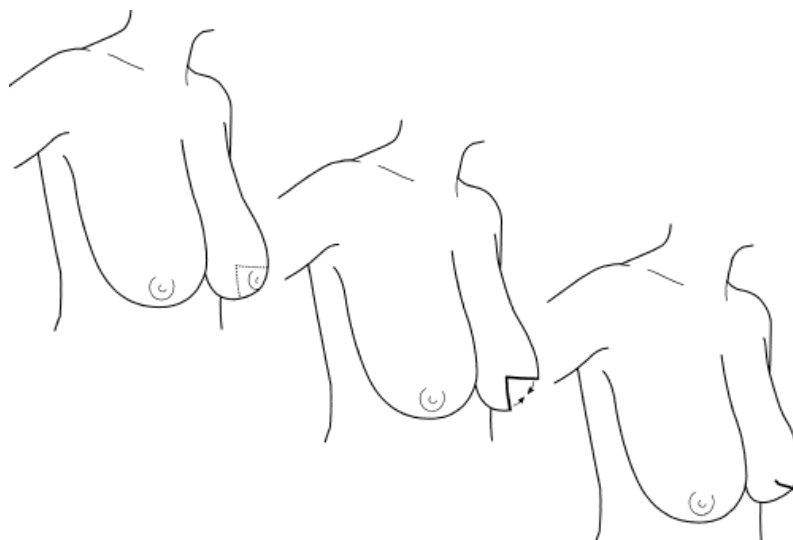


Fig. 4.34

Ved en infraareolær proces, over hvilken der skal medexcideres hud, vil en tværgående cicatrice ofte medføre, at areola-papilkomplekset trækkes nedad, og ved anvendelse af en radiær incision med underliggende tumorektomikavitet vil den tynde hud-subcutis i de nedre kvadranter ofte afstedkomme skrumpning og indtrækning af cicatricen.

I denne situation kan med fordel anvendes incision som ved reduktionsplastik eller mastopexi. Den nedre incision anlægges i inframammærfuren. Der excideres et "ankerformet" lumpektomi præparat omkring processen. Mammavævet adapteres og sutureres. Teknikken medfører et løft (-pexi) eller en reduktion af brystets størrelse, der dog med et tilsvarende cicatriceforløb kan foretages – som en mindre reduktionsplastik - kontralateralt mhp. at opnå symmetriske forhold.

Er processen beliggende helt tæt på areola, må areola-papilkomplekset medgå i præparatet (*fig. 4.35*). Der kan senere foretages rekonstruktion af areola-papilkomplekset (se afsnit 4.4.6. "Snitføring ved planlagt – primær eller sekundær – brystrekonstruktion"), eller der kan anvendes areola-papilprotese, der klæbes på.



Fig. 4.35

Er processen beliggende længere kaudalt, kan samme teknik i princippet anvendes, men uden inddragelse af areola-papil (fig. 4.36).



Fig. 4.36

Ved denne teknik risikerer man dog, at areola-papilkomplekset displaceres ganske meget. I stedet anbefales det at anvende en metode, som ved mammareduktionsplastik, med transposition af areola-papilkomplekset (fig. 4.37). Metoden anbefales ikke anvendt i uøvede hænder, og bør alene praktiseres af specialiserede mammakirurger eller plastikkirurger.



Fig. 4.37

4.4.4 Snitføring ved separat aksildissektion

Incisionen til separat aksildissektion optegnes ligeledes præoperativt med patienten i oprejst stilling og med armen abduceret 45 grader. Hvis incisionen først planlægges, når patienten er i rygleje, risikerer man, at cicatricen - ved brystets tyngde i oprejst position - trækkes nedad fremad og derved ind over kanten af forreste aksillærfold.

Incisionen placeres mindst 2 fingerbredder under toppen af aksillen, bedst i nederste hårgænse. Der kan anvendes lineær tværgående incision (*fig. 4.38a*), som bør holdes ca. 2 cm bag forreste aksillærfold. Alternativt anvendes lazy-S-formet incision (*fig. 4.38b*). S-formen fordeler trækket på cicatricen i flere retninger og mindsker derved risikoen for strammende kontraktur af cicatricen, og den giver desuden bedre adgang til aksillen.

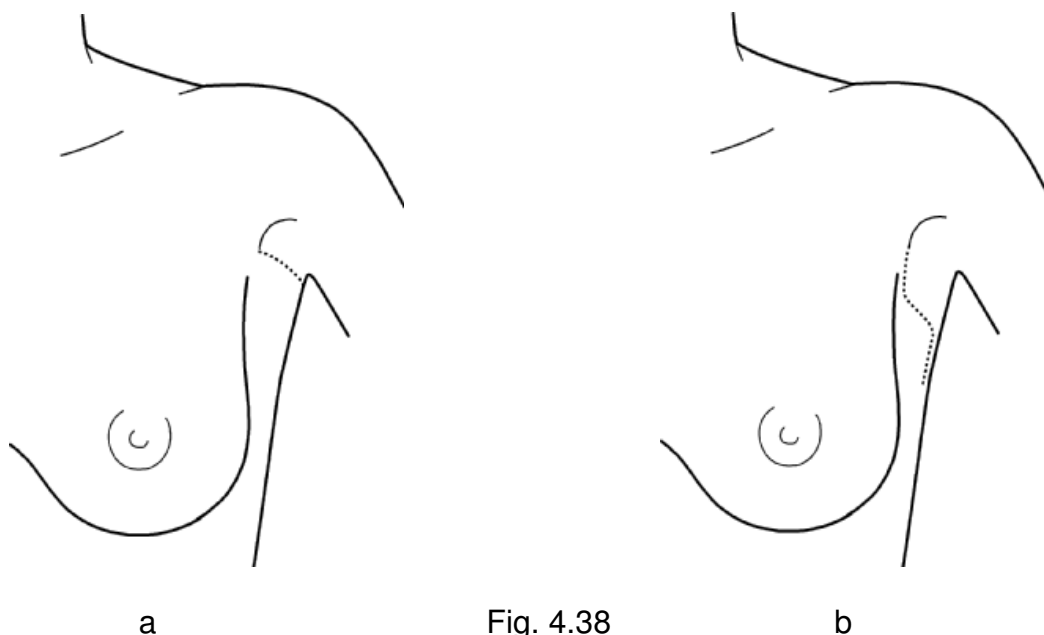


Fig. 4.38

Også i aksillen bør man med omhu følge den subkutane fascie og undgå udtynding af hud-subcutis, da fibroserende fiksering til thoraxvæggen her er forbundet med store gener og risiko for indskrænket bevægelighed i armen.

4.4.5 Snitføring ved mastektomi med aksildissektion

De onkologisk-kirurgiske aspekter er beskrevet i afsnit 4.2 "Total mastektomi og partiel aksildissektion, niveau I & II".

Ud fra en kosmetisk betragtning må snitføringen, med udgangspunkt i en række generelle tekniske anvisninger, modificeres til den individuelle brystkonfiguration med det mål at opnå et kosmetisk tilfredsstillende resultat med en plan thoraxvæg, der kan danne god basis for en ekstern protese, og uden overskydende hud, der tillige kan genere i beklædningen. Endvidere må incisioner så vidt muligt lægges under hensyn til en evt. senere rekonstruktion og til symmetri i tilfælde af evt. korrigerende indgreb på modsidige bryst.

Generelt bør den nedre incision anlægges så kaudalt som muligt og helst i inframammærfuren. Derved undgår man at anvende den kvalitativt mindre egnede hud over de nedre kvadranter, hvor hud-subcutis ofte er udtynnet og præget af striadan-

nelse (specielt hos kvinder, der har ammet og ved store, tunge mammae), der kan give anledning til fibrotiske indtrækninger og fixation af huden til thoraxvæggen. En cicatrice sv.t. inframammærfurens forløb efterlader i nogen grad – i modsætning til en lineær tværgående cicatrice – visuelt indtryk af en brystkontur (fig. 4.39), hvilket erfaringsmæssigt virker mindre skæmmende i patientens øjne. Samtidig er et sådant cicatriceforløb hensigtsmæssigt med sigte på en evt. senere brystrekonstruktion.

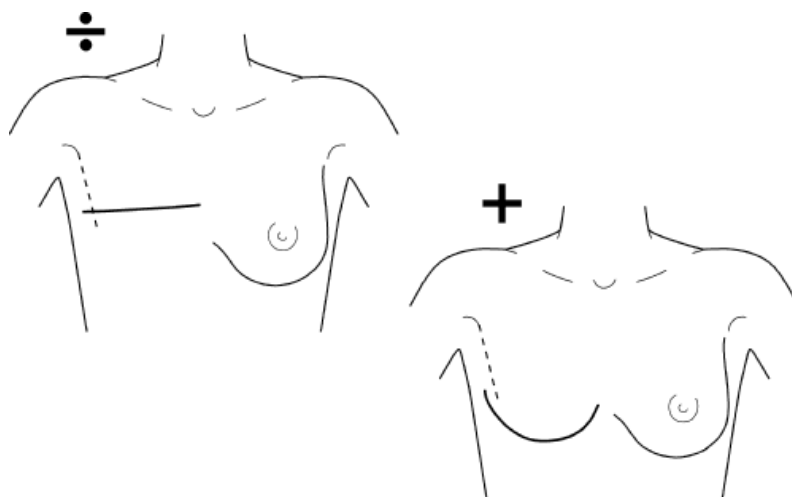


Fig. 4.39

De forskydninger, der sker i huden over mammae i forbindelse med skift mellem oprejst og liggende stilling, er i vid udstrækning baggrunden for, at der opstår hudoverskud i cicatriceenderne, men forskellig brystform og -størrelse fordrer også forskellige teknikker for at opnå et tilfredsstillende resultat.

Man kan opdele de respektive teknikker i en mamma- og en aksidel.

4.4.5.1 Snitføring omkring mamma

Den tværovalære incision

Den almindeligt anvendte tværovalære incision (fig. 4.40) omkring corpus mammae har den ulempe, at der ofte fremkommer et hudoverskud mediallyt og lateralt i den tværgående lineære cicatrice, som denne incision efterlader. Ydermere vil cicatricen med denne metode ofte være beliggende højere på thoraxvæggen, end det i de fleste situationer vil være tilfældet ved anvendelse af de øvrige snitføringer, der er beskrevet her.

Den tværovalære incision bør begrænses til brug ved meget små mammae uden ptose, og hvor der skal medexcideres hud ovenfor areola-papilkomplekset. Den cranielle hudlap kan i denne situation ikke nå ned til inframammærfuren, og huden over de nedre kvadranter - der til gengæld ved meget små, ikke ptotiske mammae oftest er af god kvalitet uden striae – må i disse tilfælde bevares for at opnå primær hud-dække. Cicatriceforløbet må dog ved incisionen stadig tilstræbes buetformet eller S-formet, som beskrevet i det følgende afsnit.

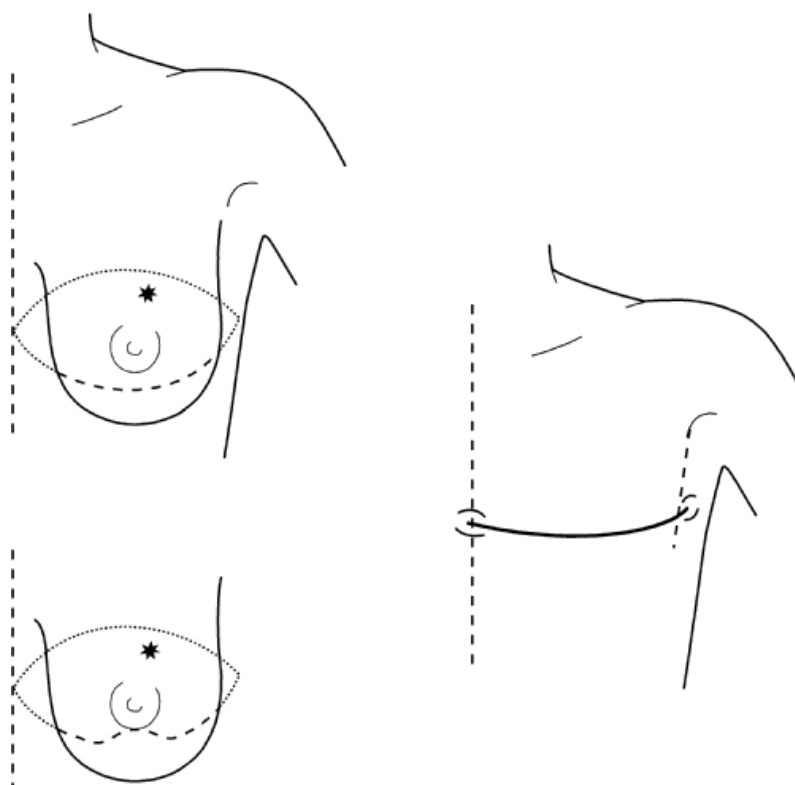


Fig. 4.40

NB. Evt. kan den kaudale incision svinges bueformet op modsvarende den mest cranielle del af øvre sårrand, for at mindske stramning på cicatricen, der vil være maksimal på dette sted.

Opstår der et beskedent hudoverskud medialt eller lateralt kan der foretages primær re-excision, jf. afsnit 4.4.7.1. "Korrektion af hudoverskud efter mammakirurgi". I den forbindelse er den præoperative optegning en hjælp til at undgå at overskride den intermammære midtlinie og den bageste aksillærfold. Dette indgår i begrundelsen for, at incisionen medialt skal holdes nogle centimeter fra midtlinjen.

Den bådformede incision

Den bådformede incision (*fig. 4.41*) kan (og bør) anvendes i alle øvrige tilfælde, dvs. ved såvel mindre som større mammae, hvor hensyn til radikalitet ikke kræver, at der skal fjernes hud langt kranielt for areola-papilniveau.

Den øvre incision anlægges kranielt i en afstand fra areola-papilkomplekset, der tillader primær suturering med passende stramning og giver en plan thoraxvæg. Kaudalt incidere sv.t. inframammærfurens forløb. Derved medexcideres huden, der ofte er meget tynd og striaepræget, over de nedre kvadranter, og cicatricen krydser, pga. den kaudale beliggenhed, ikke kanten af forreste aksillærfold.

Ved denne snitføring opstår der i reglen ikke hudoverskud medialt, og den bueformede cicatrice, der fremkommer efter denne incision, kan umiddelbart fortsættes op mod aksillen med det forløb, der er mest hensigtsmæssig i denne region, jf. afsnit 4.4.5.2. "Snitføring i aksillen".

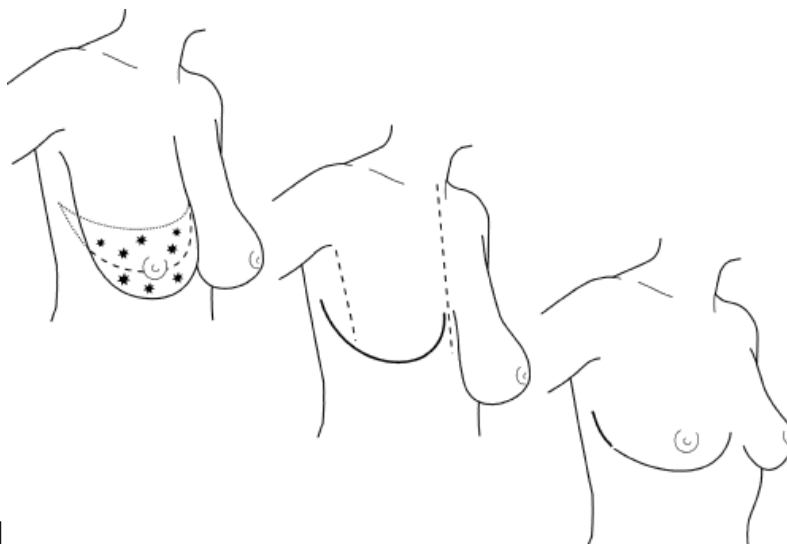


Fig. 4.41

Den bådformede snitføring omkring mamma er optimal med sigte på en senere rekonstruktion. Cicatricen vil være næsten skjult på undersiden af det rekonstruerede bryst, jf. den nederste skitse i fig. 4.41, der tillige illustrerer forholdene efter areolapapilrekonstruktion, samt kontralateral reduktionsplastik.

Den S-formede incision

En S-formet incision (fig. 4.42) må anvendes ved mindre eller middelstore mammae med kun moderat ptose, hvor der skal medexcideres hud i øvre mediale kvadrant, således at den kraniele hudlap ikke kan nå inframammærfuren sv.t. dette område.

S-formet snitføring er i sådanne tilfælde bedre end en tværovalær incision, da denne incision vil resultere i en tværgående lineær cicatrice, der som regel vil være beliggende noget højere på thorax end en S-formet cicatrice. Samtidig giver den S-formede incision mulighed for at medinddrage en del af den ofte udtyndede og striaprægede hud i de nedre kvadranter, og kan fortsættes buet op mod aksillen, uden at krydse den frie kant af forreste aksillærfold.

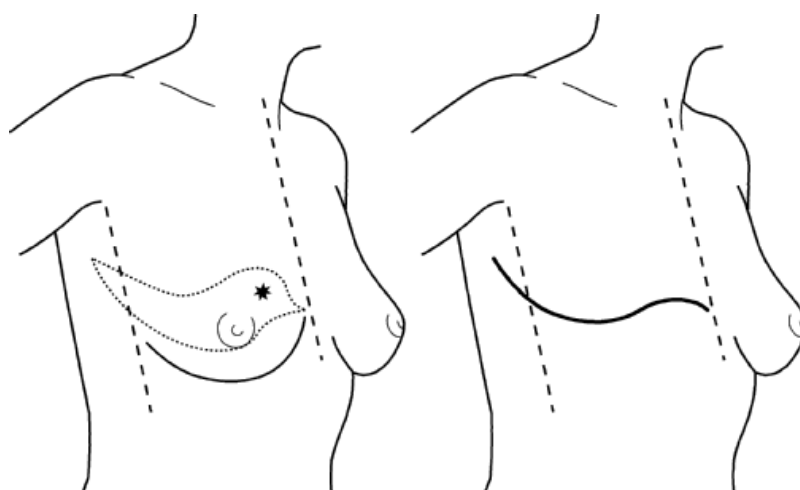


Fig. 4.42

Skal der foretages mastektomi ved en meget langt kranielt beliggende proces, over hvilken huden skal excideres, kan primær huddække være vanskelig at opnå, selv ved anvendelse af den nedre hudlap i hele dennes udstrækning. I denne situation

kan huden over den kranielt beliggende proces incideres separat (elipse- eller lancetformet) omkring det område, der skal excideres, og medgå som en "hud-ø" på corpus mammae, der efterfølgende fjernes via vanlig adgang (*fig. 4.43*). Der må være en vis afstand mellem de to cicatricer, hvis hudbroen skal være velvaskulariseret.

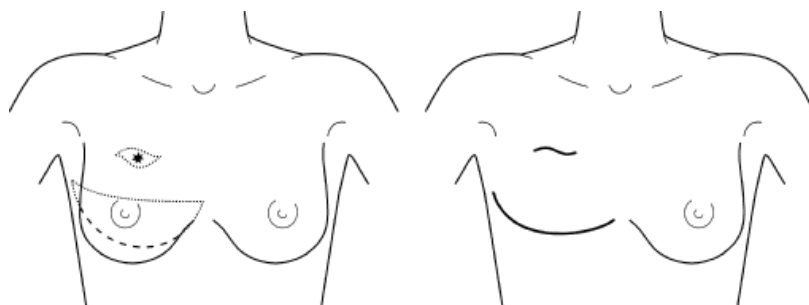


Fig. 4.43

4.4.5.2 Snitføring i aksillen

Forlængelse af incisionen omkring mamma op mod aksillen har dels til hensigt, at give sufficient adgang til aksildissektionen, dels til hensigt primært at korrigere for den overskydende hud, der kan opstå i aksillen – især ved større mammae og hos patienter med meget løs og slap hud-subcutis – når brystets tyngde ikke længere trækker aksilhuden fremad-nedad. Udstrækningen af aksilincisionen og omfanget af hud, der skal medexcideres afhænger i høj grad af inframammæfurens fortsatte forløb op mod aksillen, der i store træk kan deles op i 3 kategorier:

1. Slutter inframammæfuren foran anteriore aksillærfold er korrigerende aksilincision sædvanligvis ikke nødvendig. Fortsættelse af incisionen op mod aksillen, uden hudexcision, kan lette adgangen til dissektion af aksillen (*fig. 4.44*). Incisionen bør ikke nå den nedre hårgrense i aksillen.

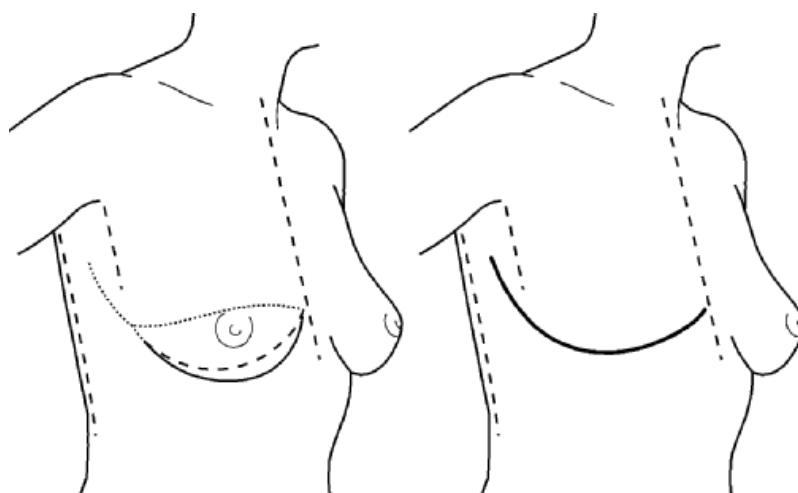


Fig. 4.44

Hvis der skal opnås optimal adgang til aksillen, uden at forlænge incisionen ud over inframammæfurens laterale begrænsning, kan der anlægges separat incision i aksillen (*fig. 4.45*), som det er beskrevet ved den hudbesparende mastektomi med primær rekonstruktion i afsnit 4.4.6. "Snitføring ved planlagt - primær eller sekundær – brystrekonstruktion".

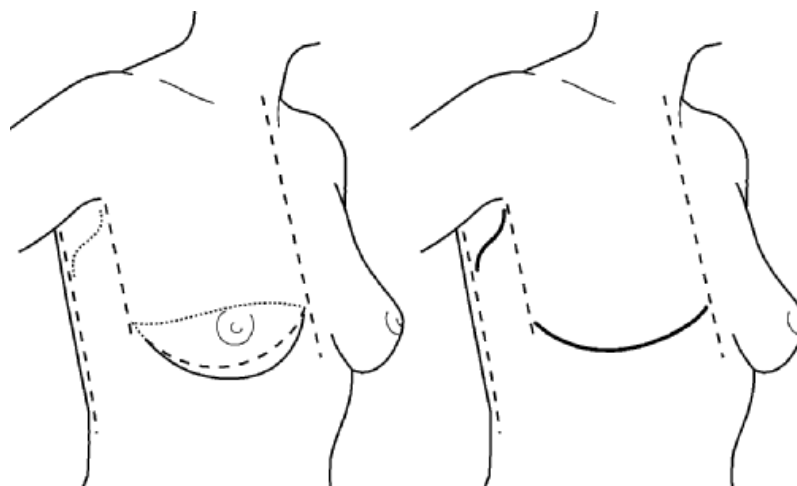


Fig. 4.45

2. Såfremt inframammærfuren forløber om bag forreste aksillærfold og evt. helt om til kanten af musculus latissimus dorsi - men ikke bagom denne – vil en buetformet forlængelse af incisionen, medinddragende en kileformet bræmme af hud (fig. 4.46), oftest kunne korrigerer for den overskydende hudfold, der ellers vil opstå her.

Bredden af en sådan hudbræmme skal alene modgå et hudoverskud, og må ikke afstedkomme, at huden ved suturering stammes ned over forreste aksillærfold, eller spændes ud over thoraxvæggen som en "teltdannelse" over aksilhulen.

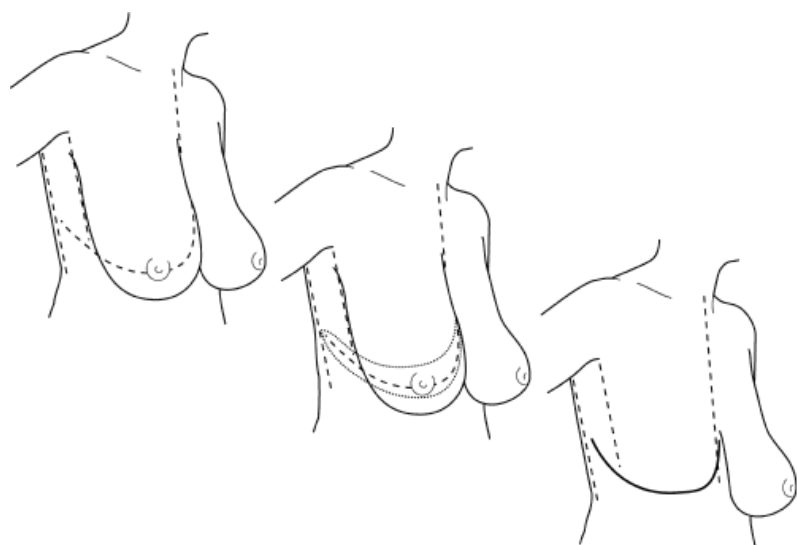


Fig. 4.46

Der er ved denne teknik sjældent problemer med uens længde af sårrandene og sjældent behov for korrigerende plastik lateralt.

3. Hos adipøse patienter og mindre overvægtige med meget løs og slap hud-subcutis fortsætter inframammærfuren oftest sit forløb om bag posteriore aksillærfold. I disse tilfælde vil det som regel ikke være muligt primært at korrigerer for et hudoverskud via en buetformet incision, men der må anvendes hockey-incision, som medexciderer en bred bræmme af hud nedadtil i aksillen (fig. 4.47). Hudbræmmen må ikke være så bred, at man forårsager kompromitterende stramning

ned over forreste aksillærfold. Dette er disfigurerende og ubehageligt og kan give bevægelsesindskrænkning i skulderen, samt problemer med anvendelse af en ydre protese, der vil glide ud til siden, bl.a. også fordi BH'en pga. den afglattede kontur ikke sidder tæt lateralt.

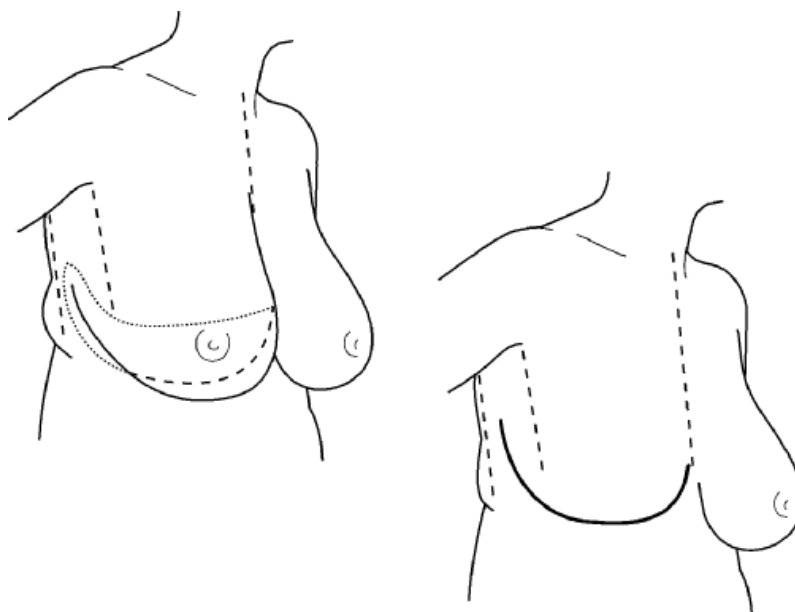


Fig. 4.47

Stramningen skal alene korrigere det hudoverskud, der vil fremkomme i aksillen, når brystets tyngde ikke mere trækker i aksilhuden, og må ikke foranledige en fuldstændig udslettelse af den fold, inframammærfurens danner nedadtil i aksillen og om på ryggen. Dette giver et asymmetrisk udseende bagfra, og kan for nogle være et problem i forbindelse med beklædningen, da en markant hudfold bagtil kan være med til at holde BH'en på plads, så den ikke glider op, når protesen og det kontralaterale brystet tynger foran.

Ved hockey-incisionen vil der hyppigt være en længdeforskel på de to sårrande. En forskel på 2-3 cm kan almindeligvis udjævnes hen over cicatricens længde under sutureringen. Er den nedre sårrand noget længere end den øvre kan det være nødvendigt, at foretage korrigerende plastik på den nedre sårrand (jf. afsnit 4.4.7.1. "Korrektion af hudoverskud efter mastektomi").

4.4.6 Snitføring ved planlagte – primær eller sekundær – brystrekonstruktion.

Ved planlagt primær brystrekonstruktion foretages det ablative indgreb, så vidt det er muligt, som hudbesparende mastektomi via circumareolær adgang, og en eventuel aksildissektion via separat incision i aksillen (*fig. 4.48*), idet præparatet fjernes "en bloc" via den areolære eller aksillære åbning. Herved bevares huden over hele corpus mamma uden yderligere cicatricer, og der efterlades alene defekt sv.t. areolapapilkomplekset. Giver denne teknik ikke tilstrækkelig adgang til at udføre mastektomien, kan incisionen forlænges buetformet op mod aksillen. Hvis hensyn til radikalitet kræver det, må den circumareolære incision naturligvis udvides, og medinddrage den hud, der supplerende skal excideres.

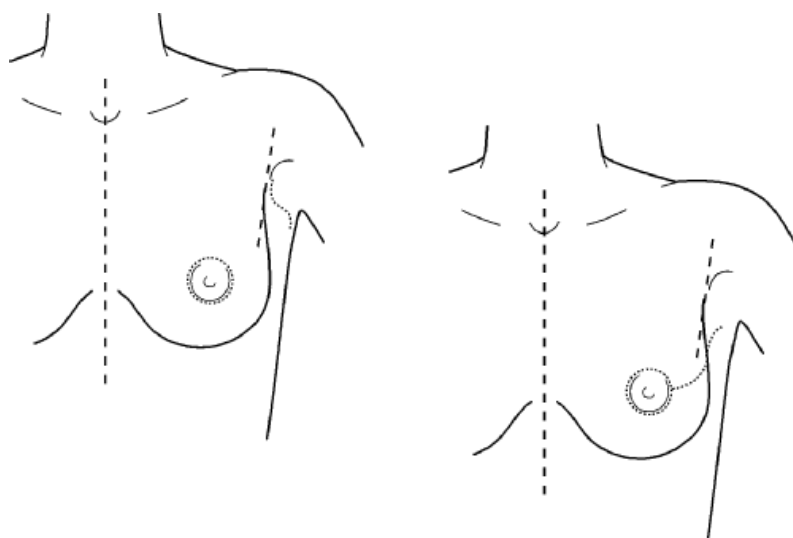


Fig. 4.48

Rekonstruktionen foretages herefter med implantation af ekspanderprotese subpektoralt eller med musculocutan lapplastik. Efter indlæggelse af ekspanderprotese subpektoralt sutureres huddefekten primært. Cicatricen kan ved behov korrigeres senere under det plastikkirurgiske rekonstruktionsforløb. Ved rekonstruktion med lapplastik indlægges den anvendte lap i mastektomihulen dækket af den originale hud, der er bevaret ved mastektomien. Lappens hud bevares som fuldhud i det område, der udfylder huddefekten efter mastektomi-indgrebet. Over den øvrige del af lappens hud-dække bevares kunden dybe del af dermis, idet epidermis og den superficielle del af dermis "shaves" af.

Kan areola-papillkomplekset bevares ved det ablative indgreb – eks. ved profylaktisk mastektomi – anlægges incisionen gerne semicirculært omkring areola, i fornødent omfang forlænget bueformet ud lateralt. Ved meget små mammae kan det ablative indgreb evt. foregå via adgang i inframammærfuren (hvor det vil være mindre synligt), hvis denne adgang er anvendelig til den rekonstruktive del af indgrebet. Som det vil fremgå af ovenstående, bør incisioner ved diagnostiske indgreb forud for primær brystrekonstruktion helst anlægges så tæt som muligt på - og circulært omkring areola.

Primær brystrekonstruktion, i forbindelse med mastektomi for malign sygdom i brystet, foretages i samarbejde mellem mammakirurg og plastikkirurg, der forestår henholdsvis den ablative og den rekonstruktive del af operationen.

Med sigte på sekundær brystrekonstruktion bør den primære mastektomicicatrice være anlagt så deklivt på thorax som muligt, således at cicatricen skjules på undersiden af det rekonstruerede bryst. Hudoverskud efter den primære operation vil almindeligvis ikke – og især ikke efter adjuverende strålebehandling – kunne anvendes ved rekonstruktionen. Visse rekonstruktionsmetoder vil være mindre egnede eller decideret uegnede, hvis kvaliteten af huden i mastektomiregionen er dårlig, f.eks. udtyndet, fibrotisk og fikseret til thoraxvæggen. Dette begrundes også, at den primære planlægning af incision må være velovervejet, og at lapdissektion bør foregå med omhu for at undgå sådanne forhold.

4.4.7 Teknik ved korrektive indgreb

4.4.7.1 Korrektion af hudoverskud efter mastektomi

Korrektion af hudoverskud primært i forbindelse med det ablative indgreb og sekundær korrektion følger principielt samme retningslinier. Det bør ved sekundær korrektion tilstræbes at excidere al fibrotisk væv omkring et hudoverskud og at nå ud i normalt, eftergiveligt væv. Resultatet vil ellers ofte være frustrerende, da hudoverskud netop accentueres af omkringliggende fibrose.

Hvis en patient, der efter mastektomi ønsker sekundær brystrekonstruktion, har utilfredsstillende cicatriceforhold efter primæroperationen, bør man – selvom et eventuelt hudoverskud almindeligvis ikke kan anvendes i forbindelse med det rekonstruktive indgreb – ikke foretage korrektive indgreb, men overlade til plastikkirurgen at afgøre, hvornår og i hvilket omfang en korrektion skal foretages i forbindelse med rekonstruktionsprocessen.

Er der dannet et større hudoverskud mediant, og almindelig reexcision vil resultere i, at cicatricen forlænges ind over den intermammære midtlinie (hvilket en reexcision med Y-plastik formentlig også vil gøre i denne situation), kan reexcisionen evt. foretages lancet-formet medinddragende en større del af cicatricen i lateral retning, idet man derved også fordeler noget af hudoverskudet. Alternativt kan anvendes "L-plastik", der især er egnet, hvis den ene sårrand er længere end den anden (*fig. 4.49*).

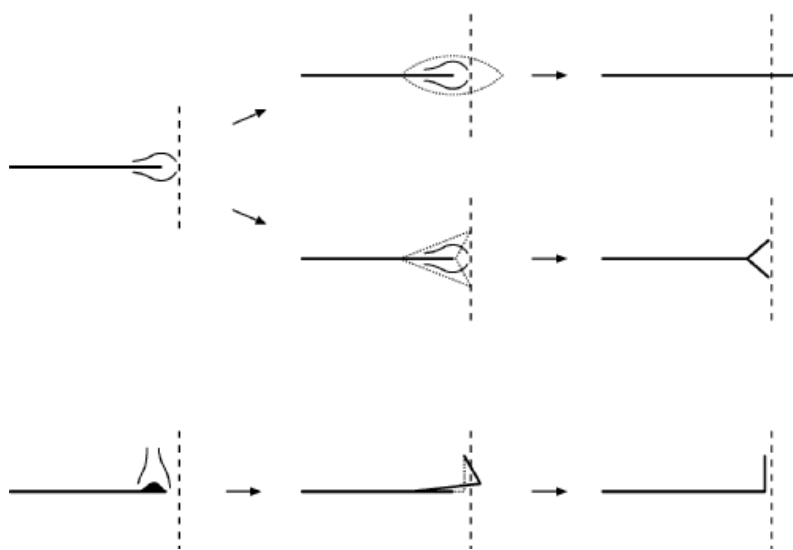


Fig. 4.49

Ved et større hudoverskud lateralt anvendes enten reexcision ved hockey-formet forlængelse af den eksisterende lineære incision/cicatrice evt. suppleret med "1/2 Y-plastik", eller der anvendes almindelig reexcision med Y-plastik (*fig. 4.50*). Reexcision med Y-plastik af et hudoverskud nedadtil i aksillen vil dog ofte forlænge cicatricen, i.e. de to ben i Y'et, om på ryggen, hvorimod et hockey-snit med supplerende plastik på nedre sårrand, der bliver til det nedre ben i Y'et, næsten altid kan holdes foran posteriore aksillærfold.

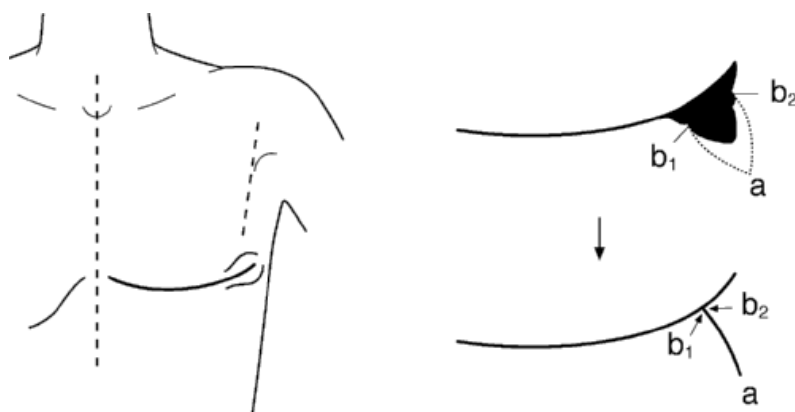


Fig. 4.50

Y-plastik på den nedre sårrand må anlægges skråt nedad-lateralt, så cicatricen ikke krydser den frie kant af bageste aksillærfold, men ikke så lodret, at den kompromitterer blodforsyningen til – og muligheden for at anvende transpositionslap fra regionen, der undertiden anvendes i forbindelse med brystrekonstruktion.

4.4.7.2 Korrektion efter hudtransplantation eller sekundær sårheling.

Hvis der ved mastektomi med behov for stor hudexcision eller kompliceret sårheling med nekrose ikke kan opnås/bevares primær huddække, må defekten enten pålægges delhudstransplantat eller efterlades til sekundær heling (jf. afsnittet "Kompliceret eller manglende primær huddække" i kap. 4.3). Sædvanligvis gennemgår et hudtransplantat med tiden (3 - 6 mdr.) en skrumpningsproces, der reducerer transplantatets areal, op til 30 - 50%, afhængig af underlaget og transplantatets tykkelse. Samtidig bliver den omgivende hud som regel med tiden mindre stram og mere eftergivelig.

Som følge af dette, kan der ved mindre transplantater – og undertiden ved skæmmende sekundært indhelede cicatricer – være mulighed for senere at foretage excision af transplantatet/cicatricen. Hvis den omgivende hud ikke er tilstrækkelig eftergivelig til, at hele området kan excideres i én omgang, kan proceduren udføres i flere seancer – såkaldt serieexcision – med nogle måneders interval. Der foretages da successivt delvis excision af området i det omfang eftergiveligheden i omgivende hud og suturering under moderat stramning tillader, indtil hele cicatricen/transplantatet er fjernet (*fig. 4.51*).

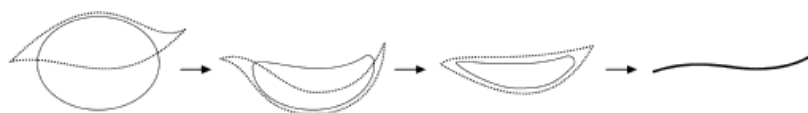


Fig. 4.51

Ved større hudtransplantater, der af kosmetiske hensyn ønskes fjernet, henvises patienten til plastik-kirurgisk vurdering af, om dække med lapplastik vil være mulig.

4.5 Sentinel node i DBCG-regi

4.5.1 Baggrund for sentinel node metoden

"The sentinel node" (SN) eller "skildvagtknuden" er den første lymfeknude (LN) indskudt i den lymfebane, der drænerer et område af kroppen, hvori der er en tumor. Konceptet omkring SN-biopsi er udviklet i forbindelse med operation for cancer penis (1) og malignt melanom (2). Teoretisk er SN det første sted, hvor der kan påvises LN-metastaser. Er der metastase i SN, kan der også være metastaser i andre LN i regionen, men en negativ SN skulle udelukke LN-metastaser i det pågældende gebet. Holder denne teori, vil man kunne nøjes med at fjerne SN, hvis den er uden metastase. Dette kan få stor betydning, idet man derved forventer at kunne reducere morbiditeten efter aksiloperationen betragteligt hos de aksilnegative patienter.

4.5.2 Morbiditet efter brystkræftoperation

En væsentlig del af den umiddelbare morbiditet efter brystkræftoperationer er knyttet til indgrebet i aksillen. Således medfører det øget risiko for seromdannelse (3). Andre umiddelbare komplikationer som blødning, hæmatom og sårinfektion er formentlig hyppigere, som det er vist i forbindelse med LN exaireser ved melanomkirurgi (4 - 6).

Operation for brystkræft giver hos nogle anledning til en række senfølger, hvilket er belyst i flere arbejder. De væsentligste gener er lymfødeme og bevægelsesindskrænkning i det operationsnære skulderled. Ca. en fjerdedel af de kvinder, der er blevet opereret ifølge DBCG's retningslinier, angiver, at de dagligt har hævelse af den ipsilaterale overekstremitet, mens kun godt halvdelen aldrig oplever hævelse (7). Kun 7% af de opererede angiver, at hævelse af armen er et stort problem. I et sammenligneligt engelsk arbejde var tilsvarende problemer hos ca. 20% af patienterne (8).

Hyppigheden af lymfødeme angives meget forskelligt i arbejder, hvor man har benyttet volumenbestemmelse (volumenforøgelse > 200 ml). I en engelsk undersøgelse, hvor man har tilstræbt aksillær "clearance" og kun sjældent gav strålebehandling mod armhulen (dette svarer helt til retningslinierne i DBCG's 89 program), var hyppigheden af lymfødeme 7,6% (9). Andre undersøgelser dokumenterer, at kombinationen af kirurgi og bestråling i aksillen øger risikoen for udvikling af lymfødeme. Således fandt Kissin (10), at 7,4% fik lymfødeme efter aksillær "clearance" alene, mens hele 38,3% fik det efter operation kombineret med strålebehandling. Lymfødeme efter strålebehandling kan debutere mange år efter behandlingen (8).

Nedsat bevægelighed af den operationsnære skulder er et problem hos 3 - 15% (7, 8). Giver der også strålebehandling mod aksillen, får op mod 75% bevægeindskrænkning. Den danske undersøgelse (7) dokumenterer også andre subjektive sensymptomer som smerter i cicatricen (45 - 57%) og paræstesier i den operationsnære arm (40%).

4.5.3 Detektion af SN

Der er beskrevet forskellige metoder til at lokalisere SN ved brystkræft. Mest anvendt har været injektion af en radioaktiv tracer i eller i tæt relation til tumor og efterfølgende lymfoscintigrafi kombineret med peroperativ anvendelse af en gamma detektor (11). Lymfoscintigrafien er ressourcekrævende og skal udføres dagen før operationen, og er derfor undladt i nogle protokoller (12). Injektion af et farvestof (Patent Blue) i eller nært på tumor umiddelbart før operationsstart benyttes også; enten alene (13) eller i kombination med tracer (14). Farvestoffet giver mulighed for visuelt at følge lymfebanerne til SN ved operationen.

4.5.4 Vigtige begreber ved SN

I diskussionen af metoden benyttes en række begreber, som kort skal defineres:

- *Detektionsrate* angiver, hvor ofte en eller flere SN kan påvises med de anvendte metoder (SN_d).
- *Sensitivitet* angiver, hvor ofte SN er positiv, når der er LN-metastaser:

$$\frac{SN_{pos} \times 100}{LN_{pos}}$$

- *Falsk negative rate* angiver, hvor ofte SN er negativ, mens der er metastase(r) i andre LN i regionen:

$$\frac{(LN_{pos} - SN_{pos}) \times 100}{LN_{pos}}$$

- *Accuracy* eller *Concordance* angiver, hvor ofte SN er positiv eller negativ i forhold til antallet af patienter, hvor SN kunne identificeres:

$$\frac{(SN_{neg} + SN_{pos}) \times 100}{SN_d}$$

4.5.5 SN-projekter ved brystkræft

Med henblik på at klarlægge metodens værdi i forhold til de førnævnte nøglebegreber, har SN-proceduren været afprøvet i en række undersøgelser, hvor udtagningen af SN er fulgt op med aksilrømning (AR). Disse serier har typisk omfattet op til 100 - 150 patienter (12, 14 - 17), og de væsentligste af disse undersøgelser er sammenfattet i en meta-analyse omfattende 11 studier med i alt 912 patienter (18). Den samlede detektionsrate var 84%, accuracy 98% og antallet falsk negativ raten 5%. Detektionsraten var størst, når metoden byggede på radioaktiv tracer eller kombinationen af tracer og farvestof. I et amerikansk multicenterstudie med 443 patienter, hvor SN blev identificeret med tracer og gammaprobe, var der en lidt bedre detektionsrate (93%), men til gengæld også en større andel falsk negative (11%) (19). De 11 kirurger, der foretog SN-biopsi, havde hver udført fra 16 til 51 indgreb. Det største antal falsk negative (29%) havde en kirurg med 51 indgreb. Alle der havde udført mere end 10 indgreb havde mindst en falsk negativ. Forfatterne peger på problemer med overlejring af signalet fra tumor over det svagere signal fra SN, når tumor er lokaliseret i øvre laterale kvadrant af brystet, og de foreslår, at der suppleres med farvestof i disse tilfælde. De noterer også, at der ikke er set falsk negative, når tumor er lokaliseret i de mediale kvadranter. Dette kan hænge sammen med den større afstand imellem tumor og SN, men kan også skyldes, og man ikke har detekteret relevante SN i de parasternale glandler (20).

Metoden er også blevet underkastet evaluering ved flere danske centre, men der foreligger kun endelige resultater fra undersøgelsen i Odense (21). I den undersøgelse blev der udelukkende anvendt farvestof, og man fandt, at falsk negativ raten var relativt høj (9%). Forfatterne konkluderer på den baggrund, at man bør kombinere brugen af farvestof med isotopisk teknik. De øvrige undersøgelser er ikke publiceret i endelig form, men foreløbige opgørelser tyder dog på, at metoden beherskes på samme niveau, som i udlandet (22).

Mens der er en del undersøgelser, der belyser de mere tekniske aspekter, succesrate m.m., foreligger endnu ikke randomiserede undersøgelser med SN metoden. Enkelte multicenterstudier er aktiveret. I USA kører to studier. Det ene studium under American College of Surgeons (23) inkluderer patienter med T₁-T₂ tumorer uden kliniske metastaser, der behandles med brystbevarende kirurgi. Det andet studium foregår i National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) regi (24), og inkluderer både patienter, der opereres med lumpektomi og mastektomi, men ellers er der nogenlunde ensartede inklusions- og eksklusionskriterier. I begge studier randomiseres til 1) konventionel AR og 2) ingen AR, hvis SN er uden metastaser. Studierne løber forventeligt over ca. 4 år med indgang af 1.900 patienter i det første studium og 4.000 patienter i det andet. Begge disse studier har som formål at belyse såvel morbiditet som overlevelse, hvilket medfører, at der vil forløbe en rum tid, før resultaterne kan gøres endeligt op. Man har i England aktiveret et prospektivt randomiseret multicenterstudium (ALMANAC), og lignende studier er under vejs i Italien (25) og Australien (26).

Trods det forhold, at der ikke foreligger data fra kontrollerede randomiserede studier, har man ved flere centre taget den fulde konsekvens af SN metoden, og der er også publiceret et større materiale (27). I dette arbejde fra Tampa, Florida, indgik 466 patienter. De første 120 patienter fik foretaget fuld AR efter SN-biopsi, men hovedparten af patienterne blev kun aksilopereret ved positiv SN eller ved manglende detektion af SN.

Flere forfatterne har været inde på, at der til SN-metoden ved brystkræft er knyttet en indlæringskurve (27, 28). Cox et al. (27) angiver i deres specifikke "guidelines", at hver enkelt kirurg mindst bør have udført 20 procedurer, hvor SN-biopsi er efterfulgt af AR, og der lægges vægt på praktisk orienterede træningskurser.

4.5.6 Pro et contra

SN-metodens anvendelighed bedømmes først og fremmest ud fra detektionsraten og den falsk negative rate. Det væsentligste formål er at mindske antallet af aksilindgreb, og jo større detektionsraten er, jo større er effekten.

Det samme gør sig gældende i forhold til en anden gunstig effekt af metodens anvendelse, en mere korrekt stadieinddeling. Af den gruppe patienter, der kun har mikrometastaser (tumorfokus < 2 mm), fanges en del formentlig ikke ved gængs AR og patologiprocedure. Muligheden for at detektere sådanne mikrometastaser burde øges med SN-biopsi metoden, idet man må forvente, at de patienter, der udelukkende har mikrometastaser i en eller flere LN, netop har dem i SN. En mere målrettet søgning med seriesnit og immunohistokemisk farvning (cytokeratin) eller PCR analyse har da også at ført til, at den type patienter hyppigere identificeres. Således fandt Guiliano (13) i en ikke randomiseret undersøgelse LN-metastaser hos 29,1% af patienter, der blev konventionelt aksilopereret (N = 134), og hos 42,0% i gruppen med SN-biopsi (N = 162, p < 0,03). Forskellen imellem de to grupper beroede på forskel i antallet af patienter med mikrometastaser (4 i den konventionelle gruppe og 26 i SN-gruppen; p < 0,0005).

Imod metoden taler, at der er en risiko for, at en gruppe patienter fejlagtigt klassificeres i en bedre prognostisk gruppe end den, de retteligt burde tilhøre. Det drejer sig om de falsk negative, som risikerer, at der ikke gives den relevante adjuverende behandling med overdødelighed og øget morbiditet i form af lokalt recidiv som konse-

kvens. Dette forhold er nok den væsentligste grund til, at der ikke er opnået konsensus om metoden. Problemet er på det teoretiske plan analyseret af Orr et al. (29), der ved hjælp af en model undersøgte to kohorter på hver 10.000 patienter. Den ene gruppe fik udført konventionel AR, mens den anden kun fik udført AR, hvis SN-biopsi var positiv. Under forudsætning af en tumor på 3 cm, en falsk negative rate 26% og en detektionsrate på 62% kunne de beregne, at SN-kohorten i forhold til de konventionelt AR ville få en reduktion i forventet middellevetid fra 18,7 til 18,2 måneder (1,6%). I den beregning tog de ikke hensyn til, at en stor del af LN-negative patienter får adjuverende behandling. Blev dette inddraget i beregningerne, ville reduktionen i middellevetiden reduceres til 1 måned. En lavere falsk negativ rate vil reducere effekten og ved 10% ville reduktionen i middellevetiden kun udgøre 1 måned (uden hensyntagen til effekt af adjuverende behandling).

Et andet forhold, der taler imod metoden, er ressourceforbruget. Metoden skal naturligvis ikke anvendes ved kendte LN-metastaser. Ultralydsskanning med finnålsbiopsi kan detektere en del af disse patienter. Således kunne man i et hollandsk multicenterstudie (30) præoperativt diagnosticere aksilmetastaser hos 17% af klinisk aksil-negative patienter, og dermed begrænse antallet af SN-procedurer.

Hvis metoden tages rutinemæssigt i brug, er det vigtigt at have mulighed for peroperativ fastlæggelse af SN-status. Konventionel frysemikroskopi kan kun detektere en del af de patienter, der har metastaser (11). Der er en patientgruppe, formentlig op mod halvdelen, hvor metastaserne først opdages ved den efterfølgende nøjere granskning af SN med såvel konventionel mikroskopi som immunhistokemi. Med udgangspunkt i de danske forhold, hvor ca. 50% af patienterne har LN-metastaser, vil det betyde et betragteligt antal reoperationer. Udvikling af nye hurtige metoder til peroperativ anvendelse er dog i gang. Milano-gruppen har rapporteret, at de indenfor 65 minutter kan udføre frysemikroskopi inklusiv cytokeratinfarvning på 30 snit fra hver LN (31). Med denne metode, hvor hele SN blev skåret op peroperativt, fik de næsten samme resultater (6,7% falsk negative) som med ikke peroperativ undersøgelse (4,7% falsk negative) (11).

4.5.7 Status 1. januar 2001

Der er ikke på nuværende tidspunkt international konsensus omkring anvendelsen af SN-biopsi ved brystkræft. I internationale lederartikler (26, 32 - 35) og reviews (36, 37) fra 1999 og 2000 har den gennemgående konklusion været, at status af SN-biopsi som middel til at stadieinddele patienter med brystkræft endnu ikke er fastslået, og anvendelse af metoden bør derfor fortsat ske i videnskabeligt regi. Det var også den konklusion, man drog ved den første internationale kongres om emnet, som blev afholdt i Amsterdam i foråret 1999. På den anden internationale kongres i Santa Monica, Californien, var den gennemgående indstilling, at SN-proceduren tegner lovende, og formentlig snart bliver standardprocedure, men nogen egentlig konsensus blev ikke udformet.

4.5.8 Sentinel node i DBCG regi

4.5.8.1 Åbent studium uden randomisering

- Konventionel operation inkl. AR (niveau I og II)
- SN-procedure, AR kun ved metastasering til SN.

AR i niveau I og II er stadigvæk standardindgrebet i forbindelse med operation for brystkræft, og det skal udføres i de tilfælde, hvor SN ikke kan identificeres.

Patienterne informeres om, at SN-proceduren er en eksperimentel behandling uden sikker dokumenteret effekt. Anmeldes til Videnskabs Etisk Komité.

4.5.8.2 Metode

De tilgængelige metoder omfatter farvemarkør, radioaktiv markør + gammaprobe og lymfoscintigrafi. DBCG stiller ikke krav om anvendelse af en bestemt procedure til detektion, men anbefaler, at man benytter såvel farvemarkør som radioaktiv markør. Det anbefales også, at der udføres frysemikroskopi (med eller uden immunohistokemi) i forbindelse med undersøgelse af SN. Eksempler på metoder er angivet i afsnit 4.5.2.7. Addendum.

4.5.8.3 Inklusionskriterier

1. Palpable tumorer, som er unifokale, klinisk aksil negative, dvs. uden palpable, forstørrede LN, og mindre end 4 cm. Tumor skal være tilstede ved operationen, dvs. der må ikke være foretaget excisionsbiopsi. Det skal tilstræbes, at diagnosen er verificeret ved triple-diagnostik før operationen. Patienter, der skal have udført frysemikroskopi, kan dog medtages, hvis der er bestyrket mistanke om malign diagnose.
2. Patienterne skal kunne tåle operation i aksillen, men der er ingen formelle aldersgrænser.
3. Non-palpable tumorer kan inkluderes, hvis markørerne injiceres ultralydsvejledt.

4.5.8.4 Eksklusionskriterier

1. Multifokale og multicentriske tumorer.
2. LN-metastaser. Der bør udføres ultralydsskanning af aksillen på alle patienter, og foretages finnålsbiopsi, hvis skanningen tyder på metastase. Patienter med ikke palpable, suspekter LN ekskluderes, hvis mistanken om metastase bekræftes ved cytologi.
3. Lokalt avanceret brystkræft.
4. Graviditet.
5. Planlagt primær rekonstruktion med lapplastik.

Andre patientkategorier kan indgå i egentlige forsøgsserier, hvor metoden afprøves samtidig med, at der fortsat udføres regelret AR.

4.5.8.5 Krav til deltagende afdelinger

Der skal som minimum udføres 30 procedurer med SN-biopsi pr. år, hvilket kræver op mod 80 - 100 årlige operationer med de skitserede ind- og eksklusionskriterier. Før den enkelte afdeling kan anvende SN-metoden med dens fulde konsekvens, skal der udføres mindst 30 SN-procedurer efterfulgt af AR. Under denne indlæringsfase skal der mindst findes SN hos 24 (80%), og der må højst være 1 falsk negativ. Hvis dette ikke bliver resultatet, udvides indlæringsserien med 10 patienter ad gangen, indtil de seneste 30 procedurer lever op til kravene. Ved afslutning af indlæringsperioden vil afdelingen modtage besøg af en af DBCG udpeget konsulent, der sammen med afdelingen vil gennemgå afdelingens procedure og materialet. SN-proceduren bør kun udføres af få kirurger på hver afdeling.

Der er udarbejdet et sæt retningslinier for patologiprocedurer i forbindelse med SN-biopsier (se afsnit 3.7 "Sentinel node"). Godkendelse af SN-proceduren på en afdeling forudsætter, at man efterlever disse retningslinier.

4.5.8.6 Registrering

Udover den registrering, der er foretaget hidtil i DBCG, skal kirurgen i forbindelse med SN-procedure udfylde *Specialskema for Sentinel Node*, hvor der registreres:

- detektionsmetode,
- injektionsteknik,
- lokalisation af SN,
- frysemikroskopi på SN,
- aksilindgreb udført i samme seance eller senere.

I forbindelse med den patologisk bedømmelse registreres (*Patologiskema*):

- metode i forbindelse med undersøgelse af SN (frysemikroskopi, konventionel paraffinsnit og paraffinsnit med immunohistokemi),
- SN-status (negativ, mikro-eller makrometastase),
- aksilstatus udover SN (ingen, kun mikrometastaser [antal], makrometastaser [antal]).

DBCG har planlagt at iværksætte en efterundersøgelse mhp. armmorbiditet efter indførelse af SN-metoden. Undersøgelsen vil blive gennemført som ph.D. studie på enkelte større afdelinger, og i undersøgelsen vil indgå objektive mål for bevægelighed op til 2 år efter operation og subjektive angivelser for morbiditet (spørgeskemaundersøgelse).

4.5.8.7 Addendum

Metode med radioaktiv markør uden scintigrafi

Kolloid med en størrelse på omkring 200 nm (f.eks. Albu-Res) mærket med Tc-99m anvendes som tracer i en opløsning sv.t. 10 Mbq pr. ml. Halvanden til 3 timer før operationen injiceres 1,5 ml (15 Mbq) af denne opløsning i depoter af ca. 0,2 ml omkring tumor. Man skal undgå injektion i muskulaturen, og der foretages ikke massage over indstikstedet. Når patienten er lejret til operation benyttes gamma-proben over aksillen, periclaviculært og parasternalt. "Hot spots" markeres med tusch.

Metode med injektion af farvestof

Farvestoffet Patent Blue (Frederiksberg Hospitals Apotek, 150 mg/ml) injiceres ca. 10 minutter før operationen påbegyndes på samme måde som ovenfor beskrevet. Den injicerede mængde justeres efter vægt:

< 55 kg: 0,5 ml

55 - 70 kg: 0,75 ml

> 70 kg: 1,0 ml.

Beskrivelse af metode med lymfoscintigrafi uden farvemarkør

Dagen før operation foretages på nuklearmedicinsk afdeling lymfoscintigrafi med peritumoral injektion af ca. 20 MBq technesium-mærket colloid (Nanocol). Tre til fire timer efter injektion optages scintigram i 2 planer. Operationen næste dag indledes med registrering, med håndholdt probe, af aktiviteten over injektionsstedet og herefter opsøges ved hjælp af den håndholdte gammaprobe de(n) lymfeknude(r) i aksillen, der indeholder radioaktivitet.

Referencer:

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.

3. Burak WE Jr, Goodman PS, Young DC, Farrar WB. Seroma formation following aksillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997; 64: 27-31.
4. Holmes EC, Moseley HS, Morton DL, Clark W, Robinson D, Urist MM. A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg* 1977; 186: 481-490.
5. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983; 51: 2152-2156.
6. Bowsher WG, Taylor BA, Hughes LE. Morbidity, mortality and local recurrence following regional node dissection for melanoma. *Br J Surg* 1986; 73: 906-908.
7. Husted H, Lauridsen MC, Tjørnsleff K, Erichsen C. [Late symptoms among patients surgically treated for breast cancer. A questionnaire in the county of Southern Jutland.] *Ugeskr Læg* 1995; 157: 6868-6872.
8. Aitken RJ, Gaze MN, Rodger A, Chetty U, Forrest AP. Arm morbidity within a trial of mastectomy and either nodal sample with selective radiotherapy or aksillary clearance. *Br J Surg* 1989; 76: 568-571.
9. Hoe AL, Iven D, Royle GT, Taylor I. Incidence of arm swelling following aksillary clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 261-262.
10. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 580-584.
11. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid aksillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
12. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9; discussion 340.
13. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved aksillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-399; discussion 399-40.
14. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-1822.
15. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 366-368.
16. Nieweg OE, Kapteijn BA, Peterse JL, Rutgers EJ, van Dongen JA, Kroon BB. [Identification of the sentinel node in patients with breast carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 2235-2239.
17. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-2350.
18. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84: 138-142.
19. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
20. Statman R, Giuliano AE. The role of the sentinel lymph node in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1996; 30: 209-221.
21. Ilum L, Bak M, Olsen KE, Kryh D, Berg V, Axelsson CK. Sentinel node localization in breast cancer patients using intradermal dye injection. *Acta Oncol* 2000; 39: 423-428.
22. Lauridsen MC, Garne JP, Hessov I, Sorensen FB, Melsen F, Lernevall A, Christiansen P. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer--the Aarhus experience. *Acta Oncol* 2000; 39: 421-422.
23. Sato K, Hirade H, Tamaki K, Ishikawa H, Mochizuki H, Uematsu M, Kusano S. [Clinical significance of sentinel lymph node in surgery of breast cancer--possibility for selective aksillary lymph node excision]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1998; 99: 201.
24. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 991-993.
25. Krag D, Moffat F. Nuclear medicine and the surgeon. *Lancet* 1999; 354: 1019-1022.
26. Ung OA, Wetzig NR. Sentinel node biopsy: evaluating a new technique [ed.]. *Med J Aust* 1999; 171: 452-453.
27. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-651.
28. Buchels HK, Wagner T, Vogt H. [Breast carcinoma staging with sentinel lymphadenectomy]. *Chirurg* 1997; 68: 1258-1261.

29. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg* 1999; 134: 764-767.
30. Dixon M. Sentinel node biopsy in breast cancer. A promising technique, but it should not be introduced without proper trials [ed.] [see comments]. *BMJ* 1998; 317: 295-296.
31. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Paganelli G, Bedoni M, Orvieto E. Intraoperative examination of aksillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999; 85: 2433-2438.
32. Krag D. Current status of sentinel lymph node surgery for breast cancer [ed.; comment]. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 :302-303.
33. Veronesi U. The sentinel node and breast cancer [ed.]. *Br J Surg* 1999; 86: 1-2.
34. von SK. Sentinel node biopsy in breast cancer [ed.]. *Acta Oncol* 1999; 38 Suppl 13: 33-6:33-36.
35. Haigh PI, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in node negative breast cancer [In Process Citation]. *Cancer Treat Res* 2000; 103: 25-37.
36. Nieweg OE, Jansen L, Valdes OR, Rutgers EJ, Peterse JL, Hoefnagel KA, Kroon BB. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer [review]. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: S11-16.
37. Moffat FL Jr, Ashikaga T, Krag DN. Sentinel node biopsy for breast cancer: showtime or dress rehearsal? *In Vivo* 2000; 14: 255-264.

4.6 Lokoregionalt fremskreden brystkræft

I 10-15% af alle tilfælde (1) er brystkræften så fremskreden, at det skal vurderes, om patienten er teknisk operabel, eller om behandling skal indledes i onkologisk regi.

Der findes ingen entydig grænse mellem operabel og inoperabel. Hver patient skal vurderes individuelt. Følgende fordeling er således kun vejledende:

4.6.1 Teknisk operabel

1. Begrænset* indvækst af tumoren i huden.
2. Begrænset ødem af overliggende hud.
3. Begrænset ulceration af overliggende hud.
4. Satellit hudmetastase begrænset til området omkring tumoren.
5. Begrænset fiksation til bundfascie eller muskel.
6. Lymfeknudemetastaser med begrænset fiksation til muskel eller hud.
7. Tumorer større end 50 mm er normalt inkluderet i begrebet "lokalt avanceret". De er som regel operable.

*Begrænset betyder, at forandringerne i huden nemt kan inddrages i mastektomi-incisionen.

4.6.2 Teknisk inoperabel

1. Diffus indvækst i huden.
2. Diffus mammaødem.
3. Diffus ulceration.
4. Diffus satellit hudmetastase.
5. Bred fiksation til bundfascie, muskel eller thoraxvæggen.
6. Bred fiksation af lymfeknudemetastaser til hud, muskel eller thoraxvæggen.
7. Armødem (som afspejler massiv lymfeknudemetastasering).
8. Metastasering til infra- eller supraklavikulære lymfeknuder. Det er sjældent, at der er spredning til disse lymfeknuder, uden at der er massiv metastasering til aksillen, og tilfældet er af denne grund oftest inoperabelt. Der kan dog være tilfælde, trods lymfeknudemetastasering forbi niveau II, hvor aksillen betragtes som operabel, og den sædvanlige procedure kan gennemføres. Der forekommer også tilfælde, hvor aksillen betragtes som inoperabel, men knuden i brystet er operabel ved simpel mastektomi ("debulking").

9. Inflammatorisk brystkræft.

4.6.2.1 Inflammatorisk brystkræft

Incidensen: ca. 1 - 6% af brystkræft. (1, 2)

Klinisk billede

Kort anamnese – under 3 måneder (forsømte, langsomt voksende, dybtliggende tumores kan efterhånden forårsage deklivt mammaødem, men denne tilstand er ikke inflammatorisk brystkræft).

Diffus rødme, varme, ømhed og hudødem (peau d'orange). Brystet er så indureret, at det ofte ikke er muligt at afgrænse en tumor.

Billeddiagnostiske tegn

Det er ikke usædvanligt, at tumoren ikke er synlig hverken på mammografien eller ved ultralydskanning. Mammografien kan vise, som de eneste tegn, store områder med calcifikation og parenkymforstyrrelse samt hudfortykkelse. Ultralyd kan vise hudfortykkelse, dilaterede vener og lymfatiske kar og parenkymforstyrrelse som de eneste fund.

Biopsiprocedurer

Før i tiden betragtedes det som et krav, at diagnosen var baseret på en fuldtykkelse hudbiopsi med påvisning af invasion af kræftceller i de dermale lymfatiske kar. I dag accepterer man også diagnosen baseret på det kliniske billede sammen med en positiv grovnålsbiopsi eller aspirationscytologi.

Histologi

De fleste er lavt differentierede ductogene karcinomer og er normalt østrogen- og progesteron-receptor negative.

4.6.3 Behandling

4.6.3.1 Teknisk operabel

Disse patienter opereres ifølge DBCG's sædvanlige retningslinjer med efterfølgende onkologisk behandling i henhold til protokollerne.

4.6.3.2 Teknisk inoperabel

Behandlingsstrategien baseres altid på tværfaglige konferencer. Patienten henvises til præoperativ kemoterapi (og/eller hormonterapi) også kendt som induktions- eller neoadjuvantterapi (1 - 8).

Formålet er, at tumoren og evt. lymfeknudemetastaser skrumper i sådan en grad, at det efter behandling er teknisk muligt at operere patienten. Konceptet hedder "downstaging". Responsen til behandling monitoreres med mammografi og/eller ultralyd.

Normalt er tumoren operabel efter 3 - 4 serier kemoterapi. Ca. 70% af tilfældene kan "downstages" på denne måde (5, 6, 8). Ved manglende respons på induktionsterapi suppleres der med strålebehandling med efterfølgende vurdering mhp. operabilitet. Efter operation fortsættes patientens kemoterapi, og der afsluttes med strålebehandling.

I de fleste tilfælde efter induktionsterapi, er den foretrukne operation mastektomi og aksilrømning, men det er ikke kontraindiceret at tilbyde en brystbevarende procedure. I visse tilfælde vil man vælge simpel mastektomi, f.eks. hvor induktionsterapien har virket effektivt i brystet, men aksillen stadig vurderes som inoperabel.

Generelt vil man tilstræbe at fjerne så meget tumorvæv som muligt for at begrænse stråledoseringen.

Det bør bemærkes, at hudforandringerne ved inflammatorisk brystkræft ikke altid forsvinder efter induktionsterapi. Dette er ikke kontraindikation til mastektomi.

4.6.4 Prognose

Efter ovenstående behandling er 5 års overlevelse for inflammatorisk karcinom ca. 50% med en spændvidde fra 10% til 75% (1 - 4). Overlevelsen for de andre former for lokoregionalt avanceret mammacarcinom spænder fra 20% til 55% (5 - 8).

Referencer:

1. Donegan WL. Staging and primary treatment. I: Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the Breast. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1988: 389-402.
2. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: A review. J Clin Oncol 1992; 10: 1014-24.
3. Koh EH, Buzdar AU, Ames FC, Singletary SE, McNeese MD, Frye D et al. Inflammatory carcinoma of the breast: results of a combined-modality approach. Cancer Chemother Pharmacol 1990; 27: 94-100.
4. DeBoer RH, Saini A, Johnston SRD, O'Brien MER, Ellis PA, Verrill MW et al. Continuous infusion combination chemotherapy in inflammatory breast cancer: a phase 11 study. The Breast 2000; 9: 149-55.
5. Hobar PC, Jones RC, Schouten J, Leitch AM, Hendler F. Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. Arch Surg 1988; 123: 951-5.
6. Cocconi G, Di Blasio B, Bisagni G, Alberti G, Botti E, Anghinoni E. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. Am J Clin Oncol 1990; 13: 226-32.
7. Valagussa P, Zambetti M, Bignami PD. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatment. Clin Exp Metastasis 1983; 1: 191-6.
8. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D et al. Management of stage 111 primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. Cancer 1988; 62: 2507-16.

5 Postoperativ strålebehandling af patienter med cancer mammae

5.1 Indledning

Der skelnes mellem nedenstående behandlingstyper afhængig af det kliniske targetvolumen (CTV):

Mastektomerede patienter

- Type A. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige parasternale-, supra-/infraclaviculære- og aksillære lymfeknuder.
- Type B. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige parasternale- og supra-/infraclaviculære lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).
- Type C. Regio mammae inklusiv cicatricen.

Lumpektomerede patienter

- Type D. Residuale mammae, samsidige parasternale, supra-/infraclaviculære og aksillære lymfeknuder.
- Type E. Residuale mammae, samsidige parasternale og supra-/infraclaviculære lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).
- Type F. Residuale mammae.

Beskrivelsen af de enkelte behandlingstyper vil indeholde en nøjere definition af det CTV specielt med angivelse af den ventrale-dorsale begrænsning, *dybden*, som har betydning for dosisplanlægningen. Ved beskrivelsen af felterne skelnes mellem *det åbne felt*, som betegner det felt, der defineres af acceleratorens collimator, og *det modificerede felt*, som betegner det med afdækninger modificerede åbne felt. Feltgrænsernes og afdækningernes placering er beskrevet i forhold til *ydre og indre referenc punkter*, som kan fastlægges ved simuleringen.

5.1.1 Lejring og fiksat ion

Patienten skal lejr es på ryggen med begge overarme 90° – 110° abduceret. Overkroppen skal være eleveret, således at corpus sterni er vandret, dog tillades en højdevariation på 2 cm. Hovedet skal være drejet 0°- 15° mod den raske side.

Det skal tilstræbes, at lejringen er reproducerbar ved anvendelse af fiksat ionsudstyr og markeringer på patienten.

Opmærksomheden henledes på, at retningslinierne kun gælder under forudsætning af, at lejringen sker som anført. Afvigelse fra standardlejringen kan have følger for feltplaceringen.

5.2 Type A. Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige parasternale, supra-/infraclaviculære og aksillære lymfeknuder.

5.2.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen (CTV) omfatter regio mammae og området omkring cicatricen, samsidige lymfeknuder i aksil- og supra-/infraclaviculærregionen og parasternale lymfeknuder kaudalt til og med 4. intercostalrum.

CTV's udstrækning i dybden kan sædvanligvis fastlægges ud fra:

- Vejledende dybde af aksillært CTV:
Fra ½ cm under hudoverfladen til en dybde sv.t. ½ x AP-målet, hvor AP-målet bestemmes som den lodrette afstand ved caput humeris mest kaudale punkt.
- Vejledende dybde af supra-/infraclaviculært CTV:
Fra ½ cm til 4 cm under hudoverfladen,
- Vejledende dybde af parasternalt CTV:
Fra ½ cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling som den største afstand til pleura + ½ cm, målt i intercostalrummene 2, 3 og 4 i en afstand af 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side. I området omkring cicatricen er huden inkluderet i CTV i en afstand af 3 cm kaudalt for og 3 cm kranialt for cicatricen i hele dens længde.
- Vejledende dybde af regio mammae og cicatrice CTV:
Fra ½ cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling, som den største afstand til pleura - 1 cm (sv.t. tykkelsen af costae), målt i intercostalrummene 2, 3 og 4 i en afstand af 6 cm lateralt for midtlinien på den syge side. I området omkring cicatricen er huden inkluderet i CTV i en afstand af 3 cm kaudalt for og 3 cm kranialt for cicatricen i hele dens længde.

5.2.2 Behandlingsteknik

Af behandlingstekniske årsager gives behandling på tre sammenstødende felter, nemlig:

1. Aksil- og supra-/infraclaviculærfelt, som skal dække lymfeknuder i aksil og supra-/infraclaviculær region, samt den laterale del af thoraxvæggen (fotonfelt).
2. Parasternalfelt, som skal dække parasternale lymfeknuder i intercostalrummene 1- 4 (elektronfelt).
3. Cicatricefelt, som skal dække mediale thoraxvæg og området omkring cicatricen (elektronfelt).

Udover de ovenfor nævnte lymfeknuder, dækker felterne også regio mammae.

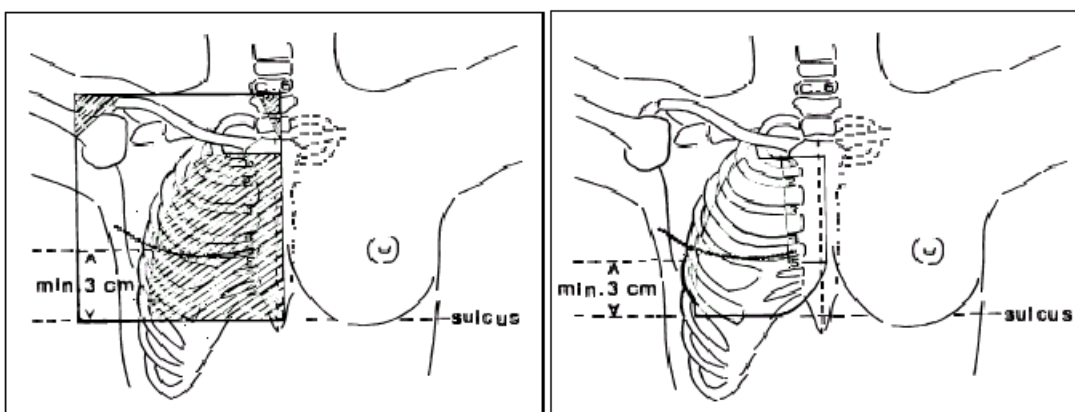


Fig. 5.1

Fig. 5.2

5.2.2.1 Aksil-og supra-/infraclavikulærfelt

Feltarrangement

Højenergetisk fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan og vinklet 10° - 15° fra lodret, for at optimere feltsammenstykningsen.

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.1*):

Kraniale grænse:	Skal gå gennem underkanten af 6. halshvirvel (fossa supraclavicularis skal være indeholdt i feltet).
Mediale grænse:	Skal være 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum (gælder for den del af feltgrænsen, der er mellem larynxafdækningen og afdækningen for pulmones).
Laterale grænse:	Skal være 1 cm lateralt for collum chirurgicum (overgangen mellem caput - og corpus humeri). Den mest laterale del af cicatricen skal være inkluderet i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm.
Kaudale grænse:	Skal gå gennem det punkt på huden, der svarer til det mest kaudale punkt på modsidige sulcus inframialis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen (gælder i området udenfor lungeafdækningen).

Afdækninger

Det åbne felt modificeres med følgende afdækninger:

Larynx:	Sædvanligvis en afdækning langs mediale rand af musculus sternocleidomastoideus.
Collum humeri:	En afdækning gennem det mest kaudale punkt af collum chirurgicum og tangerende den laterale ende af acromion.
Pulmones:	En afdækning med en kranial grænse, der rører underkanten af clavícula ved dens tilhæftning på sternum, og med en lateral grænse ½ - 1 cm medalt for indersiden af den benede thoraxvæg.

Supplerende posteriort felt (*fig. 5.3*)

Såfremt kravene til homogeniteten af dosis i CTV, på grund af patientens AP-mål og valget af fotonenergi, ikke kan overholde de betingelser, der er anført i afsnit 5.9 "Dosisplanlægning", skal der suppleres med et posteriort fotonfelt med lodret centralakse og roteret, så den ene feltkant har samme retning som thoraxvæggen.

Feltet opstilles med følgende feltgrænser:

Kraniale grænse:	Skal tangere clavículas underkant.
Mediale grænse:	Skal på den centrale del tangere indersiden af den benede thoraxvæg (det skal sikres, at feltgrænsen er udenfor det anteriore cicatricfelt).
Laterale grænse:	Bestemmes af feltstørrelsen, som i medial-lateral retning skal være 5 cm.
Kaudale grænse:	Bestemmes af feltstørrelsen, som i kranial-kaudal retning skal være 8 cm.

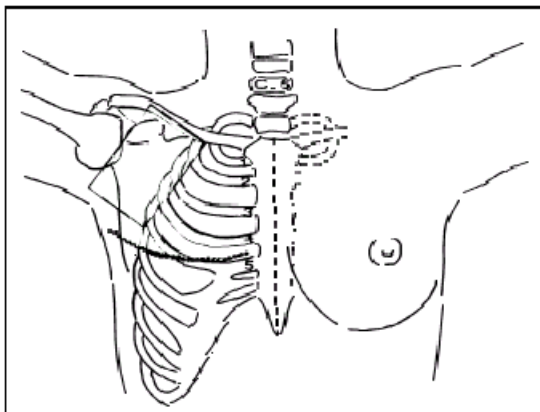


Fig. 5.3

5.2.2.2 Parasternalfelt

Feltarrangement

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (*fig. 5.2*):

- | | |
|------------------|---|
| Kraniale grænse: | Skal være sammenfaldende på huden med lungeafdækningens kraniale grænse. |
| Mediale grænse: | Skal være 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum (cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på 1 cm). |
| Laterale grænse: | Bestemmes af feltbredden, der kranialt skal være 6 cm og kaudalt 5 cm. |
| Kaudale grænse: | Skal gå gennem midten af costa 5 ved dents tilhæftning på sternum. |

5.2.2.3 Cicatricefelt

Feltarrangement

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (*fig. 5.2*):

- | | |
|------------------|--|
| Kraniale grænse: | Skal være sammenfaldende på huden med lungeafdækningens kraniale grænse. |
| Mediale grænse: | Skal være sammenfaldende på huden med parasternalfeltets laterale grænse. |
| Laterale grænse: | Skal være sammenfaldende på huden med lungeafdækningens laterale grænse. |
| Kaudale grænse: | Skal gå gennem det punkt på huden, der svarer til det mest kaudale punkt på modsidige sulcus inframalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen. |

5.3 Type B. Behandling af regio mammae, samsidige parasternale og supra-/infraclaviculære lymfeknuder (eksklusiv de mest laterale aksillære lymfeknuder).

5.3.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen (CTV) omfatter regio mammae, herunder området omkring cicatricen, samsidige lymfeknuder i supra-/infraclaviculærregionen, de mest mediale aksillære lymfeknuder og de parasternale lymfeknuder kaudalt til og med 4. intercostalrum.

CTV's udstrækning i dybden kan sædvanligvis fastlægges ud fra:

- Vejledende dybde af supra-/infraclaviculært CTV:
Fra ½ cm til 4 cm under hudoverfladen,
- Vejledende dybde af parasternalt CTV:
Fra ½ cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling som den største afstand til pleura + ½ cm, målt i intercostalrummene 2, 3 og 4 i en afstand af 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side. I området omkring cicatricen er huden inkluderet i CTV i en afstand af 3 cm kaudalt for og 3 cm kranielt for cicatricen i hele dens længde.
- Vejledende dybde af regio mammae og cicatrice CTV:
Fra ½ cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling, som den største afstand til pleura - 1 cm (sv.t. tykkelsen af costae), målt i intercostalrummene 2, 3 og 4 i en afstand af 6 cm lateralt for midtlinien på den syge side. I området omkring cicatricen er huden inkluderet i CTV i en afstand af 3 cm kaudalt for og 3 cm kranielt for cicatricen i hele dens længde.
- Vejledende dybde af CTV på den laterale thoraxvæg:
Fra ½ cm under hudoverfladen til ydersiden af den benede thoraxvæg, dorsalt til midtaksillærplanet, undtagen i området omkring cicatricen, hvor huden er inkluderet i CTV i en afstand af 3 cm kaudalt for og 3 cm kranialt for cicatricen i hele cicatricens længde. CTV ændres ikke selvom cicatricen går dorsalt for midtaksillærplanet.

5.3.2 Behandlingsteknik

Behandlingen gives på fire sammenstødende felter:

1. Supra-/infraclaviculærfelt, som skal dække lymfeknuder i supra-/infraclaviculær region (fotonfelt).
2. Lateralt thorax felt, som skal dække den laterale thoraxvæg (fotonfelt).
3. Parasternalfelt, som skal dække de parasternale lymfeknuder i intercostalrummene 1 - 4 (elektronfelt).
4. Cicatricefelt, som skal dække mediale thoraxvæg og området omkring cicatricen (elektronfelt).

Udover de ovenfor nævnte lymfeknuder, dækker felterne også regio mammae.

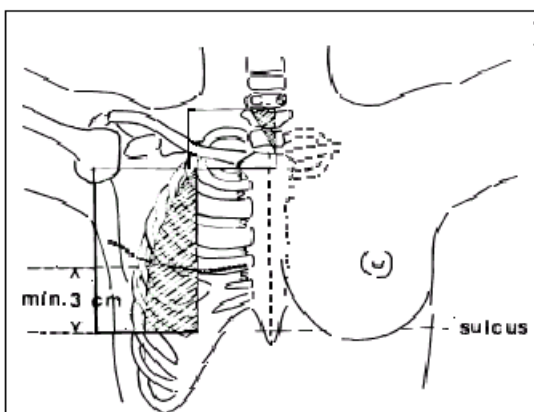


Fig. 5.4

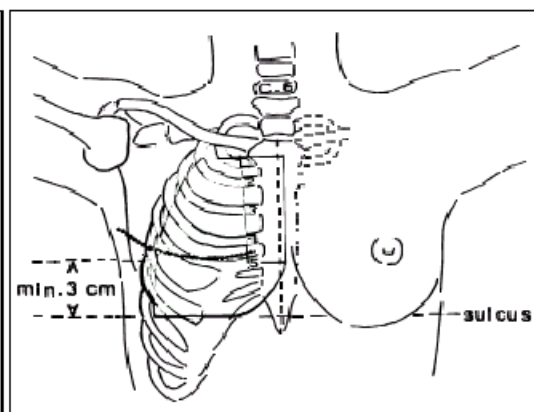


Fig. 5.5

5.3.2.1 Supra-/infraclaviculærfelt

Feltarrangement

Højenergetisk fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan, vinklet 10° - 15° fra lodret.

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.4*):

Kraniale grænse:	Skal gå gennem underkanten af 6. halshvirvel. (OBS: Fossa supraclavicularis skal være inkluderet i feltet).
Mediale grænse:	Skal være 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum.
Laterale grænse:	Skal støde til den kaudale grænse ved indersiden af den benede thoraxvæg.
Kaudale grænse:	Skal røre underkanten af clavicula ved dens tilhæftning på sternum.

Afdækninger

Det åbne felt modificeres med følgende afdækninger:

Larynx:	Sædvanligvis en afdækning langs mediale rand af musculus sternocleidomastoideus.
---------	--

5.3.2.2 Lateralt thoraxfelt

Feltarrangement

Fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan og med samme vinkel som supra-/infraclavikulærfeltet, for at optimere feltsammenstyknings.

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.4*):

Kraniale grænse:	Skal på huden netop røre supra-/infraclavikulærfeltets kaudale grænse.
Mediale grænse:	Skal støde til kraniale grænse $\frac{1}{2}$ - 1 cm indenfor den benede thoraxvæg.
Laterale grænse:	Skal netop være i fri luft.
Kaudale grænse:	Skal gå gennem det punkt på huden, der svarer til det mest kaudale punkt på modsidige sulcus inframalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen.

Afdækning

Det åbne felt modificeres med følgende afdækninger:

Pumones:	En afdækning med en grænse $\frac{1}{2}$ - 1 cm medialt for indersiden af den laterale benede thoraxvæg.
----------	--

5.3.2.3 Parasternalfelt

Feltarrangement

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (*fig. 5.5*):

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med supra-/infraclavikulærfeltets kaudale grænse.
Mediale grænse:	Skal være 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum (cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm).
Laterale grænse:	Bestemmes af feltbredden, som kranialt skal være 6 cm og kaudalt 5 cm.
Kaudale grænse:	Skal gå gennem midten af costa 5 ved dets tilhæftning på sternum.

5.3.2.4 Cicatricefelt

Feltarrangement

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (fig. 5.5):

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med supra-/infraclaviculærfeltets kaudale grænse.
Mediale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med parasternalfeltets laterale grænse.
Laterale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med grænsen for lungeafdækningen for det laterale thoraxfelt.
Kaudale grænse:	Skal gå gennem det punkt på huden, der svarer til det mest kaudale punkt på modsidige sulcus inframialis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen.

5.4 Type C. Behandling af regio mammaria inklusiv cicatricen.

5.4.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen (CTV) omfatter regio mammaria og den samsidige laterale del af thoraxvæggen, herunder området omkring cicatricen.

CTV's udstrækning i dybden kan sædvanligvis fastlægges ud fra:

- Vejledende dybde af CTV på den laterale thoraxvæg:
Fra 1/2 cm under hudoverfladen til ydersiden af den benede thoraxvæg dorsalt til midtaksillærplanet, undtagen i området omkring cicatricen, hvor huden er inkluderet i CTV i en afstand af 3 cm kaudalt for og 3 cm kranialt for cicatricen i hele dens længde. CTV ændres ikke, selv om cicatricen går dorsalt for midtaksillær-linien.
- Vejledende dybde af cicatrice CTV:
Fra 1/2 cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling, som den største afstanden til pleura - 1 cm (sv.t. tykkelsen af costae) målt i intercostalrummene 2, 3 og 4 i en afstand af 6 cm lateralt for midtlinien på den syge side. I området omkring cicatricen er huden inkluderet i CTV i en afstand af 3 cm kaudalt for og 3 cm kranialt for cicatricen i hele dens længde.

5.4.2 Behandlingsteknik

Behandlingen gives på to sammenstødende felter:

1. Lateralt thoraxfelt, som skal dække den laterale thoraxvæg (fotonfelt).
2. Cicatricefelt, som skal dække samsidige mediale thoraxvæg og området omkring cicatricen (elektronfelt).

Udover de ovenfor nævnte lymfeknuder, dækker felterne også regio mammariae.

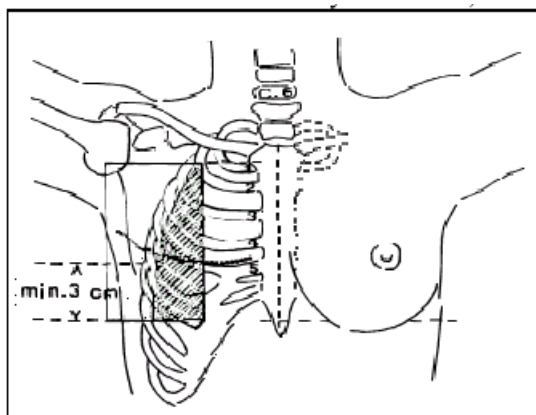


Fig. 5.6

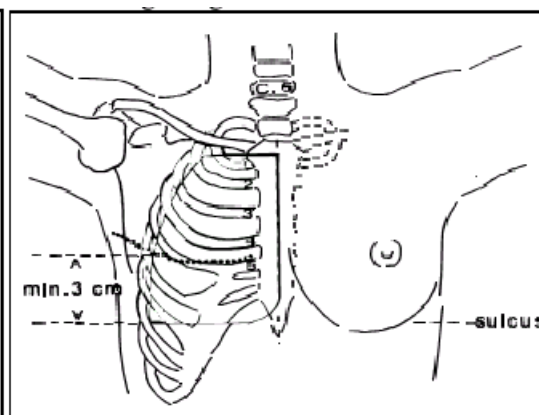


Fig. 5.7

5.4.2.1 Lateralt thoraxfelt

Feltarrangement

Fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan og vinklet 10° - 15° for at opnå optimal sammenstyknings med cicatricefeltet.

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.6*):

- | | |
|------------------|--|
| Kraniale grænse: | Skal på huden netop røre cicatricefeltets kraniale grænse. |
| Mediale grænse: | Skal støde til kraniale grænse $\frac{1}{2}$ - 1 cm indenfor den benede thoraxvæg. |
| Laterale grænse: | Skal netop være i fri luft. |
| Kaudale grænse: | Skal gå gennem det punkt på huden, der svarer til det mest kaudale punkt på modsidige sulcus inframalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen. |

Afdækning

Det åbne felt modificeres med følgende afdækning:

- | | |
|-----------|---|
| Pulmones: | En afdækning med en grænse $\frac{1}{2}$ - 1 cm medalt for indersiden af den laterale benede thoraxvæg. |
|-----------|---|

5.4.2.2 Cicatricefelt

Feltarrangement

Et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (*fig. 5.7*):

- | | |
|------------------|--|
| Kraniale grænse: | Skal røre underkanten af clavicula ved dens tilhæftning på sternum. |
| Mediale grænse: | Skal svare til midtlinien på sternum (cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand fra cicatricens ende til feltgrænsen på 1 cm). |
| Laterale grænse: | Skal være sammenfaldende på huden med grænsen for det laterale felts lungeafdækning. |
| Kaudale grænse: | Skal gå gennem det punkt på huden, der svarer til det mest kaudale punkt på modsidige sulcus inframalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen. |

5.5 Type D. Behandling af residuale mamma, samsidige supra-/infraclavikulære, parasternale og aksillære lymfeknuder.

5.5.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen (CTV) omfatter residuale mamma, samsidige aksillære, supra-/infraclavikulære og parasternale lymfeknuder kaudalt til og med 4. intercostalrum.

CTV's udstrækning i dybden kan sædvanligvis fastlægges ud fra:

- Vejledende dybde af aksillært CTV:
Fra ½ cm under hudoverfladen til en dybde sv.t. ½ x AP-målet, hvor AP-målet bestemmes som den lodrette afstand ved caput humeris mest kaudale punkt.
- Vejledende dybde af supra-/infraclaviculært CTV:
Fra ½ cm til 4 cm under hudoverfladen.
- Vejledende dybde af parasternalt CTV:
Fra ½ cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling som den største afstand til pleura + ½ cm, målt i intercostalrummene 2, 3 og 4 i en afstand af 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side.
- Residuale mamma CTV:
Fra ½ cm under huden til ydersiden af den benede thoraxvæg.

5.5.2 Behandlingsteknik 1

Behandlingen gives på tre sammenstødende felter:

1. Aksil-og supra-/infraclavikulærfelt, som skal dække lymfeknuder i aksil og supra-/infraclavikulærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter, som skal dække residuale mamma, samsidige thoraxvæg og parasternale lymfeknuder (to fotonfelter).

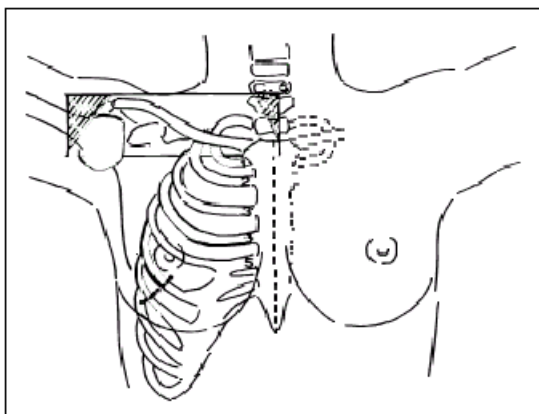


Fig. 5.8

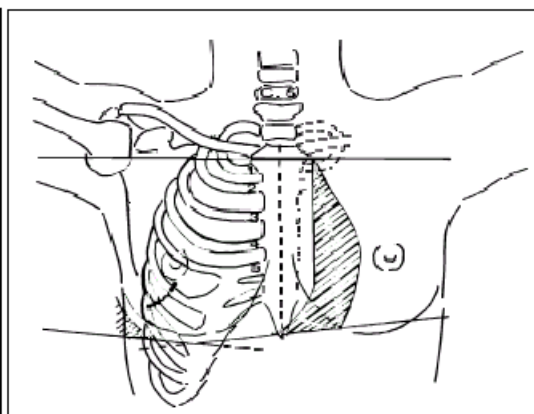


Fig. 5.9

5.5.2.1 Aksil-og supra-/infraclavikulærfelt

Feltarrangement

Højenergetisk fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan, vinklet 10° - 15° fra lodret, således at medulla netop er ude af feltet.

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.8*):

- Kraniale grænse: Skal gå gennem underkanten af 6. halshvirvel (fossa supraclavicularis skal være inkluderet i feltet).
- Mediale grænse: Skal være 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Laterale grænse: Skal være 1 cm lateralt for collum chirurgicum.
Kaudale grænse: Skal røre claviculas underkant ved dens tilhæftning på sternum.

Afdækninger

Det åbne felt modificeres med følgende afdækning:

Larynx: Sædvanligvis en afdækning langs mediale rand af musculus sternocleidomastoideus.
Collum humeri: En afdækning gennem det mest kaudale punkt af collum chirurgicum og tangerende clavicula ved dens tilhæftning på acromion.

Supplerende posteriort felt

Såfremt kravene til homogeniteten af dosis i CTV, på grund af patientens AP-mål og valget af fotonenergi, ikke kan overholde de betingelser, der er anført i afsnit 5.9 "Dosisplanlægning", suppleres med et posteriort fotonfelt med lodret centralakse og roteret så den ene feltkant har samme retning som thoraxvæggen.

Feltet opstilles med følgende feltgrænser:

Kraniale grænse: Skal røre claviculas underkant.
Mediale grænse: Skal på den centrale del tangere indersiden af den benede thoraxvæg.
Laterale grænse: Bestemmes af feltstørrelsen, som i medial-lateral retning skal være 5 cm.
Kaudale grænse: Bestemmes af feltstørrelsen, som i kranial-kaudal retning skal være 8 cm (feltstørrelsen kan dog være mindre afhængig af afdækningen)

Afdækning

Den kaudale del af feltet afdækkes med en afdækning, hvis grænse netop svarer til de tangentielle felters kraniale grænse på huden.

5.5.2.2 Tangentielle felter

Feltarrangement

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (*fig. 5.9*).

Ventrale-mediale felt:

Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra- /infraclaviculærfeltets kaudale grænse.
Mediale grænse: Skal gå så feltet kranialt netop inkluderer den mediale linie 3 cm lateralt på den raske side af sternums midtlinie.
Ventrale grænse: Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade.
Kaudale grænse: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (hele cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm).

Dorsale-laterale felt:

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraclaviculærfeltets kaudale grænse.
- Dorsale grænse: Skal gå så feltet netop inkluderer midtaksillærlinien og den ovenfor nævnte mediale linie (hele brystet og cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm)
- Ventrale grænse: Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade.
- Kaudale grænse: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (det skal sikres, at hele cicatricen er indeholdt i feltet og med en afstand til feltgrænsen på 1 cm).

Vinkling

Felterne vinkles således, at midtaksillærlinien ligger i stråleretning med eller er beliggende mere centralt i feltet end den mediale linie.

(TIPS: Hvis midtaksillærlinien og den mediale linie markeres med en kobbertråd kan vinklen bestemmes ved gennemlysning).

Afdækning

De åbne felter modificeres med følgende afdækning:

Pulmones: Kranialt for midten af costa 5 ved dens tilhæftning på sternum skal afdækningen have en grænse, der respekterer den mediale linie.

Kaudalt for midten af costa 5 skal afdækningen følge konturen af corpus mammae i en afstand på minimum 1 cm, under hensyntagen til respirationsbevægelsen.

(TIPS: Kaudalt for costa 5 kan corpus mammae markeres med en kobbertråd i en afstand til corpus, som skal vurderes i forhold til felternes vinkling).

5.5.3 Behandlingsteknik 2

Behandlingen gives på fire sammenstødende felter:

1. Aksil-og supra-/infraclaviculærfelt, som skal dække lymfeknuder i aksil og supra-/infraclaviculærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter, som skal dække residuale mamma og samsidige thoraxvæg (to fotonfelter).
3. Parasternalt felt, som skal dække de parasternale lymfeknuder (elektronfelt).

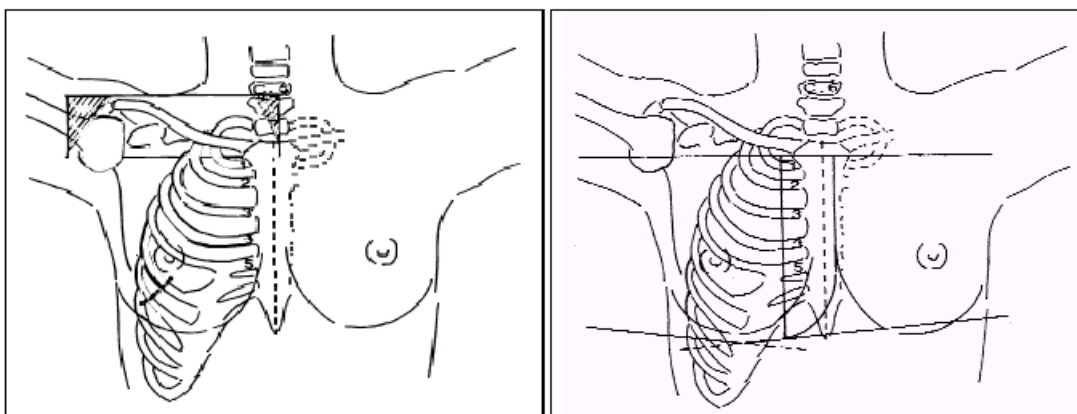


Fig. 5.10

Fig. 5.11

5.5.3.1 Aksil-og supra-/infraclavikulærfelt

Feltarrangement

Højenergetisk fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan, vinklet 10° - 15° fra lodret, således at medulla netop er ude af feltet.

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.10*):

- | | |
|------------------|---|
| Kraniale grænse: | Skal gå gennem underkanten af 6. halshvirvel (fossa supraclavicularis skal være inkluderet i feltet). |
| Mediale grænse: | Skal være 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum. |
| Laterale grænse: | Skal være 1 cm lateralt for collum chirurgicum. |
| Kaudale grænse: | Skal røre clavículas underkant ved dens tilhæftning på sternum. |

Afdækninger

Det åbne felt modificeres med følgende afdækning:

- | | |
|----------------|--|
| Larynx: | Sædvanligvis en afdækning langs mediale rand af musculus sternocleidomastoideus. |
| Collum humeri: | En afdækning gennem det mest kaudale punkt af collum chirurgicum og tangerende clavicula ved dens tilhæftning på acromion. |

Supplerende posteriort felt

Såfremt kravene til homogeniteten af dosis i CTV, på grund af patientens AP-mål og valget af fotonenergi, ikke kan overholde de betingelser, der er anført i afsnit 5.9 "Dosisplanlægning", suppleres med et posteriort fotonfelt med lodret centralakse og roteret så den ene feltkant har samme retning som thoraxvæggen.

Feltet opstilles med følgende feltgrænser:

- | | |
|------------------|--|
| Kraniale grænse: | Skal røre clavículas underkant. |
| Mediale grænse: | Skal på den centrale del tangere indersiden af den benede thoraxvæg. |
| Laterale grænse: | Bestemmes af feltstørrelsen, som i medial-lateral retning skal være 5 cm. |
| Kaudale grænse: | Bestemmes af feltstørrelsen, som i kranial-kaudal retning skal være 8 cm (feltstørrelsen kan dog være mindre afhængig af afdækningen). |

Afdækning

Den kaudale del af feltet afdækkes med en afdækning, hvis grænse netop svarer til de tangentielle felters og det parasternale felts kraniale grænse på huden.

5.5.3.2 Tangentielle felter

Feltarrangement

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (*fig. 5.11*).

Ventrale-mediale felt:

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraclavicularfeltets kaudale grænse.
- Mediale grænse: Skal på huden være 3 - 4 cm lateralt på den syge side af sternums midtlinie.
- Ventrale grænse: Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade.
- Kaudale grænse: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (hele cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm).

Dorsale-laterale felt:

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraclavicularfeltets kaudale grænse.
- Dorsale grænse: Skal gå, så feltet inkluderer midtaksillærlinien og den ovenfor nævnte mediale linie 3 - 4 cm på den syge side af midtlinien på sternum (for at sikre, at dorsale del af corpus mammae er med i feltet, kan det være nødvendigt at rykke feltgrænsen længere dorsalt).
- Ventrale grænse: Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade.
- Kaudale grænse: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (det skal sikres, at hele cicatricen er indeholdt i feltet og med en afstand til feltgrænsen på 1 cm).

Vinkling

Felterne vinkles således, at de dorsale feltgrænser har sammenfaldende stråleretning.

(TIPS: Hvis midtaksillærlinien og en linie i en afstand af 3 - 4 cm fra midtlinien på sternum markeres med en kobbertråd, kan vinklen bestemmes ved gennemlysning).

Afdækning

De åbne felter kan, såfremt det er teknisk muligt, modificeres med følgende afdækninger:

- Pulmones: Afdækningen skal have en grænse, der respekterer linien 3 - 4 cm lateralt for midtlinien på sternum.

5.5.3.3 Parasternalfelt

Feltarrangement

Et vinklet elektronfelt med en retning så vinklen mellem det ventrale-mediale fotonfelt og det parasternale elektronfelt er 5° - 10° (fig. 5.11).

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraclavikulærfeltets kaudale grænse.
Mediale grænse:	Skal være 1 - 2 cm på den raske side af sternums midtlinie.
Laterale grænse:	Skal være sammenfaldende med det mediale fotonfelts grænse på huden.
Kaudale grænse:	Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (kaudalt for costa 5 ved dens tilhæftning på sternum kan feltet begrænses til at følge konturen af corpus mammae i en afstand af mindst 1 cm. Ligeledes kan energien vælges eller dybden af 85% isodosekurven modificeres med voks i forhold til targetdybden).

5.6 Type E. Behandling af residuale mamma, samsidige supra-/infraclavikulære og parasternale lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).

5.6.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen (CTV) omfatter residuale mamma, samsidige supra-/infraclavikulære lymfeknuder og parasternale lymfeknuder kaudalt til og med 4. intercostalrum.

CTV's udstrækning i dybden kan sædvanligvis fastlægges ud fra:

- Vejledende dybde af supra-/infraclaviculært CTV:
Fra $\frac{1}{2}$ cm til 4 cm under hudoverfladen.
- Vejledende dybde af parasternalt CTV:
Fra $\frac{1}{2}$ cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling som den største afstand til pleura + $\frac{1}{2}$ cm, målt i intercostalrummene 2, 3 og 4 i en afstand af 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side.
- Vejledende dybde af residuale mamma CTV:
Fra $\frac{1}{2}$ cm under huden til ydersiden af den benede thoraxvæg

5.6.2 Behandlingsteknik 1

Behandlingen gives på tre sammenstødende felter:

1. Supra-/infraclavikulærfelt, som skal dække lymfeknuder i supra-/infraclavikulærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter, som skal dække residuale mamma, thoraxvæg og parasternale lymfeknuder (to fotonfelter).

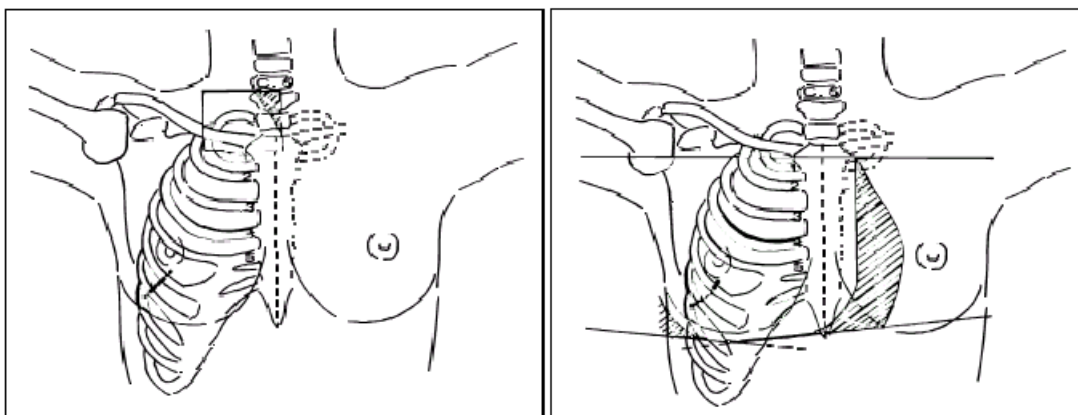


Fig. 5.12

Fig. 5.13

5.6.2.1 Supra-/infraclavikulærfelt

Feltarrangement

Højenergetisk fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan, vinklet 10° - 15° fra lodret.

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.12*):

- | | |
|------------------|---|
| Kraniale grænse: | Skal gå gennem underkanten af 6. halshvirvel (fossa supraclavicularis skal være inkluderet i feltet). |
| Mediale grænse: | Skal være 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum. |
| Laterale grænse: | Skal støde til den kaudale grænse ved indersiden af den benede thoraxvæg. |
| Kaudale grænse: | Skal røre clavículas underkant ved dens tilhæftning på sternum. |

Afdækninger

Det åbne felt modificeres med følgende afdækning:

- | | |
|---------|--|
| Larynx: | Sædvanligvis en afdækning langs mediale rand af musculus sternocleidomastoideus. |
|---------|--|

5.6.2.2 Tangentielle felter

Feltarrangement

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (*fig. 5.13*).

Ventrale-mediale felt:

- | | |
|------------------|---|
| Kraniale grænse: | Skal være sammenfaldende på huden med supra-/infraclavikulærfeltets kaudale grænse. |
| Mediale grænse: | Skal gå så feltet kranialt netop inkluderer en medial linie 3 cm lateralt på den raske side af sternums midtlinie. |
| Ventrale grænse: | Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade. |
| Kaudale grænse: | Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (hele cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm). |

Dorsale-laterale felt:

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med supra-/infraclaviculærfeltets kaudale grænse.
Dorsale grænse:	Skal gå så feltet netop inkluderer midtaksillærlinien og den ovenfor nævnte mediale linie (hele brystet og cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm)
Ventrale grænse:	Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade.
Kaudale grænse:	Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (hele cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm).

Vinkling

Felterne vinkles således, at midtaksillærlinien ligger i stråleretning med eller er beliggende mere centralt i feltet end den mediale linie.

(TIPS: Hvis midtaksillærlinien og den mediale linie markeres med en kobbertråd kan vinklen bestemmes ved gennemlysning).

Afdækning

De åbne felter modificeres med følgende afdækning:

Pulmones: Kranialt for midten af costa 5 ved dens tilhæftning på sternum skal afdækningen have en grænse der respekterer den mediale linie.

Kaudalt for midten af costa 5 skal afdækningen følge konturen af corpus mammae i en afstand på minimum 1 cm, under hensyntagen til respirationsbevægelsen.

(TIPS: Kaudalt for costa 5 kan corpus mammae markeres med en kobbertråd i en afstand til corpus, som skal vurderes i forhold til felternes vinkling).

5.6.3 Behandlingsteknik 2

Behandlingen gives på fire sammenstødende felter:

1. Supra-/infraclaviculærfelt, som skal dække lymfeknuder i supra-/infraclaviculærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter, som skal dække residuale mamma og samsidige thoraxvæg (to fotonfelter).
3. Parasternalt felt, som skal dække de parasternale lymfeknuder (elektronfelt).

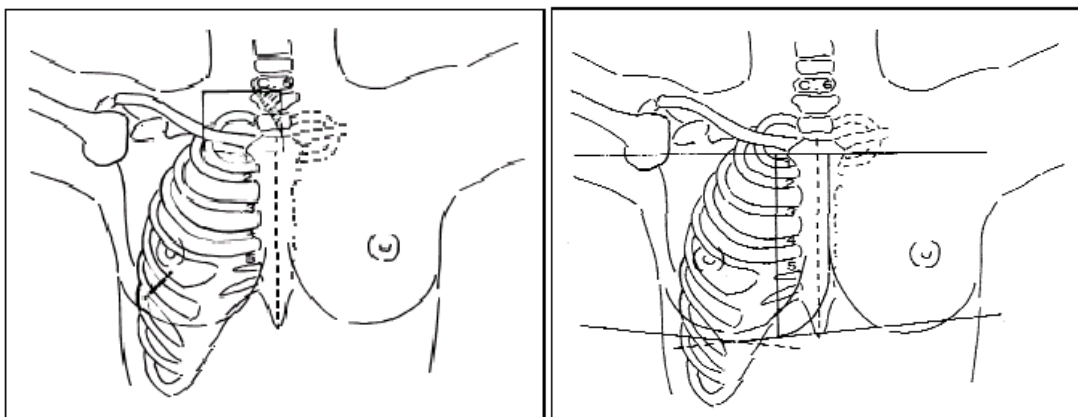


Fig. 5.14

Fig. 5.15

5.6.3.1 Supra-/infraclavikulærfelt

Feltarrangement

Højenergetisk fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan, vinklet 10°-15° fra lodret.

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.14*):

- | | |
|------------------|--|
| Kraniale grænse: | Skal gå gennem underkanten af 6. halshvirvel (fossa supraclavicularis skal være inkluderet i feltet) |
| Mediale grænse: | Skal være 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum. |
| Laterale grænse: | Skal støde til den kaudale grænse ved indersiden af den benede thoraxvæg. |
| Kaudale grænse: | Skal røre clavículas underkant ved dens tilhæftning på sternum. |

Afdækninger

Det åbne felt modificeres med følgende afdækning:

- | | |
|---------|--|
| Larynx: | Sædvanligvis en afdækning langs mediale rand af musculus sternocleidomastoideus. |
|---------|--|

5.6.3.2 Tangentielle felter

Feltarrangement

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (*fig. 5.15*).

Ventrale-mediale felt:

- | | |
|------------------|---|
| Kraniale grænse: | Skal være sammenfaldende på huden med supra-/infraclavikulærfeltets kaudale grænse. |
| Mediale grænse: | Skal på huden være 3 - 4 cm lateralt på den syge side af sternums midtlinie. |
| Ventrale grænse: | Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade. |
| Kaudale grænse: | Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (hele cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm). |

Dorsale-laterale felt:

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med supra-/infraclaviculærfeltets kaudale grænse.
- Dorsale grænse: Skal gå så feltet inkluderer midtaksillærlinien og den ovenfor nævnte mediale linie 3 - 4 cm på den syge side af midtlinien på sternum (for at sikre, at dorsale del af corpus mammae er med i feltet, kan det være nødvendigt at rykke feltgrænsen længere dorsalt).
- Ventrale grænse: Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade.
- Kaudale grænse: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (det skal sikres, at hele cicatricen er indeholdt i feltet og med en afstand til feltgrænsen på 1 cm).

Vinkling

Felterne vinkles således, at de dorsale feltgrænser har sammenfaldende stråleretning.

(TIPS: Hvis midtaksillærlinien og en linie i en afstand af 3 - 4 cm fra midtlinien på sternum markeres med en kobbertråd, kan vinklen bestemmes ved gennemlysning).

Afdækning

De åbne felter kan, såfremt det er teknisk muligt, modificeres med følgende afdækninger:

- Pulmones: Afdækningerne skal have en grænse, der respekterer linien 3 – 4 cm lateralt for midtlinien på sternum.

5.6.3.3 Parasternalfelt

Feltarrangement

Et vinklet elektronfelt med en retning så vinklen mellem det ventrale-mediale fotonfelt og det parasternale elektronfelt er 5° - 10° (*fig. 5.15*).

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraclaviculærfeltets kaudale grænse.
- Mediale grænse: Skal være 1 - 2 cm på den raske side af sternums midtlinie.
- Laterale grænse: Skal være sammenfaldende med det mediale fotonfelts grænse på huden.
- Kaudale grænse: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (kaudalt for costa 5 ved dens tilhæftning på sternum kan feltet begrænses til at følge konturen af corpus mammae i en afstand af mindst 1 cm. Ligeledes kan energien vælges eller dybden af 85% isodosekurven modificeres med voks i forhold til targetdybden).

5.7 Type F. Behandling af residuale mamma.

5.7.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen (CTV) omfatter residuale mamma.

CTV har en udstrækning i dybden, som sædvanligvis fastlægges til fra $\frac{1}{2}$ cm under huden til ydersiden af den benede thoraxvæg.

5.7.2 Behandlingsteknik

Behandlingen gives på:

1. Tangentielle felter, som skal dække residuale mamma (to fotonfelter).

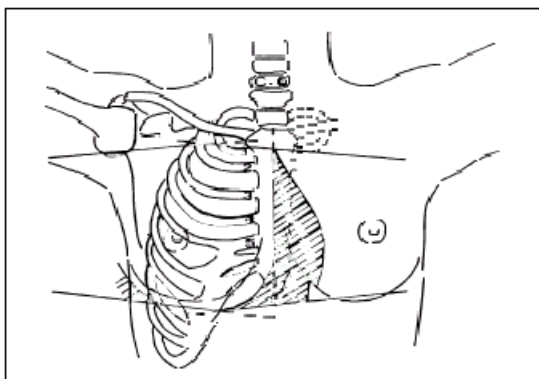


Fig. 5.16

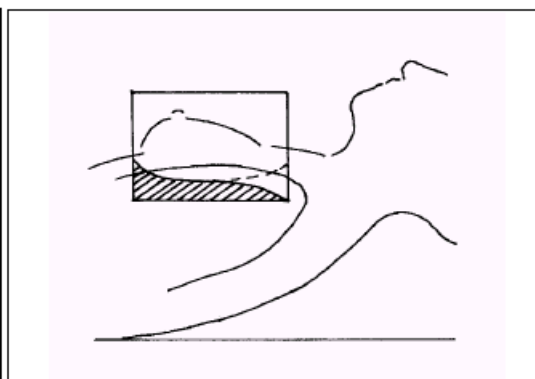


Fig. 5.17

5.7.2.1 Tangentielle felter

Feltarrangement

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (fig. 5.16).

Ventrale-mediale felt:

- Kraniale grænse: Skal røre clavículas underkant ved dens tilhæftning på sternum.
- Mediale grænse: Skal gå så feltet netop indeholder midtlinien på sternum.
- Ventrale grænse: Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade.
- Kaudale grænse: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (hele cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på 1 cm).

Dorsale-laterale felt:

- Kraniale grænse: Skal røre clavículas underkant ved dens tilhæftning på sternum.
- Dorsale grænse: Skal gå så feltet netop indeholder midtaksillærlinien og den ovenfor nævnte midtlinie (hele brystet og cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm).
- Ventrale grænse: Skal være i fri luft med en afstand på 2 cm til brystets overflade.
- Kaudale grænse: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (hele cicatricen skal være indeholdt i feltet med en afstand til feltgrænsen på mindst 1 cm).

Vinkling

Felterne vinkles således, at midtaksillærlinien ligger i stråleretning med eller er beliggende mere centralt i feltet end midtlinien.

(TIPS: Hvis midtaksillærlinien og midtlinien markeres med en kobbertråd, kan vinklen bestemmes ved gennemlysning).

Afdækning

De åbne felter modificeres med følgende afdækninger:

Pulmones: Afdækninger med grænser, der respekterer den mediale linie. De mest kaudale dele af afdækningerne distalt for costa 5 skal følge konturen af corpus mammae i en afstand af mindst 1 cm, idet der tages hensyn til respirationsbevægelsen.

(TIPS: Corpus mammae kan markeres med en kobbertråd med en afstand til corpus, som skal vurderes i forhold til felternes vinkling).

5.8 Boost mod tumorleje

5.8.1 Klinisk targetvolumen

CTV omfatter det volumen, som netop indeholder resektionsfladen (tumorlejet). CTV's udstrækning må bestemmes i de enkelte tilfælde evt. ved hjælp af anamnese, præoperativ klinisk beskrivelse, operationsbeskrivelse, efterladte clips, mammografi eller ultralydsmåling.

CTV har en dybde, der fastsættes til fra ½ cm under huden til den dybest beliggende clips + ½ cm. Såfremt tumorlejet ikke er markeret med clips fastsættes dybden til fra ½ cm under huden til ydersiden af den benede thoraxvæg.

Feltarrangement

Enten et vinkelret på thoraxvæggen rettet elektronfelt eller, hvis dette ikke er hensigtsmæssigt eller muligt, to mod hinanden rettede fotonfelter tangentielt med thoraxvæggen.

Feltet/felterne opstilles med følgende feltgrænser:

Boostfelt

Elektronfelt: Skal have grænser, der rumligt omslutter tumorlejet i en afstand af 1 cm. Såfremt tumorlejet kun er bestemt i et plan (f. eks. med clips) skal feltgrænserne omslutte tumorlejet og cicatricen i en afstand af 1 cm.

Tang.felter: Såfremt tumorlejet ikke er nøjere bestemt skal feltgrænserne omslutte cicatricen i en afstand af 3 cm. Ventrals grænse skal være som grænsen for de oprindelige felter, mens dorsale, kaudale og kraniale grænser skal være 1 cm fra clips, der markerer tumorlejet. Hvis tumorlejet ikke er markeret med clips, skal feltgrænserne være hhv. 3 cm kaudalt for og 3 cm kranialt for cicatricen.

5.9 Dosisplanlægning

Den foreskrevne dosis skal relateres til CTV.

Nærværende retningsliniers feltarrangementer definerer planlægningstargetvolumener PTV, som normalt vil indeholde CTV.

5.9.1 Anteriore fotonfelter

For anteriore fotonfelter skal følgende krav opfyldes:

Den foreskrevne dosis = 48 Gray = D_{median} skal gives på 24 fraktioner ved daglig behandling, 5 gange ugentligt, hvor:

- median absorberet dosis i CTV, $D_{\text{median}} \times \frac{1}{2} (D_{\text{min}} + D_{\text{max}})$
- minimum absorberet dosis i CTV, $D_{\text{min}} \times 90\%$ af D_{median}
- maksimum absorberet dosis i CTV, $D_{\text{max}} \times 110\%$ af D_{median} .

Da aksil-, supra-/infraclaviculærregionen og laterale thoraxvæg behandles i samme felt, må valget af fotonenergi foretages, så ovennævnte betingelser er opfyldt for alle dele af CTV.

Der anvendes bolus i et område omkring cicatricen for at sikre tilstrækkelig dosis, hvor targetvolumen omfatter huden.

5.9.2 Tangentielle fotonfelter

For tangentielle fotonfelter skal følgende krav opfyldes:

Den foreskrevne dosis = 48 Gray = D_{middel} , skal gives på 24 fraktioner ved daglig behandling 5 gange ugentligt, hvor:

- middel absorberet dosis i CTV, D_{middel} beregnes i mindst ét centralt snit og gerne i et sæt transversale snit og
- minimum absorberet dosis i CTV, $D_{\text{min}} \times 90\%$ af D_{middel}
- maksimum absorberet dosis i CTV, $D_{\text{max}} \times 110\%$ af D_{middel} .

5.9.3 Elektronfelter

For elektronfelter vælges energien, så targetvolumen netop omslutes af 85% isodosekurven.

Den foreskrevne dosis = 48 Gray = D_{median} , skal gives på 24 fraktioner ved daglig behandling 5 gange ugentligt. Dette opnås ved at lade maksimum absorberet dosis i CTV, $D_{\text{max}} = 2,16$ Gray pr. fraktion.

Ved energivalget opnås minimum absorberet dosis i CTV, $D_{\text{min}} = 85\%$ af 2,16 Gray = 1,84 Gray og dermed $D_{\text{median}} = \frac{1}{2} (2,16 + 1,84)$ Gray = 2,00 Gray pr. fraktion.

Hvis der med den benyttede strålekvalitet ikke kan opnås 85% dosis i huden omkring cicatricer, anvendes bolus.

Der kan ligeledes anvendes bolus (kompensation) for at justere dybden af 85% isodosekurven, så den netop omslutter CTV.

5.9.4 Boost

Den foreskrevne dosis er, afhængig af operationens radikalitet, enten 10 Gray eller 16 Gray, som gives med 2 Gray pr. fraktion.

Såfremt boostet gives som et elektronfelt vælges energien så targetvolumen netop omslutes af 85% isodosekurven og dosis tilskrives:

- $D_{\text{median}} \times \frac{1}{2} \times (D_{\text{min}} + D_{\text{max}})$.

5.10 Indberetning

Alle patienter der modtager adjuverende strålebehandling efter behandling af primær operabel brystkræft indberettes til DBCG's sekretariat senest 3 måneder efter afsluttet strålebehandling. Der anvendes et særligt indberetningsskema (bilag). På skemaet registreres første og sidste strålebehandlingsdag samt hvilken type strålebehandling, der er givet. Der registreres desuden, om boost er givet med elektroner eller fotoner. Hvis der er afvigelser fra DBCG's retningslinier type A-F anføres dette. På skemaet er der et afkrydsningsfelt til registrering af patienter, der af en eller anden grund ikke har fået strålebehandling.

DBCG udsender hver måned en liste med patienter, der iht. gældende behandlingsstrategi bør tilbydes postoperativ strålebehandling. Listen omfatter patienter, der i samme kalendermåned året før har en operationsdato for primær brystkræft. Grunden til at listen udsendes med 12 måneders forsinkelse er, at DBCG's sekretariat har tid til at registrere (rettidig indsendte) skemaer på patienter, der indsendes løbende 3 måneder efter afsluttet strålebehandling.

6 Medicinsk behandling

6.1 Udvælgelse til adjuverende systemisk behandling

6.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal adjuverende systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Rekommandationer

- Adjuverende systemisk behandling anbefales til kvinder, når 5 års prognosen efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens.
- Prognosen klassificeres som alderssvarende eller ringere på baggrund af spredning til de regionale lymfeknuder, den primære tumors størrelse, histologisk type eller malignitetsgrad (duktale karcinomer), hormonreceptorstatus og alder.
- Det bør fastlægges, om den primære tumor indeholder hormonreceptorer for østrogener, idet effekten af endokrin terapi er koblet til tilstedeværelsen af hormonreceptorer i tumorvævet. Andre prædiktive faktorer anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.

6.1.2 Baggrund for anbefalingerne

Inden det besluttes at anbefale adjuverende systemisk behandling til en patient med brystkræft, bør prognosen uden den tilsvarende behandling estimeres. Desuden bør der foretages en samlet afvejning af den forventede behandlingseffekt overfor den ulempe patienten påføres i form af bivirkninger, social belastning og andre ulemper.

Ved introduktionen af de adjuverende systemiske behandlinger var specielt langtidsbivirkningerne ukendte, og behandlingernes effekt blev derfor primært vurderet i randomiserede undersøgelser hos patienter med meget høj risiko for recidiv. De sene bivirkninger viste sig at være begrænsede for både kemo- og endokrin terapi, ligesom forbedring af den understøttende behandling medførte en betydelig reduktion af de akutte bivirkninger. Nyere store randomiserede undersøgelser og systematiske meta-analyser gennemført af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tyder samtidigt på, at alle subgrupper af patienter med brystkræft opnår en levetidsforlængelse af systemisk behandling.

- **Adjuverende systemisk behandling anbefales til kvinder, når 5 års prognosen efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens.**

Både den forventede forringelse af restlevetiden, sammenlignet med baggrundsbefolkningens, og risikoen for recidiv kan anvendes vejledende for, hvornår systemisk behandling kan anbefales. I Danmark har DBCG's register medført en populationsbaseret, prospektiv og næsten komplet registrering af alle kvinder med brystkræft, hvilket giver mulighed for at estimere den relative restlevetid. Internationalt har man i stedet anvendt risikoen for recidiv. I februar 1998 blev der på the 6th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer i St. Gallen opnået konsensus om, at patienter med en 10 års risiko for recidiv på mindre end 10% ikke bør

tilbydes adjuverende systemisk behandling (1). Dette var en væsentlig ændring i forhold til tidligere, hvor tærsklen var en 10 års dødelighed på 10% eller mindre. På baggrund af data fra store randomiserede undersøgelser, og specielt the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) blev prognostiske faktorer identificeret, der tillader den ønskede gruppeinddeling (tabel 6.1).

Tabel 6.1: 1998 St. Gallen konsensus konference
Risikokategorier for patienter uden lymfeknudemetastaser

	Lav risiko for recidiv	Høj risiko for recidiv
Tumor størrelse	≤ 2 cm	> 2 cm
Hormonreceptorstatus	Positiv	Negativ
Malignitetsgrad	Grad I	Grad II - III
Alder	≥ 35 år	< 35 år

- **Prognosen klassificeres som alderssvarende eller ringere på baggrund af spredning til de regionale lymfeknuder, den primær tumors størrelse, histologisk type eller malignitetsgrad (duktale karcinomer), hormonreceptorstatus og alder.**

En række faktorer har betydning for prognosen hos patienter med brystkræft. Set i et historisk perspektiv blev den klassiske TNM stadietinddeling først introduceret og førte hurtigt til erkendelse af, at patienter med fjernmetastaser kun under helt usædvanlige forhold kunne opnå helbredelse. Endvidere blev betydningen af lokal spredning til lymfeknuderne også hurtigt klarlagt. Allerede ved introduktionen af DBCG's 82 program blev adjuverende behandling således anbefalet til alle patienter med lymfeknudemetastaser. Ud over tumorspredning er talrige patient- og tumorkarakteristika forsøgt anvendt i vurderingen af patienternes prognose, herunder alder, menopausestatus, tumorstørrelse, histologisk subtype, histologisk differentiering (grad) og hormonreceptorstatus.

Specielt hos patienter uden spredning til aksillymfeknuderne er en lang række faktorer introduceret som værende af prognostisk betydning, inklusiv immunhistokemiske og molekulære tumormarkører. Disse inkluderer proteaser, proliferations-markører, peptidhormonreceptorer, angiogenese-markører og markører for cellecyklus og apoptose. Imidlertid har ingen af disse faktorer endnu vist sig at have en uafhængig prognostisk betydning på tværs af forskellige undersøgelser, og ved St. Gallen konsensus konferencen i 1998 konkluderede man, at ingen af disse nyere faktorer kunne tilføje prognostisk information til den, der blev opnået via de mere traditionelle faktorer. Konklusionen var således i overensstemmelse med tidligere St. Gallen konferencer og med American Society of Clinical Oncology (ASCO), der i 1996 nåede til samme konklusion (2). De anbefalede prognostiske faktorer gennemgås efterfølgende enkeltvis.

Tumorstørrelse

Størrelsen af den primære tumor angives sædvanligvis som den største diameter udmålt i mm på det patoanatomiske præparat. Den prognostiske værdi af tumorstørrelse er samstemmende fundet i flere veldimensionerede, prospektive kohortestudier over patienter, der ikke har haft spredning til lymfeknuderne (evidens level 1b). Over-

levelsen for patienter uden lymfeknudemetastaser i DBCG's 89 program (3) ses af *tabel 6.2* (præmenopausale) og *tabel 6.3* (postmenopausale).

Tabel 6.2: Præmenopausale patienter i DBCG 89

Hormon-receptor	Histo-logisk Type	Maligni-tetsgrad	N	Tumorstørrelse	
				0-20 mm	21-50mm
Positiv	Duktal	1	562	98	96
	Duktal	2-3	*	-	-
	Lobulær	-	264	98	90
Negativ	Duktal	1	78	85	-
	Duktal	2-3	-	-	-
	Lobulær	-	100	84	-

Tabel 6.3: Postmenopausale patienter i DBCG 89

Hormon-receptor	Histo-logisk Type	Maligni-tetsgrad	N	Tumorstørrelse	
				0-20 mm	21-50mm
Positiv	Duktal	1	1419	91	86
	Duktal	2-3	1466	87	83
	Lobulær	-	907	91	87
Negativ	Duktal	1	147	86	-
	Duktal	2-3	717	78	67
	Lobulær	-	230	95	68

*Antallet af patienter er for lille til at angive overlevelsesprocenten

Histologi og histologisk grad

Den histologiske subtype er for enkelte former forbundet med en god prognose, hvilket omfatter rene tubulære, papillifere og mucinøse karcinomer (4). Hovedparten af karcinomerne klassificeres dog som infiltrerende duktales karcinomer (50 – 60%) eller blandingstyper. Infiltrerende duktales karcinomer blev allerede i 1957 opdelt af Bloom og Richardson (5) i prognostiske subgrupper på baggrund af omfanget af tubuli, kerneatypi og antallet af mitoser (6). Den prognostiske betydning af en modificeret Bloom og Richardson's klassifikation er påvist i Nottingham indekset (7), og resultaterne herfra er genfundet i DBCG (8) og i Sverige (9). Reproducerbarheden af den histologiske gradering er ikke optimal (10), men værdien er trods dette klart demonstreret i store prospektive kohortestudier af DBCG (*tabel 6.2 og 6.3*) og andre kooperative grupper (evidens level 1b). En detaljeret teknisk beskrivelse er udarbejdet af DBCG's udvalg for patologi.

Østrogen- og progesteron-receptorer

Den prognostiske betydning af hormonreceptorstatus er mindre end betydningen af histologi og malignitetsgrad. Tilsvarende er variationen større imellem de forskellige studier. En opfølgning af 8.530 kvinder, der fik foretaget receptor bestemmelse i San Antonio, viste hos patienter med receptor positive tumorer en lille, men signifikant, forbedring i sygdomsfri overlevelse efter 5 år (11). Resultatet blev senere genfundet i en DBCG-kohorte (12), og flere andre undersøgelser har også bekræftet resultaterne (evidens level 2b). Både biokemiske og immunohistokemiske metoder kan anvendes ved fastlægnings af hormonreceptorstatus (13). I DBCG's 89 program var 5 års overlevelsen hos patienter med receptor negative tumorer ringere end forventet uafhængigt af malignitetsgrad og menopausestatus (*tabel 6.2 og 6.3*). I overensstemmelse med ovenstående anbefaler både St. Gallen konsensus konferencen og ASCO, at hormonreceptor-bestemmelse anvendes prognostisk.

Alder

En negativ prognostisk betydning af ung alder blev primært påvist i et svensk kohortestudie (14), og er senere genfundet i talrige undersøgelser (15). En opgørelse fra DBCG's 77, 82 og 89 programmer peger på, at den negative prognostiske effekt af alder især kommer til udtryk hos patienter, der er yngre end 35 år, og som ikke har

modtaget adjuverende systemisk behandling (15). I overensstemmelse med ovenstående konkluderer St. Gallen 1998 konsensus konferencen, at alder under 35 år er en negativ prognostisk faktor.

- **Det bør fastlægges, om den primære tumor indeholder hormonreceptorer for østrogener, idet effekten af endokrin terapi er koblet til tilstedeværelsen af hormonreceptorer i tumurvævet. Andre prædiktive faktorer anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.**

Hos den enkelte patient kan effekten af de forskellige systemiske behandlinger hverken forudses eller evalueres. Prædiktive faktorer, dvs. faktorer som kan indikere om en patient vil have gavn af behandlingen, har været genstand for en betydelig forskningsindsats. Der er tre overordnede kategorier af prædiktive faktorer: patient-, sygdoms- og biomarkører.

Alderen på diagnosetidspunktet synes at have en prædiktiv værdi (grad 1) for effekten af kemoterapi. Indirekte sammenligninger fra meta-analysen publiceret af EBCTCG i 1998 antyder således at den relative reduktion i dødeligheden er omvendt proportional med alderen (16). En opgørelse fra DBCG viser endvidere, at alder under 35 år både har en prognostisk og en prædiktiv betydning (15).

Menopausestatus er en anden patientrelateret faktor, som tilsyneladende har en prædiktiv betydning. Effekten af ovariectomi er koblet til ovariernes endokrine funktion, og er derfor begrænset til præmenopausale kvinder. I meta-analysen publiceret af EBCTCG i 1996 (17) er patienterne retrospektivt opdelt efter alder, og effekten er her tilstede hos kvinder under 50 år (overvejende præmenopausale), men ikke hos kvinder, der er fyldt 50 år (overvejende postmenopausale).

Af biomarkørerne er der evidens level 1 for, at effekten af tamoxifen og ovariectomi er koblet til tilstedeværelsen af hormonreceptorer i tumurvævet (18). Beslutningen om at tilbyde disse behandlinger til en patient bør derfor baseres på hormonreceptorstatus i tumurvævet. Hvis der ikke er væv tilgængeligt, klassificeres patienten som hormonreceptor positiv. Teoretisk kan den lille gruppe af patienter, der har østrogenreceptor negative og progesteron-receptor positive tumorer, have gavn af endokrin terapi og klassificeres derfor som hormonreceptor positive. Der er ikke evidens for den prædiktive værdi af andre biomarkører, men der er en massiv forskningsindsats på området. Blandt mange interessante potentielle prædiktive faktorer er amplifikation og overekspression af ErbB2, amplifikation af Topoisomerase 2 og mutationer i TP53.

6.1.3 DBCG's 2001 rekommandationer for adjuverende systemisk behandling

Som udgangspunkt har DBCG's medicinske udvalg fastlagt, at adjuverende medicinsk behandling kan anbefales, hvis 5 års prognosen er ringere end baggrundsbeholdningen. Internationalt har man på St. Gallen konsensus konferencen i stedet fastlagt, at adjuverende medicinsk behandling kan anbefales til patienter med en forventet 10 års risiko for recidiv på 10% eller mere. De to meget forskellige tilgange medfører fuldstændig overensstemmende anbefalinger. En naturlig forudsætning for, at en behandling kan anbefales, er selvfølgelig, at behandlingen har en dokumenteret effekt. *Tablet 6.4* opsummerer DBCG's rekommandationer.

Tabel 6.4. DBCG's 2001 anbefaling om prognosens betydning for anbefaling af adjuverende systemisk behandling.

Under forudsætning af at effekten af en behandling er evidensbaseret, kan den anbefales til patienter med et eller flere af følgende prognostiske karakteristika:

- Mikroskopisk påvist spredning til de regionale lymfeknuder
- Tumorstørrelse større en 20 mm
- Invasivt ductalt karcinom og malignitetsgrad II eller III
- Østrogen-receptor negativ eller østrogen- og progesteron-receptor negativ tumor
- Alder under 35 år på diagnosetidspunktet

Referencer:

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1601-8.
2. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-77.
3. Mouridsen HT. Nye kriterier for selektion af patienter til adjuverende behandling. *DBCG Informationsblad* 1999;29-32.
4. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1442-8.
5. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
6. Rank F, Dombernowsky P, Jespersen NC, Pedersen BV, Keiding N. Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma. A regression analysis of prognostic factors in low-risk carcinomas from a multicenter trial. *Cancer* 1987; 60: 1299-305.
7. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 908-12.
8. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 281-90.
9. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjöld B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 1-8.
10. Boiesen P, Bendahl PO, Anagnostaki L, Domanski H, Holm E, Idvall I et al. Histologic grading in breast cancer-reproducibility between seven pathologic departments. South Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol* 2000; 39: 41-5.
11. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA III, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 2884-8.
12. Thorpe SM. Steroid receptors in breast cancer: sources of inter-laboratory variation in dextran-charcoal assays. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 9: 175-89.
13. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB et al. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays. *Eur J Cancer* 1990; 26: 442-9.
14. Adami HO, Malke B, Meirik O, Persson I, Bergkvist L, Stone B. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 898-902.
15. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320: 474-8.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.

6.2 Adjuverende polykemoterapi

6.2.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal adjuverende systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Internationale konsensus dokumenter (1, 2) og eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende (3 – 7).

Rekommandationer

- Adjuverende kemoterapi reducerer risikoen for recidiv og forlænger levetiden hos patienter med primær operabel brystkræft. Den relative effekt findes hos alle kvinder under 70 år, medens den absolutte effekt afhænger af patientens alder og prognose.
- Kemoterapi anbefales til præmenopausale kvinder med primær brystkræft, når deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.
- Kemoterapi anbefales til postmenopausale kvinder under 70 år med primær brystkræft, når deres primære tumor er hormonreceptor negativ.
- Anthracyklinbaseret kemoterapi f.eks. cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF) anbefales som standard til præmenopausale patienter, når kemoterapi er indiceret.
- Polykemoterapi med cyklofosamid, methotrexat og 5-fluorouracil (CMF) anbefales som standard til postmenopausale patienter, når kemoterapi er indiceret.
- Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 til 9 serier CEF eller CMF, når behandlingen administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.
- Kemoterapien bør starte, så snart operationssåret er helet.
- Høj-dosis og dosis-intensiv kemoterapi kan ikke anbefales uden for rammerne af klinisk kontrollerede undersøgelser.
- Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten samtidigt eller efterfølgende behandles med tamoxifen.

6.2.2 Baggrund for anbefalingerne

Effekten af adjuverende systemisk behandling på recidivfri og total overlevelse er igennem de seneste 20 år dokumenteret via mere end 400 randomiserede undersøgelser. Ved adjuverende systemisk behandling forstås her cytotoxisk behandling og endokrin manipulation. Sidstnævnte i form af kirurgisk eller aktinisk kastration og behandling med tamoxifen, der er en østrogen-receptor modulator. DBCG har gennemført tre behandlingsprogrammer over de sidste 20 år. I DBCG's 77 program blev værdien af systemisk adjuverende behandling undersøgt overfor ubehandlede kontrolgrupper, og 82 programmet belyste lokalbehandlingen med brystbevarende operation og strålebehandling samt kombinationen af kemoterapi og endokrin terapi. I 1998 blev DBCG's 89 program afsluttet og kan nu bidrage med præliminære data, der dokumenterer værdien af epirubicin og kastration. Andre kooperative grupper har ligeledes igennem de seneste år publiceret data, der bør indgå i grundlaget for valget af den optimale adjuverende behandling. Endelig har EBCTCG gennemført en række systematiske overviews eller meta-analyser, hvor den seneste opdatering er foretaget i 1995 og publiceret i 1998 (8). Her dokumenteres effekten af såvel endokrin behandling som kombinationskemoterapi. Nye væsentlige data giver således dokumen-

tation for en revision af de kliniske retningslinier for den adjuverende systemiske behandling til præmenopausale kvinder med nydiagnosticeret operabel brystkræft.

- **Adjuverende kemoterapi reducerer risikoen for recidiv og forlænger levetiden hos patienter med primær operabel brystkræft. Den relative effekt findes hos alle kvinder under 70 år, medens den absolutte effekt afhænger af patientens alder og prognose.**
- **Kemoterapi anbefales til præmenopausale kvinder med primær brystkræft, når deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.**
- **Kemoterapi anbefales til postmenopausale kvinder under 70 år med primær brystkræft, når deres primære tumor er hormonreceptor negativ.**

Meta-analysen om polykemoterapi publiceret af EBCTCG i 1998 dokumenterer, at polykemoterapi forlænger den recidivfrie overlevelse og den totale overlevelse. Ud af de 53 undersøgelser, der er identificeret på verdensplan, inkluderer meta-analysen data fra 47 med randomisering til polykemoterapi versus ingen kemoterapi (8). Fra de resterende seks undersøgelser er data ikke tilgængelige, hvilket for de tre store undersøgelser (NSABP-20, IBCSG IX og SWOG 8814) skyldes, at de er startet efter 1990. Meta-analysen er senest opdateret i 1998 og er baseret på individuelle data indsamlet 1995-97 fra 17.723 patienter inklusiv 7.814 patienter med recidiv og 6.573 dødsfald (evidens level 1a). Alder og menopausestatus er tæt forbundet, og i meta-analysen har man valgt primært at opdele patienterne efter alder. Patienterne blev primært inddelt efter, om de var under 50 år eller ældre på diagnosetidspunktet. Kun cirka 10% af patienterne under 50 år var postmenopausale og tilsvarende var cirka 10% af patienterne i alderen 50-69 år præmenopausale. Efter at patienterne var opdelt på alder, fandt man i meta-analysen, at effekten var uafhængig af menopausestatus. De enkelte randomiserede undersøgelser anvender dog enten menopausestatus eller alene høj alder som udvælgelseskriterium. Den individuelle rådgivning af patienter med brystkræft tager af praktiske årsager også udgangspunkt i menopausestatus, og meta-analysens resultater for patienter under og over 50 år oversættes til henholdsvis præ- og postmenopausale patienter.

Polykemoterapi af flere måneders varighed medfører ifølge meta-analysen en høj-signifikant reduktion i recidivraten (35% [SD 4] proportional reduktion; $2p < 0,00001$) og i dødeligheden (27% [SD 5] proportional reduktion; $2p < 0,00001$) hos kvinder under 50 år. Den absolutte forbedring af overlevelsen var 7 - 11% efter 10 år. Reduktionen i recidivraten skete overvejende de første 5 år efter diagnosen, medens reduktionen i dødeligheden gradvist voksede de første 10 år. Reduktionen var uafhængig af lymfeknude- og receptorstatus (tabel 6.5).

Tabel 6.5. Væsentlige resultater fra EBCTCG's 1998 publikation

	Relativ risikoreduktion (% ± s.d.)	
	Dødelighed	Recidivrate
Polykemoterapi, alle aldersgrupper	15,2 ± 2,4	23,8 ± 2,2
40 år eller yngre	27 ± 8	37 ± 7
40 - 49 år	27 ± 5	34 ± 5
50 - 59 år	14 ± 4	22 ± 4
60 - 69 år	8 ± 4	18 ± 4
70 år og ældre	Ukendt	Ukendt
Polykemoterapi versus kontrol		
50 år eller yngre	28 ± 5	37 ± 4
50 - 69 år	12 ± 4	19 ± 3
Polykemoterapi + Tam versus Tam		
50 år eller yngre	25 ± 14*	19 ± 13*
50 - 69 år	11 ± 4	22 ± 4
* s.d. > 10 og dermed usikkert fund		

I 1972 blev der startet to randomiserede undersøgelser med adjuverende kemoterapi, som senere fik afgørende betydning for behandlingen af brystkræft. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) randomiserede 349 patienter til 2 års mephalan versus placebo (9), og Milano gruppen randomiserede 386 patienter til et års CMF versus kontrol alene (10). Undersøgelserne viste samstemmende, at kemoterapi forbedrer den recidivfrie overlevelse, men havde ikke tilstrækkelig styrke til at vise en eventuel overlevelsesgevinst. Resultaterne er senere genfundet i talrige undersøgelser, og et endnu større antal undersøgelser har sammenlignet forskellige regimer. Planlægningen af DBCG 77-1b protokollen startede umiddelbart efter publikationen af de første undersøgelser med adjuverende kemoterapi. Fra 1977 til 1982 randomiserede den danske brystkræftgruppe 1.034 præmenopausale kvinder i DBCG's 77-1b protokol efter primær mastektomi. Heraf randomiseredes 187 til strålebehandling (XRT), 424 til XRT plus oral cyklofosamid og 423 til XRT plus CMF. Både oral cyklofosamid og CMF medførte en signifikant forbedring af recidivfri og total overlevelse (11).

De tidlige randomiserede undersøgelser inkluderede kun et lille antal patienter, der ikke havde tumorspredning til lymfeknuderne i aksillen, og disse undersøgelser var derfor ikke egnede til at belyse virkningen af kemoterapi hos patienter uden spredning til lymfeknuderne. I den seneste opdatering af EBCTCG meta-analysen publiceret i 1998 er der inkluderet et større antal patienter uden lymfeknudespredning, og det kan entydigt konkluderes, at polykemoterapi forbedrer recidivfri og total overlevelse hos præmenopausale patienter med og uden spredning til lymfeknuderne i aksillen (evidens level 1a).

- **Anthracyclinbaseret kemoterapi f.eks. cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF) anbefales som standard til præmenopausale patienter, når kemoterapi er indiceret.**
- **Polykemoterapi med cyklofosamid, methotrexat og 5-fluorouracil (CMF) anbefales som standard til postmenopausale patienter, når kemoterapi er indiceret.**

EBCTCG meta-analysen om polykemoterapi inkluderer 11 undersøgelser med randomisering til anthracyclin baseret kemoterapi (f.eks. cyklofosfamid, adriamycin og 5-fluorouracil (CAF) eller CEF) versus CMF (8). Meta-analysen er publiceret i 1998, baseret på individuelle data indsamlet 1995-97 fra 6.950 patienter inklusiv 2.910 første recidiver og 2.061 dødsfald (evidens level 1a). Tilføjelse af et anthracyclin medfører en yderligere signifikant reduktion i recidivraten (12% [SD 4] proportional reduktion; $2p = 0,006$) og i dødeligheden (11% [SD 5] proportional reduktion; $2p = 0,02$). Den absolutte forbedring af overlevelsen var efter 4 år 2,7%. Ingen af undersøgelserne, der indgår i meta-analysen, viste på tidspunktet for meta-analysen en selvstændig signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse. Ud over direkte sammenligninger mellem CMF og anthracyclinholdig kemoterapi inkluderer EBCTCG meta-analysen også undersøgelser, hvor der er andre forskelle i regimerne, herunder varighed og dosisintensitet. Et eksempel er protokol B-15 fra NSABP, hvor 2.338 patienter med spredning til lymfeknuderne blev randomiseret til CMF med oral cyklofosfamid i 6 måneder versus AC i 3 måneder (adriamycin 60 mg/m² iv og cyklofosfamid 600 mg/m² iv, i alt 4 serier med 3 ugers intervaller). Der var ingen forskel i recidivfri eller total overlevelse (12). Studiet er dog vanskeligt at tolke, da såvel varigheden og sammensætningen af kemoterapien var forskellig. Studiet bidrager med mere en 1/3 af de patienter, der er inkluderet i EBCTCG's meta-analyse, og medfører sammen med andre tilsvarende undersøgelser, at fortolkningen bliver vanskelig.

I 5 randomiserede undersøgelser er CMF sammenlignet med anthracyclinbaserede regimer, hvor methotrexat er erstattet af doxo- eller epirubicin og med ens dosis og administration af cyklofosfamid og 5-fluorouracil (tabel 6.6). Undersøgelserne inkluderer tilsammen mere end 6.000 patienter.

Tabel 6.6. Adjuverende CAF eller CEF

	Design		Publicerede resultater	
	N	Regimer	Recidivfri	Overlevelse
SESG 2 Intergroup	528	6 CMF vs 6 CAF	ukendt	68 vs 74 ns
INT0102 ICCG	2.691	CMF vs CAF	82 vs 85 #	90 vs 92 #
Charing Cross	759	se tekst	ukendt	ns
NCI C MA.5	710	6 oral-CMF vs 6 iv-CEF-120	53 vs 63 #	70 vs 77 #
DBCG 89-D	1.180	9 iv-CMF vs 9 iv-CEF-90	58 vs 63 #	65 vs 70 #
ns: ikke significant, #: $p < 0,05$				

International Collaborative Cancer Group (ICCG) randomiserede 379 patienter til CMF og 380 til CEF. Undersøgelsens design tillod, at de deltagende centre på forhånd valgte imellem to regimer: CMF1: 6 serier med 4 ugers interval af cyklofosfamid (100 mg/m² oralt dag 1 - 14), methotrexat (40 mg/m² iv dag 1 + 8) og 5-fluorouracil (600 mg/m² iv dag 1 + 8); CEF1: 8 serier med 3 ugers interval af cyklofosfamid (600 mg/m² iv dag 1), epirubicin (50 mg/m² iv dag 1) og 5-fluorouracil (600 mg/m² iv dag 1); CMF2: 6 serier med 4 ugers interval af cyklofosfamid (600 mg/m² iv dag 1 + 8), methotrexat (40 mg/m² iv dag 1 + 8) og 5-fluorouracil (600 mg/m² iv dag 1 + 8); CEF2: 6 serier med 4 ugers interval af cyklofosfamid (600 mg/m² iv dag 1 + 8), epirubicin (50 mg/m² iv dag 1) og 5-fluorouracil (600 mg/m² iv dag 1 + 8). Efter en median observationstid på 4,5 år var der ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse. En subgruppe analyse viste en signifikant længere overlevelse og reci-

divfri overlevelse efter CEF2 sammenlignet med CMF2, medens der ikke var forskel mellem CEF1 og CMF1. Fortolkningen af studiet er vanskelig på grund af de betydelige forskelle i dosisintensitet og kumuleret dosis mellem regimerne (13).

I modsætning til ældre undersøgelser har National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCI CTC) i 1998 publiceret en undersøgelse, der viste en signifikant forbedring i recidivfri og total overlevelse hos 351 patienter randomiseret til CEF (cyklofosfamid 75 mg/m² oralt dag 1 - 14, epirubicin 60 mg/m² iv dag 1 + 8 og 5-fluorouracil 500 mg/m² iv dag 1 + 8) ved sammenligning med 359 patienter randomiseret til CMF (cyklofosfamid 100 mg/m² oralt dag 1 - 14, methotrexat 40 mg/m² iv dag 1 + 8 og 5-fluorouracil 600 mg/m² iv dag 1 + 8) (14). Den akutte toksicitet i form af febrile neutropenier og kvalme/opkastning var væsentlig højere i CEF end i CMF gruppen. Der var ingen tilfælde af hjerteinsufficiens i CEF gruppen. En uventet senkomplikation var 5 tilfælde af leukæmi i CEF gruppen. På grund af studiets design kan det ikke endeligt afgøres, om de fundne forskelle skyldes forskelle i dosisintensiteten eller tillæg af anthracyclin.

DBCG's 89-d protokol inkluderede 614 patienter, der blev randomiseret til CMF, og 581, der blev randomiseret til CEF. Undersøgelsen havde et faktorielt 2 x 2 design, og patienterne blev samtidigt randomiseret til pamidronat eller kontrol. Undersøgelsen blev udført i samarbejde med tre svenske centre. Tre patientgrupper med forskellig prognose blev udvalgt til protokollen, og data fra de tre grupper blev først analyseret særskilt, og derefter er resultaterne samlet. Den bedste prognostiske gruppe var præmenopausale patienter med duktales karcinomer < 50 mm, uden spredning til lymfeknuderne i aksillen og malignitetsgrad II eller III. Patienterne i gruppen, der blev randomiseret til CEF, havde en signifikant forbedring af recidivfri og total overlevelse. Præmenopausale patienter med hormonreceptor negativ eller ukendt tumor > 50 mm eller hormonreceptor negativ/ukendt tumor og spredning til lymfeknuderne i aksillen udgjorde en gruppe med intermediær prognose. I gruppen med intermediær prognose havde patienter randomiseret til CEF ligeledes en signifikant bedre recidivfri og total overlevelse. Postmenopausale patienter med hormonreceptor negativ eller ukendt tumor > 50 mm eller hormonreceptor negativ/ukendt tumor og spredning til lymfeknuderne i aksillen udgjorde gruppen med den dårligste prognose, og i denne gruppe medførte CEF ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse. Den samlede analyse viste imidlertid en signifikant forbedring af både recidivfri og total overlevelse i gruppen, der var randomiseret til CEF (15).

To randomiserede protokoller er endnu ikke afsluttet. Cancer Research Campaign (CRC TU-NEAT) forventer at rekruttere 2.000 patienter til en protokol med randomisering til 6 serier klassisk CMF med oral cyklofosfamid dag 1 + 8 versus 4 serier enkeltstof epirubicin efterfulgt af 4 serier CMF. Den skotske gruppe (SCTN-BR9601) forventer tilsvarende at rekruttere 1.000 patienter til en protokol med randomisering til 8 serier CMF versus 4 serier epirubicin efterfulgt af 4 serier CMF.

Meta-analysen publiceret af EBCTCG i 1998 viser samstemmende med nyere randomiserede undersøgelser, at CEF og CAF medfører en signifikant forbedret recidivfri og total overlevelse sammenlignet med CMF hos præmenopausale patienter (evidens level 1a). En opdatering af såvel de individuelle undersøgelser som EBCTCG analysen afventes, før det kan afklares, om samme forskel kan findes hos postmenopausale patienter.

- **Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 til 9 serier CEF eller CMF, når behandlingen administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.**

EBCTCG 1998 meta-analysen inkluderer 11 undersøgelser med randomisering til forskellig varighed af samme kemoterapi, sædvanligvis CMF. I EBCTCG analysen opdeles undersøgelserne i to grupper, afhængig af om de sammenligner mindst 6 måneders behandling med længere behandling eller mindre end 6 måneders behandling med længere behandling. Antallet af patienter er dog selv i meta-analysen kun cirka 3.500 for hver af de to grupper, og analysen har derfor ikke en statistisk styrke, der tillader en entydig konklusion. Analyseres de to grupper sammen, medfører længere behandling en ikke signifikant forlængelse af den recidivfrie overlevelse på 7% ($p = 0,06$) og ingen forskel i total overlevelse (8). På ASCO mødet i 1999 blev en randomiseret fransk undersøgelse fremlagt, som viste en signifikant længere recidivfri og total overlevelse efter 6 serier CEF sammenlignet med 3 serier CEF (16). De tilgængelige data tillader således ikke en entydig afklaring af behandlingsvarigheden, men antyder at det optimale er 6 til 9 serier, når kemoterapien administreres intravenøst med 3 ugers intervaller. DBCG's hidtidige strategi med 6 måneders behandling fastholdes, og strategien er i overensstemmelse med både EBCTCG analysen og de internationale rekommandationer.

- **Kemoterapien bør starte, så snart operationssåret er helet.**

Betydningen af at udsætte starten af den adjuverende systemiske behandling er aldrig belyst i randomiserede undersøgelser. Der er ingen kliniske eller biologiske holdpunkter for, at en udsættelse af starttidspunktet kan have en gunstig effekt. Forsøg der indebærer en udsættelse af starttidspunktet, kan derfor ikke forsvares etisk. Ventetiden til information og start af behandling er en belastning for kræftpatienterne og bør derfor reduceres mest muligt. Ud fra en biologisk betragtning bør tidlig behandling også være at foretrække.

- **Høj-dosis og dosis-intensiv kemoterapi kan ikke anbefales uden for rammerne af klinisk kontrollerede undersøgelser.**

Ved høj-dosis kemoterapi gives høje enkeltdoser af kemoterapi ofte i kombination med autolog knoglemarvstransplantation eller reinfusion af perifere stamceller. Dosis-intensiv kemoterapi refererer til kemoterapi i konventionelle doser givet med kortere intervaller, ofte i kombination med vækstfaktorer. Der er publiceret to randomiserede undersøgelser, som begge inkluderede mindre end 150 patienter og har derfor ikke tilstrækkelig styrke til at være af nogen værdi. På ASCO mødet i 1999 blev 2 større randomiserede undersøgelser fremlagt fra henholdsvis CALGB - SWOG (17) og Scandinavian Breast Group (SBG) (18). Endvidere blev en sydafrikansk undersøgelse fremlagt, men den blev senere trukket tilbage. Efter en median opfølgning på 37 måneder viste CALGB - SWOG undersøgelsen ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse. Antallet af recidiver var lavere i høj-dosis gruppen, men samtidigt var der et højt antal af toksiske dødsfald. Den skandinaviske undersøgelse var ligeledes uden signifikante forskelle, men kontrolarmen var dosiseskaleret CEF. Sammenlagt konkluderes, at der ikke er evidens for, at høj-dosis eller dosis-intensiv kemoterapi forbedrer overlevelsen. Disse behandlinger kan derfor ikke anbefales udenfor klinisk kontrollerede undersøgelser (1, 2).

- **Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten samtidigt eller efterfølgende behandles med tamoxifen.**

Hos patienter i alderen 50 - 69 år viste EBCTCG 1998 analysen samme effekt af kemoterapi uafhængigt af, om patienten samtidigt eller efterfølgende blev behandlet med tamoxifen. Analysen havde ikke tilstrækkelig styrke til at belyse samme spørgsmål hos patienter, der var yngre end 50 år. Den samlede konklusion er, at tillæg af kemoterapi til tamoxifen medfører en forbedret overlevelse. Eksperimentelle data har antydnet, at sekventiel behandling (kemoterapi efterfulgt af tamoxifen) medfører en behandlingsgevinst ved sammenligning med konkomitant behandling. Dette er imidlertid ikke belyst i randomiserede undersøgelser.

Referencer:

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1601-8.
2. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr., Deshler A et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.
3. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-negative breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3: S43-S51.
4. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3: S52-S64.
5. Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer (summary of the 2001 update). *CMAJ* 2001; 164: 213.
6. Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer (summary of the 2001 update). *CMAJ* 2001; 164: 644-6.
7. Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, Cox CE, Davidson NE, Edge SB et al. NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14: 33-49.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
9. Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H et al. L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. *N Engl J Med* 1975; 292: 117-22.
10. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405-10.
11. Dornbernowsky P, Brincker H, Hansen M, Mouridsen HT, Overgaard M, Panduro J et al. Adjuvant therapy of premenopausal and menopausal high-risk breast cancer patients. Present status of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trials 77-B and 82-B. *Acta Oncol* 1988; 27: 691-7.
12. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483-96.
13. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, Morvan F, Espie M, Amadori D et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 35-45.
14. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651-8.
15. Mouridsen HT, Andersen J, Anderson M, Dornbernowsky P, Ejlertsen B, Rose C et al. Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 19: 68a (abstr 254).
16. Fumoleau P, Brémond A, Kerbat P, Namer M, Montcuquet P, Mihura J et al. Better outcome of premenopausal node-positive (N+) breast cancer patients (pts) treated with 6 vs 3 cycles of adju-

- vant chemotherapy: Eight year follow-up results of FASG 01. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 19: 67a (abstr 252).
17. Peters W, Rosner G, Vredenburgh J, Shapall E, Crump M, Richardson P et al. A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more aksillary nodes (In): Preliminary results of CALGB 9082/ SWOG 9114/ NCIC MA-13. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 19: 1a (Abstr 2).
 18. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmstrom P et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high- risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet 2000; 356: 1384-91.

6.3 Adjuverende endokrin behandling

6.3.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal adjuverende systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Internationale konsensus dokumenter (1, 2) og eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende (3 – 7).

Rekommandationer

- Tamoxifen anbefales, hvis 5 års overlevelsen efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens, og tumoren er hormonreceptor positiv.
- Den anbefalede varighed af tamoxifen er 5 år efter afsluttet kemoterapi eller ovariectomi.
- En daglig dosis på 20 mg anbefales for tamoxifen.
- Anbefalingen af tamoxifen er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget behandling med stråle- eller kemoterapi.
- Ovariectomi (kirurgisk eller aktinisk) anbefales til kvinder med primær operabel receptor positiv brystkræft, som ikke ønsker kemoterapi.
- Ovariectomi kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.

6.3.2 Baggrund for anbefalingerne

- **Tamoxifen anbefales, hvis 5 års overlevelsen efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens, og tumoren er hormonreceptor positiv.**

Tamoxifen har en kombination af østrogenagonistiske og -antagonistiske virkninger og benævnes derfor også som en østrogen-receptor modulator (SERM). Tamoxifen er det eneste SERM med en veldokumenteret effekt på den recidivfrie og totale overlevelse hos patienter med operabel brystkræft. EBCTCG indsamlede i 1995 individuelle data på alle kvinder, der før 1990 indgik i en randomiseret undersøgelse af tamoxifen versus ingen tamoxifen. Denne seneste EBCTCG analyse er publiceret i 1998 og omfatter 37.000 kvinder fra 55 randomiserede undersøgelser (8). I forhold til tidligere EBCTCG analyser er styrken næsten fordoblet for analysen af behandling med tamoxifen i 5 år. EBCTCG analysen viser, at behandling med tamoxifen medfører en høj-signifikant reduktion af risikoen for både død og recidiv (*tabel 6.7*). I en indirekte sammenligning er den prædiktive værdi af østrogen- (ER) og progesteron-receptorer (PgR) evalueret. For kvinder med tumorer, der klassificeres som ER posi-

tive, er der en høj-signifikant reduktion i recidivraten på 34% [SD 3] og i dødeligheden på 20% [SD 3]. Tilsvarende blev der påvist en væsentlig effekt hos patienter med ER ukendte tumorer. Subgruppeanalyser viste også en sammenhæng imellem graden af ER positivitet og behandlingseffekten, medens PgR havde en minimal betydning. EBCTCG analysen gav ingen holdepunkter for effekt af tamoxifen på dødeligheden hos patienter med ER negative tumorer, heller ikke når tumorerne samtidigt var PgR positive. Kun meget få patienter har ER negative og PgR positive tumorer, hvilket giver en ringe statistisk styrke i de indirekte sammenligninger. Samtidigt antyder biologiske forsøg, at østrogen stimulation er en forudsætning for tilstedeværelsen af PgR i cellerne. Patienter med PgR positive og ER negative tumorer betragtes derfor som hormonreceptor positive. Hvis modsidig brystkræft ikke medtages, er der heller ingen holdepunkter for en effekt på recidivraten hos patienter med ER negative tumorer.

Tidligere EBCTCG meta-analyser har konkluderet, at effekten af tamoxifen var ringe hos kvinder under 50 år. Den seneste EBCTCG analyse viser klart en effekt i alle aldersgrupper, specielt ved 5 års behandling (*tabel 6.7*). Effekten af tamoxifen synes at være uafhængig af, om patienten har spredning til lymfeknuderne i aksillen på diagnositidspunktet (*tabel 6.7*).

Tabel 6.7. Væsentlige resultater fra EBCTCG's 1995 meta-analyse

		Årlig risikoreduktion i relativ dødelighed			Årlig risikoreduktion i relativ recidivrate		
		Varighed af tamoxifen			Varighed af tamoxifen		
		1 år	2 år	5 år	1 år	2 år	5 år
Patientantal		9.128	19.622	8.349	9.128	19.622	8.349
Antal studier		14	32	9	14	32	9
Totalt	Alle	10 ± 3	15 ± 2	22 ± 4	18 ± 3	25 ± 2	42 ± 3
Alder	< 50	-2 ± 8	10 ± 6	32 ± 10	2 ± 7	14 ± 5	45 ± 8
	50 - 59	21 ± 6	19 ± 5	11 ± 8	28 ± 6	32 ± 4	37 ± 6
	60 - 69	12 ± 6	12 ± 5	33 ± 6	26 ± 6	33 ± 4	54 ± 5
	≥ 70	8 ± 8	36 ± 7	34 ± 13	22 ± 9	42 ± 8	54 ± 13
Østrogen receptor	Positiv	14 ± 3	18 ± 4	28 ± 5	21 ± 5	28 ± 3	50 ± 4
	Ukendt	10 ± 4	15 ± 4	21 ± 9	20 ± 4	28 ± 4	37 ± 8
	Negativ	6 ± 8	7 ± 5	-3 ± 11	6 ± 8	13 ± 5	6 ± 11
Lymfeknuder	Positiv	12 ± 4	19 ± 3	28 ± 6	21 ± 3	30 ± 3	43 ± 4
	Negativ	13 ± 8	11 ± 6	25 ± 5	17 ± 8	28 ± 5	49 ± 4
Dosisniveau	20 mg	12 ± 5	17 ± 4	21 ± 6	18 ± 4	28 ± 3	45 ± 4
	30-40 mg	11 ± 5	15 ± 4	32 ± 6	22 ± 5	28 ± 4	49 ± 5

I DBCG's først program blev værdien af 1 års behandling med tamoxifen vurderet i protokol DBCG 77-1c. Protokollen inkluderede postmenopausale patienter med tumorer > 50 mm og/eller spredning til lymfeknuderne i samsidige aksil. I alt 1.716 pa-

tienter og heraf 1.154 under 70 år blev randomiseret til tamoxifen plus strålebehandling versus strålebehandling alene. Efter en median observationstid på 8 år medførte tamoxifen en signifikant øgning i den recidivfri absolutte overlevelse (38% vs 33%) og overlevelse (45% vs 40%) (9).

DBCG's 82-b protokol inkluderede præmenopausale patienter med tumorer > 50 mm og/eller spredning til lymfeknuderne i samsidige aksil. Efter primær mastektomi blev 320 patienter randomiseret til CMF plus tamoxifen i 1 år og 314 til CMF uden tamoxifen. Efter en median opfølgning på 12 år var der ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse (10). Hormonreceptorstatus var ukendt hos 48% af patienterne, 40% havde receptor positive tumorer, medens 12% havde receptor negative tumorer. Studiet er ikke uforeneligt med det samlede resultat af meta-analysen og udelukker ikke en effekt af længerevarende behandling med tamoxifen efter afsluttet kemoterapi hos præmenopausale patienter med hormonreceptor positive tumorer.

EBCTCG analysen publiceret i 1998 dokumenterer (evidens level 1a), at tamoxifen har en signifikant effekt på både recidivrate og dødelighed hos alle kvinder med primær brystkræft, når tumoren er østrogen-receptor positiv eller ukendt. Tamoxifen kan derfor anbefales til alle patienter, når tumoren ikke er receptor negativ, hvis patientens forventede overlevelsen er ringere en baggrundsbefolkningens. Resultaterne fra DBCG 77-1c og 82-b er inkluderet i EBCTCG analysen og modsiger ikke den samlede konklusion.

- **Den anbefalede varighed af tamoxifen er 5 år efter afsluttet kemoterapi eller ovariektomi.**

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen tyder på, at tamoxifen givet i to år eller kortere er mindre effektivt end tamoxifen givet i 5 år (8). For 1 og 2 års varighed af tamoxifen var den proportionale reduktion i recidivraten væsentlig større, når patienten ikke samtidigt modtog kemoterapi. For 5 års tamoxifen var effekten tilstede uafhængigt af om patienterne samtidigt modtog kemoterapi både for recidivraten (47% [SD 3] proportional reduktion; $2p < 0,00001$) og for dødeligheden (26% [SD 4] proportional reduktion; $2p < 0,00001$).

Undersøgelser med en behandlingsvarighed på 1 - 2 år viser samstemmende en signifikant højere effekt af tamoxifen hos kvinder, der er ældre end 50 år, end hos yngre kvinder. Denne trend er meget svagere i de undersøgelser, der anvender 5 års behandling, som finder en 32% [SD 10] reduktion i dødeligheden hos kvinder under 50 år. Den store forskel som funktion af alder og behandlingsvarighed er uventet og har givet anledning til en nøje overvejelse af mulige fejlkilder. Der er dog ikke identificeret fejlkilder, der kan så tvivl om konklusionen.

I DBCG 89-c protokollen randomiseredes postmenopausale, højrisikopatienter med receptor positive/ukendte tumorer til adjuverende endokrin behandling med tamoxifen i 1 år versus tamoxifen i 2 år versus tamoxifen i 6 måneder efterfulgt af megestrolacetat i 6 måneder. Undersøgelsen inkluderede 2.297 patienter i perioden 1990 til 1996 og viste med en median observationstid på 4 år ingen signifikant forskel på tid til recidiv eller overlevelse (11). Disse resultater er i overensstemmelse med EBCTCG meta-analysen.

Tre publicerede randomiserede undersøgelser af 2 versus 5 års tamoxifen bekræfter resultatet af EBCTCG meta-analysen. Swedish Breast Cancer Cooperative Group

(SBCG) fandt en relativ reduktion på 18% i både recidivfri (95% CI = 4 - 29) og samlet overlevelse (95% CI = 1 - 31) hos 1.744 postmenopausale overvejende ER positive patienter randomiseret til 5 års tamoxifen ved sammenligning med 1.801 patienter randomiseret til tamoxifen i 2 år (12). Ingen af patienterne i den svenske undersøgelse havde fået kemoterapi. I en undersøgelse fra Current Trials Working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group blev 2.937 patienter randomiseret til fortsat tamoxifen i 3 år versus ingen fortsat tamoxifen efter 2 års behandling med tamoxifen og forudgående primær behandling (inklusive kemoterapi) for operabel brystkræft. Efter en median opfølgning på 2 år var der en signifikant reduktion i den recidivfrie overlevelse, men ingen signifikant forskel i den samlede overlevelse (13). De to undersøgelser inkluderede overvejende postmenopausale patienter, og der er ingen randomiserede undersøgelser, der kan afklare den optimale varighed af tamoxifen efter forudgående kemoterapi hos præmenopausale patienter.

Der er ingen holdepunkter for, at behandling med tamoxifen ud over 5 år forlænger den recidivfrie overlevelse eller overlevelsen ud over det, der kan opnås med 5 års behandling. Der er ikke fundet nogen forbedring af overlevelsen i tre publicerede undersøgelser, der tilsammen inkluderer 1.700 patienter randomiseret til 5 års tamoxifen versus mere end 5 års behandling. I den skotske undersøgelse var der ingen forskel i den recidivfrie overlevelse (14), i NSAPB B-14 var der en signifikant kortere recidivfri overlevelse i tamoxifen gruppen (15) medens der i ECOG undersøgelsen var en signifikant bedre overlevelse (16). To store undersøgelser aTTom og ATLAS forventes tilsammen at ville randomisere 20.000 patienter til kortere versus længere varende behandling med tamoxifen.

5 års behandling med tamoxifen medfører en forlængelse af den recidivfrie overlevelse og muligvis også af den totale overlevelse ved sammenligning med mindre end 5 års behandling (evidens level 1c). Det er usikkert, om en yderligere gevinst kan opnås ved behandling med tamoxifen i mere end 5 år. 5 til 10 års opfølgning i de igangværende og afsluttede undersøgelser er nødvendig, før den optimale varighed af behandlingen kan fastlægges.

- **En daglig dosis på 20 mg anbefales for tamoxifen.**

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen viser, at en daglig dosis tamoxifen på 20 mg giver en effekt i samme størrelsesorden som 30-40 mg dagligt (*tabel 6.7*) (8). Ingen randomiserede undersøgelser har undersøgt betydningen af dosis.

En daglig dosis tamoxifen på 20 mg anbefales (evidens level 2a), da effekten i indirekte sammenligninger er den samme som effekten af højere doser.

- **Anbefalingen af tamoxifen er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget behandling med stråle- eller kemoterapi.**

I EBCTCG 1995 analysen var der en effekt af tamoxifen, både i sammenligninger af tamoxifen med ingen tamoxifen, og i sammenligninger af tamoxifen plus kemoterapi med kemoterapi alene. Specielt var der en udtalt effekt af 5 års tamoxifen hos patienter, der også modtog kemoterapi (8).

Tamoxifen påvirker celledelingen og kan derfor muligvis reducere effekten af samtidig strålebehandling eller kemoterapi. Disse teoretiske overvejelser kan derfor tale for at vente med start af tamoxifen, til anden behandling er afsluttet. Der er endnu

ingen data, der kan belyse, om sekventiel behandling er bedre end samtidig behandling. Beslutningen om at anbefale behandling med tamoxifen bør dog ikke afhænge af, om patienten samtidigt anbefales kemo- eller stråleterapi.

- **Ovariektomi (kirurgisk eller aktinisk) anbefales til kvinder med primær operabel receptor positiv brystkræft, som ikke ønsker kemoterapi.**
- **Ovariektomi kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.**

I meta-analysen publiceret af EBCTCG i 1996 er det vist, at ovariektomi forlænger den recidivfrie overlevelse og overlevelsen hos præmenopausale patienter med østrogen-receptor positive tumorer. Meta-analysen inkluderer 12 af 17 kendte undersøgelser med randomisering til ovariektomi versus ingen ovariektomi (17). Af de resterende 5 undersøgelser omhandler de fire medicinsk suppression (LHRH agonist), medens data ikke er tilgængelige fra et mindre studie med 143 patienter. I 5 af undersøgelserne modtog en subgruppe eller alle patienterne samtidigt kemoterapi. Meta-analysen er opdateret i 1996, baseret på individuelle data indsamlet i 1995 fra 2.102 patienter inklusiv 1.283 patienter med første recidiv og 1.130 dødsfald (evidens level 1a). Ovariektomi medfører før 50 års alderen en højsignifikant reduktion i recidivraten (18,5% [SD 5,5] proportional reduktion, $2p = 0,0007$) og i dødeligheden (18,4% [SD 5,7], $2p = 0,001$). Den absolutte forbedring af overlevelsen var efter 15 år 6,5% hos patienter under 50 år. For de 1.295 patienter, der ikke samtidigt modtog kemoterapi, var effekten af ovariektomi mere udtalt med reduktion af både recidivraten på 25% ([SD 7], $2p = 0,0005$) og af dødeligheden på 24% ([SD 7], $2p = 0,0006$).

EBCTCG meta-analysen indeholder ingen direkte sammenligning imellem ovariektomi og kemoterapi. Kun to randomiserede undersøgelser har sammenlignet effekten af ovariektomi med kemoterapi hos præmenopausale patienter. Den skotske undersøgelse randomiserede 167 patienter til ovariektomi, medens 165 blev randomiseret til kemoterapi med CMF i et faktorielt 2×2 design. Af de 167 patienter randomiseret til ovariektomi blev 82 samtidigt randomiseret til 7,5 mg prednisolon dagligt i 5 år, medens 83 af de 165 randomiseret til CMF samtidigt blev randomiseret til prednisolon. Efter en median observationstid på næsten 6 år var der ingen forskel i recidivfri eller total overlevelse (18). Studiets har dog kun 80% styrke til at påvise en absolut forskel på 15% i recidivfri overlevelse. Frisk frosset tumorvæv blev indsamlet prospektivt på 270 patienter, og efter randomiseringen blev der lavet en biokemisk ER bestemmelse. Retrospektive subgruppeanalyser viste for den recidivfrie overlevelse en interaktion imellem ER subgrupper (< 20 og ≥ 20 fmol/mg) og behandling, således at patienter med $ER \geq 20$ havde signifikant bedre effekt af ovariektomi.

DBCG's 89-b protokol blev gennemført i samarbejde med de onkologiske centre i Uppsala og Umeå. Efter primær kirurgi blev 732 præmenopausale patienter med ER positive tumorer randomiseret til ovariektomi eller kemoterapi med CMF. Patienterne havde operabel brystkræft med tumorspredning til de samsidige aksillymfeknuder eller primærtumor > 50 mm (DBCG højrisikogruppe). Patienterne blev i perioden januar 1990 til juni 1998 randomiseret til kemoterapi med 6 måneders CMF (cyklofosfamid 600 mg/m^2 , methotrexat 40 mg/m^2 og 5-fluorouracil 600 mg/m^2 iv 9 gange med 3 ugers intervaller) eller ovariektomi (kirurgisk eller aktinisk). Efter en median observationstid på 68 måneder blev der i november 1998 gennemført en præliminær analyse, og analysen viste ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse (19).

For de 933 patienter i EBCTCG meta-analysen, der samtidigt modtog kemoterapi, var effekten af ovariektomi mindre udtalt, og hverken recidivraten (10% [SD 9], $2p > 0,1$) eller dødeligheden var signifikant reduceret (10% [SD 9], $2p > 0,1$). Tillæg af ovariektomi til kemoterapi kan derfor ikke anbefales på nuværende tidspunkt. Det negative resultat af meta-analysen kan dog alene være betinget af det ringe patientantal (17).

Ovariektomi har hos kvinder med primær brystkræft og ER positive tumorer en effekt, der er sammenlignelig med CMF (evidens level 1c), og kan anbefales til kvinder, der ikke ønsker kemoterapi (evidens level 1a). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ovariektomi er sammenlignelig med effekten af CEF, om ovariektomi givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen, eller om kirurgisk og aktinisk ovariektomi kan erstattes af medicinsk behandling.

Referencer:

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1601-8.
2. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr., Deshler A et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.
3. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-negative breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3: S43-S51.
4. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3: S52-S64.
5. Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer (summary of the 2001 update). *CMAJ* 2001; 164: 213.
6. Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer (summary of the 2001 update). *CMAJ* 2001; 164: 644-6.
7. Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, Cox CE, Davidson NE, Edge SB et al. NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14: 33-49.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
9. Mouridsen HT, Andersen AP, Brincker H, Dombernowsky P, Rose C, Andersen KW. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients: present status of Danish Breast Cancer Cooperative Group trials. *NCI Monogr* 1986; 115-8.
10. Andersson M, Kamby C, Jensen MB, Mouridsen H, Ejlersten B, Dombernowsky P et al. Tamoxifen in high-risk premenopausal women with primary breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Report from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82-b Trial. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1659-66.
11. Andersen J, Andersson M, Andersen KW, Dombernowsky P, Mouridsen H, Rose C et al. A randomized phase III trial of adjuvant therapy with tamoxifen for one year (TAM1) vs tamoxifen for two years (TAM2) in postmenopausal high risk patients with estrogen receptor positive or estrogen receptor unknown breast cancer. A DBCG study. *Eur J Cancer* 1998; 34: S41 (Abstr 168).
12. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1543-9.
13. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1834-9.
14. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74: 297-9.
15. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-42.

16. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1828-33.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
18. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. *Lancet* 1993; 341: 1293-8.
19. Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen H, Kamby C, Kjaer M, Rose C et al. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 19: 128a (Abstr 248).

7 Eksperimentelle medicinske behandlinger

7.1 Adjuverende behandlinger under klinisk afprøvning

7.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At identificere adjuverende behandlinger til patienter med operabel brystkræft, som er under afprøvning i store randomiserede men endnu upublicerede undersøgelser.

Metode

Status udarbejdet på baggrund af indberetninger til National Cancer Institute of Physician Data Query (1), Breast International Group's (BIG) overview og abstrakts publiceret de seneste 2 år på ASCO, ECCO og ESMO møderne.

Rekommandationer

- Bifosfonater kan hos kvinder med primær operabel brystkræft ikke anbefales til forebyggelse af knoglemetastaser udenfor randomiserede kliniske undersøgelser.
- Andre former for endokrin terapi, end tamoxifen og ovariectomi, kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske undersøgelser.
- Immunterapi med BCG, levamisol og uspecifikke immunstimulanter frarådes. Trastuzumab kan på nuværende tidspunkt ikke anbefales til kvinder med primær operabel brystkræft udenfor randomiserede kliniske undersøgelser.
- Andre former for polykemoterapi, end CMF og CEF, kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske undersøgelser.

7.1.2 Baggrund for anbefalingerne

I 20 år var Tamoxifen og CMF (cyklofosamid, methotrexat og 5-fluorouracil) standarden for adjuverende systemisk behandling ved operabel brystkræft. Introduktionen af anthracyklinerne har givet et paradigmeskift, og mange nye adjuverende behandlinger er under klinisk afprøvning. Disse omfatter kemoterapi, endokrine behandlinger, bisfosfonater og biologiske behandlingsprincipper. I Danmark er der gennemført en stor randomiseret undersøgelse med bisfosfonat (DBCG 89-d), medens aromataseinhibitorer (DBCG 89-cX og BIG 98-1) og taxoider (BIG 98-2) er under afprøvning. Endelig er lang række af biologiske behandlinger under udvikling. Der er allerede startet randomiserede undersøgelser med vacciner (BCG), interferon og antistoffer (trastuzumab).

- **Bifosfonater kan hos kvinder med primær operabel brystkræft ikke anbefales til forebyggelse af knoglemetastaser udenfor randomiserede kliniske undersøgelser.**

Bisfosfonaternes biologiske potentiale blev beskrevet for mere end 30 år siden (2), og bisfosfonaterne har igennem en dekade været brugt i behandlingen af hypercalcæmi. Patienter med ossøse metastaser har en palliativ men ikke livsforlængende effekt af bisfosfonater. Bisfosfonaternes rolle i den palliative behandling er dog endnu ikke endeligt fastlagt.

Tre randomiserede undersøgelser har givet modstridende informationer om effekten af bisfosfonater, når de bruges i den adjuverende situation. Heidelberg gruppen randomiserede 302 patienter med operabel brystkræft og mikrometastaser i knoglemarven til 1.600 mg clodronat oral dagligt i 2 år versus placebo. Undersøgelsen viste

efter en median opfølgning på 3 år en signifikant reduktion i antallet af knoglemetastaser (8% vs 17%), viscerale metastaser (8% vs 19%) og overlevelse (96% vs 85%, $p = 0,001$) (3). Til påvisning af mikrometastaser i knoglemarven anvendte gruppen immunohistokemisk påvisning af en eller flere TAG-12 positive celler. Metoden er ikke valideret af andre uafhængige grupper, og det er derfor vanskeligt at generalisere resultaterne. En foreløbig rapport fra en finsk undersøgelse giver fuldstændig modstridende resultater (4). I en dobbeltblind undersøgelse randomiserede den finske gruppe 299 patienter til clodronat eller placebo. Efter mindst 5 års opfølgning var der en signifikant forværring i antallet af knoglemetastaser (26% vs 18%), non-ossøse metastaser (45% vs 27%) og overlevelsen (68% vs 81%). Den tredje og største undersøgelse er en multicenter og multinational undersøgelse, som har inkluderet 1.079 patienter med operabel brystkræft, der er randomiseret til clodronat versus placebo (5). Undersøgelsen viste ingen signifikant effekt af clodronat på antallet af knoglemetastaser, non-ossøse metastaser eller overlevelse. I den 2 årige behandlingsperiode viste en subanalyse dog signifikant færre ossøse metastaser.

Resultaterne af de tre clodronatstudier er modstridende, og især er resultatet af overlevelsesevalueringerne overraskende i de to meget små studier (3, 4). ASCO har i marts 2000 publiceret evidensbaserede retningslinier for behandling med bisfosfonater og konkluderer, at bisfosfonater ikke kan anbefales til forebyggelse af knoglemetastaser hos kvinder med primær operabel brystkræft (6). Flere randomiserede, men endnu upublicerede undersøgelser afventes, og omfatter undersøgelser med mere potente aminobisfosfonater og bedre absorption. Blandt disse undersøgelser er DBCG 89-d med oral pamidronat, SWOG S9905 med iv zolendronat og NSABP B34 med oral clodronat.

- **Andre former for endokrin terapi, end tamoxifen og ovariectomi, kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske undersøgelser.**

Nye tiltag er i gang inden for fire hovedgrupper af endokrin terapi. Disse omfatter østrogen-receptor modulatorer (tamoxifen derivater), specifikke aromatase-inhibitorer, gonadotropin-analoger og progesteron-receptor modulatorer (anti-progestiner). Ingen af disse behandlinger har dog i randomiserede undersøgelser demonstreret en signifikant forbedring af recidivfri eller total overlevelse, og behandlingerne kan være mere toksiske end tamoxifen. Indtil der foreligger resultater, der dokumenterer bedre effekt og/eller en reduktion af bivirkningerne, kan disse behandlinger ikke anbefales.

- **Immunoterapi med BCG, levamisol og uspecifikke immunostimulanter frarådes. Trastuzumab kan på nuværende tidspunkt ikke anbefales til kvinder med primær operabel brystkræft udenfor randomiserede kliniske undersøgelser.**

Yderligere forbedringer i behandlingen af primær operabel brystkræft kan formentlig opnås via en videreudvikling af stråle-, cytotoxisk- og endokrin terapi. Immunoterapi med BCG, levamisol og en række uspecifikke immunstimulerende er testet i randomiserede undersøgelser. EBCTCG meta-analysen publiceret i 1992 inkluderede 24 undersøgelser, hvor 6.300 kvinder blev randomiseret til en af de tre behandlinger versus kontrol (7). Hverken samlet eller hver for sig var der i meta-analysen en signifikant forbedring af overlevelse eller recidivfri overlevelse for nogen af de tre grupper. Tilføjelsen af BCG medførte derimod en signifikant forringelse af både overlevelse og recidivfri overlevelse. I DBCG's 77-1b og 77-1c protokol blev 244 patienter randomi-

seret til Levamisol, og undersøgelserne indgår i meta-analysen. Der er siden 1992 ikke gennemført undersøgelser, der kan tænkes at påvirke meta-analysens resultater om immunterapi, og den er derfor ikke opdateret. Egentlige gennembrud kan kun forventes via introduktion af helt nye behandlingskoncepter. Der fokuseres derfor i stigende grad på de behandlingsmuligheder, som er skabt af den moderne bioteknologi. Specielt bioterapi omfattende cytokiner, enzymer, hormoner, vacciner, antistoffer og genterapi har fået stor bevågenhed.

Trastuzumab er et genetisk modificeret monoklonalt antistof, der er 95% humant og 5% murint. Ved fremskreden brystkræft har trastuzumab som enkeltstof en moderat effekt, medens kombinationsbehandling med kemoterapi synes lovende. Der er endnu ikke publiceret artikler eller abstrakts, der belyser den adjuverende effekt af trastuzumab ved primær operabel brystkræft. To undersøgelser med randomisering til kemoterapi plus trastuzumab versus samme kemoterapi alene er initieret i USA. NSABP's protokol B31 forventes at rekruttere 1.000-2.700 patienter, der immunohistokemisk har overekspression af ErbB2 (3+), medens NCCTG N9831 forventes at rekruttere cirka 3.000 patienter med amplifikation eller overekspression af ErbB2. Europæiske undersøgelser er under planlægning.

- **Andre former for polykemoterapi, end CMF og CEF, kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske undersøgelser.**

Docetaxel, paclitaxel og vinorelbine er kemoterapeutika, der i starten af 1990'erne blev introduceret i behandlingen af fremskreden brystkræft. Fælles for disse stoffer er, at de hæmmer celledelingen via "tubulin mikrotubuli systemet", og flere er under udvikling. For paclitaxel foreligger der nu resultater publiceret i abstracts fra to store adjuverede undersøgelser, og enkelte undersøgelser med docetaxel og vinorelbine er afsluttet, men endnu upublicerede. CALGB koordinerede Intergroup (INT 0148) undersøgelsen, der inkluderede 3.170 patienter med lymfeknude-metastaser. Patienter blev randomiseret til 4 serier adriamycin plus cyklofosfamid, 600 mg/m² (AC) iv med 21 dages mellemrum versus samme AC efterfulgt af 4 serier paclitaxel (175 mg/m²). Endvidere blev patienterne randomiseret til 60, 75 og 90 mg adriamycin pr. m². Efter en median opfølgning på 8 måneder viste interrimsanalysen en signifikant længere recidivfri og total overlevelse (26%) for patienter randomiseret til paclitaxel (8). I en senere interrimsanalyse er der dog ikke længere en signifikant forskel. Der er også rettet kritik mod undersøgelsen på grund af den korte opfølgning, og for, at tillæg af paclitaxel fører til sammenligning af to forskellige varigheder af kemoterapi (3 vs 6 måneder). En mindre undersøgelse fra M.D. Anderson inkluderede 524 patienter, der enten fik primær kemoterapi eller adjuverende kemoterapi. Patienterne blev randomiseret til 8 serier med 3 ugers interval af CAF (500 mg cyklofosfamid iv pr. m² dag 1, 50 mg adriamycin pr. m² iv over 72 timer og 500 mg 5-fluoruracil iv pr. m² dag 1 + 4) eller 4 serier af CAF efterfulgt af 4 serier paclitaxel (250 mg iv pr. m² over 24 timer). Efter en median opfølgning på 43,5 måneder var den recidivfrie overlevelse 81,5% i CAF gruppen, og 85,2% CAF/paclitaxel gruppen (p = 0,2) (9).

På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for, at taxaner eller vinorelbine bør inkluderes i den systemiske behandling af primær operabel brystkræft. Konklusionen er i overensstemmelse med rekommandationerne fra NIH konsensus konferencen afholdt 1. – 3. november 2000. Ud over de randomiserede undersøgelser, der er anført i *tabel 7.1*, er der igangværende undersøgelser i Spanien, Grækenland, Tyskland og mange andre lande. Design og status for disse undersøgelser er ikke kendt.

Tabel 7.1. Adjuverende paclitaxel, docetaxel og vinorelbine

	Design elementer	Publicerede abstrakts
	N Regimer	Recidivfri Overlevelse
AFSLUTTEDE		
CALGB INT0148	3.170 AC +/- Pac	86 vs 90 # 95 vs 97 #
NSAPB B-28	(3050) AC +/- Pac	
M.D. Anderson	524 8FAC vs 4Pac+4FAC	81 vs 85 ns Ukendt
CALGB 9741	(1584) 4AC⇒4Pac vs 4A⇒4Pac⇒4C	
FRE PACS-01	(1600) FEC +/- Doc	
E-2197	(2778) AC vs Adoc	
FRE GFEA-09	(640) FEC vs EV(vinorelbine)	
AKTIVE		
NSABP B-27	(2400) AC vs Neo(AC⇒Doc) vs NeoAC⇒Doc	
NCI V99-1562	(1000) CEF vs Epac	
INT INT23/96	(900) A⇒CMF vs Apac⇒CMF vs Neo	
BIG BIG-2-98	(3200) 2x2: A vs A+Doc +/- C	
NSABP B-30	(4000) AC⇒Doc vs ADoc vs AdocC	
E-1199	(2800) AC⇒Pac vs AC⇒Doc	
ns: ikke significant, #: p < 0,05, Pac: paclitaxel, Doc: docetaxel, Neo: Neoadjuvant, (): Planlagt		

Referencer:

1. Cancer trials. A service of the National Cancer Institute. www.cancernet.nci.nih.gov 2001.
2. Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, Casey PA, Muhlbauer RC. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution. Calcif Tissue Res 1968; Suppl-10a.
3. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med 1998; 339: 357-63.
4. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant Clodronate Treatment Does Not Reduce the Frequency of Skeletal Metastases in Node-Positive Breast Cancer Patients: 5-Year Results of a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2001; 19: 10-7.
5. Powles TJ, Paterson S, Ashley S, Resenqvist K, Tidy A, Nevantus A et al. A placebo controlled trial of clodronate for prevention of bone metastases in patients with primary operable breast cancer. Bone 2000; 26: 42S (Abstr B48a).
6. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. J Clin Oncol 2000; 18: 1378-91.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Lancet 1992; 339: 1-15.
8. Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirincione C, Goldstein L, Martino S et al. Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 101a (Abstr 390).
9. Thomas E, Buzdar A, Theriault R, Singletary S, Booser D, Valero V et al. Role of paclitaxel in the adjuvant therapy of operable breast cancer: preliminary results of a prospective randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 19a (Abstr 285).

8 Opfølgning og kontrol

8.1 Resumé af DBCG anbefalinger

8.1.1 Formål

At opnå den mest hensigtsmæssige strategi ved rutineopfølgning i hospitalsregi efter operation for primær brystkræft, for derved at sikre alle patienter et tilbud om evidensbaseret postoperativ kontrol.

8.1.2 Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende.

8.1.3 Rekommandationer/konklusion

- Patienter, der indgår i undersøgelser (protokoller) eller kvalitetssikringsprogrammer, bør tilbydes et kontrolprogram, der retter sig efter formålet med undersøgelsen. Kontrollen udføres sædvanligvis hver 3.- 6. måned i 5 år og herefter én gang årligt. Varigheden af kontrollen afhænger af formålet med protokollen.
- Kontrollen, der bør rette sig efter formålet, omfatter sædvanligvis (som minimum) anamnese og objektiv undersøgelse af det loko-regionale område og kontralaterale bryst suppleret med mammografi (og ultralyd). Hos asymptomatiske patienter uden kliniske tegn på lokalt eller regionalt recidiv er der ikke indikation for at foretage yderligere parakliniske undersøgelser.
- For mastektomerede patienter gælder, at der ikke er sikker evidens for at rutinekontrol i hospitalsregi påvirker morbiditet, mortalitet eller livskvalitet. Det er fortsat uafklaret om tidlig opsporing af lokale og regionale recidiver medfører en forbedret overlevelse.
- For lumpektomerede patienter gælder, at tidlig opsporing af recidiv i ipsilaterale bryst formentlig øger muligheden for kurabilitet. Disse patienter bør derfor tilbydes kontrol i hospitalsregi.

8.2 Baggrund

Patienter, der er radikalt behandlet for primær brystkræft, har foruden risiko for sequelae efter operation og eventuel adjuverende strålebehandling og systemisk behandling også risiko for recidiv og udvikling af ny primær tumor. Et formaliseret opfølgningsprogram bør derfor tage højde for alle disse faktorer. Rutinekontrol uden for rammerne af kliniske undersøgelser (protokoller) og kvalitetssikringsprogrammer med veldefinerede formål, er imidlertid kun indiceret, hvis der er dokumentation for, at kontrollen fører til det ønskede resultat (1). I denne oversigt gennemgås vor viden om dette, og det diskuteres om patienter, der behandles/følges uden for DBCG's behandlingsprotokoller, -forskrifter og kvalitetssikringsprogrammer rutinemæssigt bør kontrolleres i hospitalsregi. Konklusioner og anbefalinger kan således anvendes til tilrettelæggelse af opfølgningsprogrammer uden for kliniske studier og kvalitetssikringsprogrammer. Patienter, der indgår i DBCG's undersøgelser vedrørende registrering af sequelae efter behandling, livskvalitet og recidivopsporing bør følge protokolernes retningslinjer.

8.2.1 Formål

Hovedformålet med formaliseret rutineopfølgning og kontrol af patienter, der er behandlet for primær brystkræft, kan inddeles i seks delmål (2, 3, 4) (tabel 8.1).

8.2.2 Screening for ny primær tumor

Risikoen for ny primær tumor hos en patient, der er opereret for brystkræft, er øget - specielt ved lobulært karcinom, idet op til 1% patienterne årligt vil udvikle tumor i det kontralaterale bryst. Risikoen stiger med faldende alder. Patienter, der har fået påvist brystkræft før 40 års alderen, har efter 25 år en kumulativ risiko på 31% for en ny primær malign sygdom. Dette er især betinget af forøget risiko for modsidig brystkræft (SIR 7,4; 95% CI 6,4 - 8,6) og cancer ovarii (SIR 6,0; 95% CI 3,7 - 9,2) (5).

8.2.3 Recidiv i ipsilaterale bryst

Patienter, der har fået foretaget brystbevarende terapi (lumpektomi og strålebehandling), har risiko for udvikling af lokalrecidiv i det residuale bryst. Risikoen ligger på 7% efter 5 år og 20% efter 20 år (6). Risikoen for lokalrecidiv i brystet afhænger af en lang række faktorer så som tumorstørrelse, tumortype, tumors lokalisation i brystet (herunder multicentricitet), tilstedeværelse af DCIS/LCIS, resektionsafstand, operationsmetode og strålebehandling, herunder boost (7).

Patienter med recidiv i ipsilaterale bryst har mere end tre gange øget risiko for udvikling fjernmetastaser (8), og 5- og 10 års overlevelsen er opgjort til henholdsvis 69% og 57% (6). Det er uafklaret, om udvikling af ny tumor/recidiv i ipsilaterale bryst er årsag til senere opståen af fjernmetastaser eller om recidivet blot er en markør for tumors aggressivitet/det metastatiske potentiale og dermed for tilstedeværelse af subklinisk dissemineret sygdom/udvikling af fjernmetastaser (8).

Hvis recidivet opdages tidligt, er det muligt nogle kan kureres ved fornyet (salvage) operation. Mastektomi er sædvanligvis eneste mulighed, idet fornyet resektion sjældent er gennemførlig, hvis der samtidigt skal opnås radikalitet og et acceptabelt kosmetisk resultat. Betydningen af systemisk adjuverende behandling til denne patientkategori er uafklaret (6).

8.2.4 Tidlig påvisning af recidiv

Det gælder for både loko-regionale og fjernrecidiver, at recidivraten er størst fra det 2. til 5. år, men den er stadig til stede efter mere end 15 år (2, 9, 10).

8.2.5 Isoleret lokalt eller regionalt recidiv

Forekomsten af langtidsoverlevende har ført til antagelsen af, at patienter med isoleret lokalt eller regionalt recidiv er potentielt kurable. I et dansk materiale var således en tredjedel af patienterne med loko-regionalt recidiv i live op til 10 år efter recidivet (11). Udviklingen af lokalt og eller regionalt recidiv, er dog generelt forbundet med stor risiko for senere udvikling af dissemineret sygdom og dermed en dårlig prognose. Som omtalt under afsnit 8.2.3 "Recidiv i ipsilaterale bryst" er det uvist, om det er tilstedeværende (efterladte) tumorceller i det loko-regionale område, der giver anledning til fjernmetastaser, eller om udvikling af loko-regionalt recidiv blot er en markør for stor tumoraggressivitet og tidlig subklinisk dissemineret sygdom (9). Ved aggressiv (radikal) lokal og eventuel systemisk behandling af isoleret loko-regionalt recidiv, antages det imidlertid, at det er muligt at hindre disseminering hos nogle patienter (12, 13). Selvom der ikke foreligger kontrollerede undersøgelser, der understøtter den kurative effekt af lokalbehandling (kirurgi og strålebehandling), og selvom der kun foreligger et enkelt randomiseret forsøg med systemisk adjuverende behandling (ta-

moxifen) (14), antages det, at tidlig opsporing af recidiv i det loko-regionale område har et kurativt potentiale, og således får et kurativt sigte (15, 16, 17).

8.2.6 Fjernmetastaser

Tidlig diagnose af fjernrecidiv er i de fleste opgørelser forbundet med forlænget overlevelse fra første recidiv, hvilket formentlig skyldes "lead time bias" (3, 18). Behandling af dissemineret brystkræft er først og fremmest palliativ og kun undtagelsesvis kurativ. Tidlig opsporing af fjernmetastaser tager således sigte mod at lindre og forebygge forværring af symptomerne (19).

8.2.7 Diagnostik og behandling af sequelae efter primær og adjuverende behandling

Udvikling af ekstremitets-lymfødem er en hyppig senkomplikation til lokalbehandling af brystkræft. Risikoen for udvikling af lymfødem er især relateret til omfanget af det kirurgiske indgreb og til eventuel strålebehandling mod aksillen. Med sentinel node teknikken, er der indført et nyt behandlingsprincip, der sigter mod at mindske risikoen for sequelae efter aksilindgrebet, selvom evidens herfor ikke foreligger endnu. Det er derfor vigtigt fremover at følge udviklingen på dette felt, og det kan kun ske ved monitorering i forbindelse med opfølgning af såvel patienter opereret med sædvanlig aksiloperation og patienter, hvor sentinel node teknikken har været anvendt. Traditionelt diagnosticeres lymfødem ved måling af overarmens circumference, idet lymfødem sædvanligvis defineres som mere end 20 mm forskel på armene. Lymfødem kan optræde mange år efter lokalbehandling. Tidlig intervention med ekstern kompression antages at være vigtig for prognosen (4). Andre komplikationer er sjældne. Af disse kan nævnes smerter og fibrose i det strålebehandlede område. Endvidere kan efter strålebehandling ses lungefibrose og udvikling af sekundære tumorer samt neuropati af plexus brachialis.

8.2.8 Psykosocial støtte og rådgivning

Med henblik på at øge rehabiliteringsprocessen antages psykosocial støtte og rådgivning at være nødvendig umiddelbart efter den primære behandling, idet man bør diskutere emner som "frygt for recidiv", genetisk testning, graviditet, kontraception og menopausale gener (4). Endvidere bør patienten undervises i selvundersøgelse og instrueres i at henvende sig ved symptomer (4). Det formodes desuden, at psykosocial støtte i den postoperative periode medfører, at patienten bedre kan magte at være behandlet for en kræftsygdom og have mistet et bryst/fået et deformeret bryst (20, 21). Undersøgelser tyder således på, at psykosocial intervention kan øge livskvaliteten (22). Der foreligger en ældre randomiseret undersøgelse, der viser, at psykosocial intervention (psykoterapi) er forbundet med en forlænget overlevelse hos patienter med dissemineret brystkræft (23, 24) (evidens level 2b). Der er dog også arbejder, der ikke kan påvise dette (25), og det kan ikke udelukkes, at postoperativ rutinekontrol i hospitalsregi (på en kræftafdeling) øger angst og frygt for recidiv, og at kontrollen måske bedst foregår hos den praktiserende læge (18, 20, 26, 27) (evidens level 2b).

8.2.9 Kvalitetssikring af den primære behandling

Forudsætningen for effektiv kvalitetssikring er, at der sker en klinisk opfølgning af patienterne, idet behandlingseffekt, bivirkninger, sequelae m.v. nøje registreres. Kontrol kan således ikke blot have et egentligt videnskabeligt formål (f.eks. udvikling af mere effektiv eller skånsom behandling), men har også til formål at sikre kvaliteten

både "over tid" (intra-institutionelt) og i hele landet (inter-institutionelt). Det er imidlertid vigtigt, at rutinekontrol ikke blot er en individuel sikring af, at patienten ikke har recidiv eller bivirkninger/sequelae, men at kontrollen er systematisk anlagt med henblik på at besvare de "endpoints", der er vigtige for at vurdere kvaliteten (18). Det er alene ved systematisk data-indsamling og registrering, at morbiditet, mortalitet og livskvalitet ved forskellige behandlingsregimer kan vurderes (evidens level 2b).

8.3 Kontrolhyppighed

Hyppigheden af kontrol er en afvejning af effekt overfor omkostninger i form af ubehag, induktion af stress, pris m.v. (28, 29, 30). Ved en konsensus-konference i 1995 (4) konkluderes det, at der bør udføres 4 årlige kontroller de første to år efter operationen, og herefter 2 kontroller årligt de næste tre år, efterfulgt af et årligt kontrolbesøg (livslangt). European School of Oncology (ESO) anbefaler i sit referenceprogram (2) kontrol hver 3.-4. måned de første tre år, herefter kontrol hver 6. måned i to til tre år, efterfulgt af årlig kontrol. I de vejledende retningslinjer fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) foreslås kontrol hver 3. til 6. måned i tre år, efterfulgt af kontrol hver 6. til 12. måned de næste to år, og herefter kontrol én gang årligt (31) (evidens level 5). Der foreligger imidlertid ingen evidens for, at de mindre forskelle i rekommandationerne påvirker det kliniske forløb og mortaliteten. I et randomiseret studie finder man således ingen effekt af hyppig kontrol (32, 33). Det skal endvidere bemærkes, at der ikke foreligger randomiserede studier, der har vurderet effekten af formaliseret kontrol i hospitalsregi versus ingen kontrol (18).

På det foreliggende må man konkludere, at ekspertgrupper (evidens level 5) anbefaler kontrol i hospitalsregi med varierende hyppighed og varighed (op til livslang) (2, 4, 31, 34, 35), selvom der foreligger en række studier, der viser, at postoperativ rutinekontrol i hospitalsregi ikke påvirker overlevelsen, morbiditeten eller livskvaliteten (18, 25, 33, 36, 37, 38). Rutinekontrol kan derfor ikke anbefales til alle patienter, der er behandlet for primær brystkræft. Patienter, der indgår i protokollerede undersøgelser og kvalitetssikringsprogrammer med veldefinerede og monitorerede endpoints, bør følge et kontrolprogram, der kan besvare undersøgelsens/programmets formål (28).

DBCG anbefaler systematisk opfølgning og kontrol af alle patienter, der indgår i kliniske forsøg, eller som følges i henhold til behandlingsforskrifter. Kontrollen, der omfatter anamnese og klinisk undersøgelse (lokalt, regionalt og kontralateralt), udføres 2 gange årligt de første 5 år, og herefter årligt til i alt 10 år efter operationen. Patienter, der kontrolleres udenfor DBCG regi (f.eks. patient > 75 år med receptor negativ tumor), kan følges hos egen læge, idet DBCG vejledende retningslinjer bør følges.

Patienter, der har fået foretaget lumpektomi, bør tilbydes postoperativ rutinekontrol, idet disse patienter måske kan kureres med "salvage" mastektomi i tilfælde af recidiv i residuale (ipsilaterale) bryst (8). Anbefalingen, der er almindelig international enighed om (evidens level 5), hviler på 'common sense', idet der ikke i litteraturen er kontrollerede undersøgelser, der viser at tidlig diagnostik af lokalrecidiver - gennem et formaliseret opfølgningsprogram - forbedrer overlevelsen.

Patienter, der er mastektomerede, og som udvikler lokalt eller regionalt recidiv (uden samtidigt fjernrecidiv) behandles med kurativ intension (kirurgi så radikal som muligt suppleret med strålebehandling, hvis det ikke er givet tidligere). Det er uafklaret om et formaliseret opfølgningsprogram, der medfører tidlig opsporing af loko-regionale recidiver, i denne situation kan forbedre overlevelsen. Retrospektive undersøgelser antyder dog, at aggressiv lokal radikal behandling af patienter med lokalt eller regio-

nalt recidiv efter mastektomi kan hindre, at fjernmetastaser opstår (13, 16) (evidens level 4).

8.4 Hvad bør kontrolleres?

8.4.1 Screening for loko-regionalt recidiv

Hvis der tilrettelægges protokolleret rutinekontrol bør denne foruden det protokollerede formål, imidlertid også - af videnskabelige hensyn - tilpasses internationale re-kommandationer. Samtlige studier og konsensus-rapporter (2, 4, 31, 35) er enige om at anbefale anamnese og objektiv undersøgelse af bryst/thoraxvæg samt af lymfeknuder regionalt og på halsen (evidens level 2b). Selvom der ikke foreligger undersøgelser, der viser at tidlig opsporing og behandling gennem et formaliseret opfølgingsprogram af recidiv i ipsilaterale mamma øger kurabiliteten (overlevelsen), er der dog almindelig enighed (evidens level 5) om at anbefale mammografi én gang årligt til alle lumpektomerede patienter (se afsnit 4.3 "Brystbevarende operation").

8.4.2 Screening for metastatisk sygdom (fjernrecidiv)

Flere undersøgelser har vurderet værdien af rutinemæssig brug af andre parakliniske undersøgelser i form af røntgenundersøgelse af thorax, knoglescintigrafi, ultralydsskanning af lever samt hæmatologisk og biokemisk status herunder tumormarkører (f.eks. CEA, CA 15.3). Ingen af disse arbejder kan påvise gavnlig effekt på overlevelsen af disse rutineundersøgelser (25, 31, 38, 39). Der er derfor ikke indikation for parakliniske undersøgelser hos asymptomatiske patienter uden kliniske tegn på recidiv (evidens level 1) (30, 31, 35, 40, 41).

8.4.3 Screening for ny primær tumor (mammografi af kontralaterale bryst)

Rationalet for rutinemæssig anvendelse af follow-up mammografi i den postoperative periode hviler på antagelsen af, at tidlig opsporing og behandling af nye primære tumorer i kontralaterale mamma øger muligheden for kurativ behandling og dermed overlevelsen. Dette er begrundet i den gunstige effekt af populationsbaseret mammografi-screening (31) (evidens level 1). Det er muligt, at der foreligger samme effekt af follow-up mammografi som af populationsbaseret mammografi-screening. Størrelsen af denne effekt er imidlertid uvis, og skal opvejes mod den relativt dårlige prognose for patienter, der er behandlet for brystkræft sammenlignet med baggrundspopulationen. Statistiske overvejelser ('competing risks') gør, at det formentlig ikke vil være muligt at dokumentere effekten af follow-up mammografi, med mindre der inkluderes meget store (globale) patient-materialer i en randomiseret undersøgelse. Anbefaling af mammografi bunder således mest i tradition, idet der ikke foreligger dokumentation for, at follow-up mammografi nedsætter morbiditeten eller øger overlevelsen. Det er dog således, at ekspertvurderinger og konsensusrapporter samstemmende anbefaler mammografi af kontralaterale bryst en gang årligt.

For lumpektomerede patienter gælder, at mammografi suppleret med ultralyd af ipsilaterale bryst anbefales alle patienter. Formålet med denne opfølgning er tidlig opsporing af lokalrecidiv med henblik på "salvage" mastektomi (jævnfør 8.2). Værdien af ultralydsskanning, mammografi og MR skanning ved undersøgelse af det strålebehandlede bryst er dog fortsat uafklaret (42, 43).

8.4.4 Gynækologisk cancer

Yngre patienter, der er behandlet for primær brystkræft, har ca. seks gange øget risiko for ovarie cancer (5). Ydermere har patienter, der får adjuverende tamoxifen, en øget risiko for endometriecancer (44, 45, 46). Den øgede risiko for gynækologisk cancer hos patienter, der er behandlet for primær brystkræft, har ført til, at flere ekspertgrupper og konsensusrapporter (evidens level 5) anbefaler, at gynækologisk undersøgelse inkluderes i det formaliserede opfølgningsprogram (4, 35). Der foreligger imidlertid ingen kontrollerede undersøgelser, der dokumenterer, at formaliseret rutinekontrol i hospitalsregi medfører tidligere diagnostik og forbedrede behandlingsresultater.

8.5 Konklusion

For mastektomerede patienter gælder, at der ikke er evidens for at rutinekontrol påvirker morbiditet, mortalitet eller livskvalitet. Principielt bør det derfor kun være patienter, der indgår i kliniske forsøg eller veldefinerede kvalitetssikringsstudier, der tilbydes formaliseret opfølgning (kontrol). Selvom det er fortsat uafklaret, om tidlig opsporing af lokale eller regionale recidiver gennem formaliseret opfølgningsprogram medfører en forbedret overlevelse, er der dog almindelig enighed om, at disse patienter bør tilbydes klinisk kontrol, med henblik på diagnostik af loko-regionalt recidiv, suppleret med mammografi af det kontralaterale bryst.

For lumpektomerede patienter gælder, at tidlig opsporing af recidiv i ipsilaterale bryst måske øger chancen for helbredelse. Disse patienter bør derfor tilbydes kontrol, bestående i anamnese, klinisk undersøgelse og årlig mammografi suppleret med ultralydsskanning.

Hos asymptomatiske patienter uden kliniske tegn på recidiv er der ikke indikation for at foretage yderligere undersøgelser. Patienterne bør tilbydes kontrol hver 6. måned i 5 år og herefter kontrol én gang årligt. Varigheden af kontrollen afhænger af formålet med kontrollen.

8.5.1 DBCG's protokoller og forskrifter

De retningslinier for opfølgning og kontrol, der specificeres i DBCG's protokoller og behandlingsforskrifter, har sædvanligvis til formål at skaffe viden om veldefinerede endpoints inden for behandlingssequelae, livskvalitet og behandlingseffekt (recidiv). Sammensætning, frekvens og varighed af den formaliserede rutinekontrol er tilrettet dels efter formålet med protokollen dels internationale rekommandationer (2, 4, 31) samt erfaringer (evidens level 5) med hensyn til det mest optimale opfølgningsprogram.

Tabel 8.1. Formål med rutine follow-up efter primær behandling for brystkræft

Forbedring af overlevelsen	Screening for ny primær tumor Opsporing af recidiv i ipsilaterale bryst Tidlig påvisning af recidiv
Evaluering af primær behandling	Kvalitetskontrol/-sikring Diagnostik og behandling af sequelae
Rehabilitering	Psykosocial støtte og rådgivning

Referencer:

1. Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende tilrettelæggelse af den fremtidige onkologiske virksomhed: Kræft. Tilrettelæggelse af den onkologiske virksomhed. 1994; 1-96.
2. European School of Oncology (ESO). Breast Cancer - reference programme (START). 1999; 8.0 Follow-up.
3. Kamby C. Rutinekontrol af patienter med cancer mammae. Henvisningsmønsterets betydning for overlevelsen efter recidiv. Ugeskr Læg 1991; 153: 2119-2122.
4. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. 9. Follow-up after treatment for breast cancer. Can Med Ass J 1998; 158: S65-S70.
5. Olsen JH, Seersholm N, Boice JD Jr, Kruger KS, Fraumeni JF Jr. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer- a population-based incidence study. Br J Cancer 1999; 79: 673-679.
6. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy; frequency, time course, and prognosis. Cancer 1989; 63: 1912-1917.
7. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hunig R, Walther E, Harder F, Almendral A, Brandone H. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. Cancer 1989; 63: 1630-1635.
8. Fisher B, Anderson S, Fisher E, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Mamounas EP, Deutsch M, Margolese R. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. Lancet 1991; 338: 327-331.
9. Kamby C, Sengeloev L. Survival and pattern of failure following loco-regional recurrence of breast cancer. Clin Oncol 1999; 11: 156-163.
10. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol 1996; 14: 2738-2746.
11. Kamby C, Sengeloev L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. Breast Cancer Res Treat 1997; 45: 181-192.
12. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MD. Management of locoregional breast cancer. Cancer 1986; 58: 1552-1556.
13. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. Eds. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. Diseases of the breast. Philadelphia - New York: Lippincott-Raven 1996; 649-769.
14. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, Jungi WF, Thürlimann B, Cavalli F, Obrecht JP, Levyraz S, Alberto P, Adam H, Varini M, Loehnert T, Senn HJ, Metzger U, Brunner K and for the Swiss Group for Clinical Cancer Research. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: Results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. J Clin Oncol 1994; 12: 2071-2077.
15. Dahlstrøm KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. Cancer 1993; 72: 774-777.
16. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. Cancer 1993; 71: 2395-2409.
17. Miyauchi K, Koyama H, Noguchi S, Inaji H, Yamamoto H, Kodama K, Iwanaga T. Surgical treatment for chest wall recurrence of breast cancer. Eur J Cancer 1992; 28A: 1059-1062.
18. Brada M. Is there a need to follow-up cancer patients? Eur J Cancer 1995; 31A: 655-657.
19. Wertheimer MD. Against minimalism in breast cancer follow-up. JAMA 1991; 265: 296-397.
20. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, Fitzpatrick R, Vessey M. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. Br Med J 1996; 313: 665-669.
21. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichsellbaum RR, Helman S. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. J Clin Oncol 1996; 14: 3105-3111.
22. Maunsell E, Brisson J, Deschênes L, Frausure-Smith N. Randomized trial of a psychologic distress screening program after breast cancer: effects on quality of life. J Clin Oncol 1996; 14: 2747-2755.
23. Kogon MM, Biswas A, Pearl D, Carlson RW, Spiegel D. Effects of medical and psychotherapeutic treatment on the survival of women with metastatic breast carcinoma. Cancer 1997; 80: 225-230.
24. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gotthel E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. Lancet 1989; 14: 888-891.
25. GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. JAMA 1994; 271: 1587-1592.

26. Holli K, Hakama M. Effectiveness of routine and spontaneous follow-up visits for breast cancer. *Eur J Cancer* 1989; 25: 251-254.
27. Morris S, Corder AP, Taylor I. What are the benefits of routine breast cancer follow-up? *Postgrad Med J* 1992; 68: 904-907.
28. Dewar J. Follow up in breast cancer. A suitable case for reappraisal. *Br Med J* 1995; 310: 685-686.
29. Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 881-883.
30. Tomiak E, Piccart M. Routine follow-up of patients after primary therapy for early breast cancer: changing concepts and challenges for the future. *Ann Oncol* 1993; 4: 199-204.
31. ASCO Special Article. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2149-2156.
32. Gulliford T, Opomu M, Wilson E, Hanham I, Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *Br Med J* 1997; 314: 174-177.
33. Schapira DV, Urban N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA* 1991; 265: 380-382.
34. American Society of Clinical Oncology. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2149-2156.
35. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG III, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1080-1082.
36. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli DT, Distante V, Pacini P. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up [letter; comment]. *JAMA* 1999; 281: 1586.
37. Roselli del Turco M, Palli D, Cariddi A. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1996-1997.
38. Roselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA* 1994; 271: 1593-1597.
39. Thomsen HS, Andersen JA, Andersen KW, Axelsson CK, Blichert-Toft M, Dombernowsky P, Hansen M, Krag C, Mouridsen HT, Overgaard M, Rasmussen BB, Rose C, Zedeler K. Rationaliseringsgevinster inden for billeddiagnostik ved systematisk opfølgingsprogrammer i DBCG's regi. 1. *Ugeskr Læg* 1991; 153: 2270-2272.
40. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-2877.
41. Rutgers EJT, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 187-190.
42. Hassell PR, Olivetto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiol* 1990; 176: 731-735.
43. Kraemer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res* 1999; 18: 2159-2161.
44. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1013-1017.
45. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537.
46. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1: 117-120.

9 Oversigt over adjuverende behandling

9.1 Medicinsk behandling

Nedenstående er en kortfattet oversigt over de gældende DBCG retningslinier for adjuverende medicinsk behandling. De er tænkt som en vejledning, der kan benyttes, når en patient på kirurgisk afdeling orienteres om den efterbehandling, hun vil blive tilbudt på onkologisk afdeling. DBCG's mamma- og patologiskema indeholder de nødvendige grundoplysninger. Bemærk at indikationen for strålebehandling er uafhængig af indikationen for medicinsk efterbehandling, og at den først gives efter afsluttet kemoterapi, hvis operationen er radikal.

9.1.1 Hvad har du brug for at vide om patienten og hendes sygdom?

- Alder.
- Menopausestatus (*tabel 9.1*).
- Tumorstørrelse.
- Tumors malignitetsgrad.
- Tumors receptorstatus.
- Aksillens lymfeknudestatus.

Tabel 9.1 Menopausestatus

Præ- eller perimenopausal	Postmenopausal
Menostasi < 12 måneder Hysterektomi og < 55år Cyklisk hormonbehandling og < 55 år	Alle andre samt Alle ooforektomerede

9.1.2 Hvordan bestemmer du patientens risikostatus?

Baseret på prognostiske data fra DBCG's register har man justeret indikationerne for adjuverende systemisk behandling, idet patienter med en prognose signifikant dårligere end baggrundsbeholdningen anbefales efterbehandling. Der anvendes nedenstående prognostiske inddeling (*tabel 9.2*).

Tabel 9.2

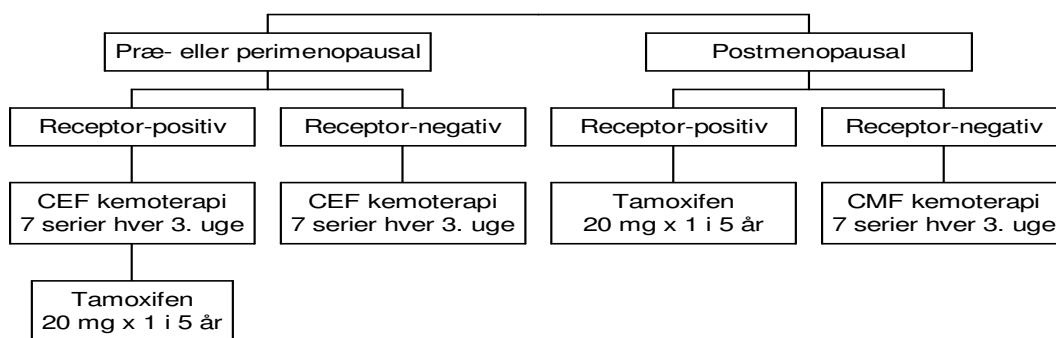
Lavrisikogruppe	Højrisikogruppe
Tumorstørrelse ≤ 20 mm <u>og</u> Malignitetsgrad 1 eller ikke-duktalet carcinom <u>og</u> Østrogen receptor positiv tumor <u>og</u> Aksillen uden metastaser <u>og</u> Alder ≥ 35 år	Tumorstørrelse > 20 mm <u>eller</u> Malignitetsgrad 2 - 3 <u>eller</u> Østrogen receptor negativ tumor <u>eller</u> Metastaser til aksillen <u>eller</u> Alder < 35 år

9.1.3 Hvilken medicinsk efterbehandling?

9.1.3.1 Lavrisikogruppe

Ingen medicinsk efterbehandling, kontrol i 10 år.

9.1.3.2 Højrisikogruppe



9.1.3.3 Undtagelser

- Ovenstående er standardbehandlinger, men kvinderne vil ofte tilbydes indgang i klinisk kontrollerede forsøg.
- Kvinder ≥ 70 år tilbydes ikke kemoterapi pga. relativ dårlig effekt i aldersgruppen.
- Kvinder ≥ 75 år vil sædvanligvis blive henvist til efterkontrol hos egen læge.

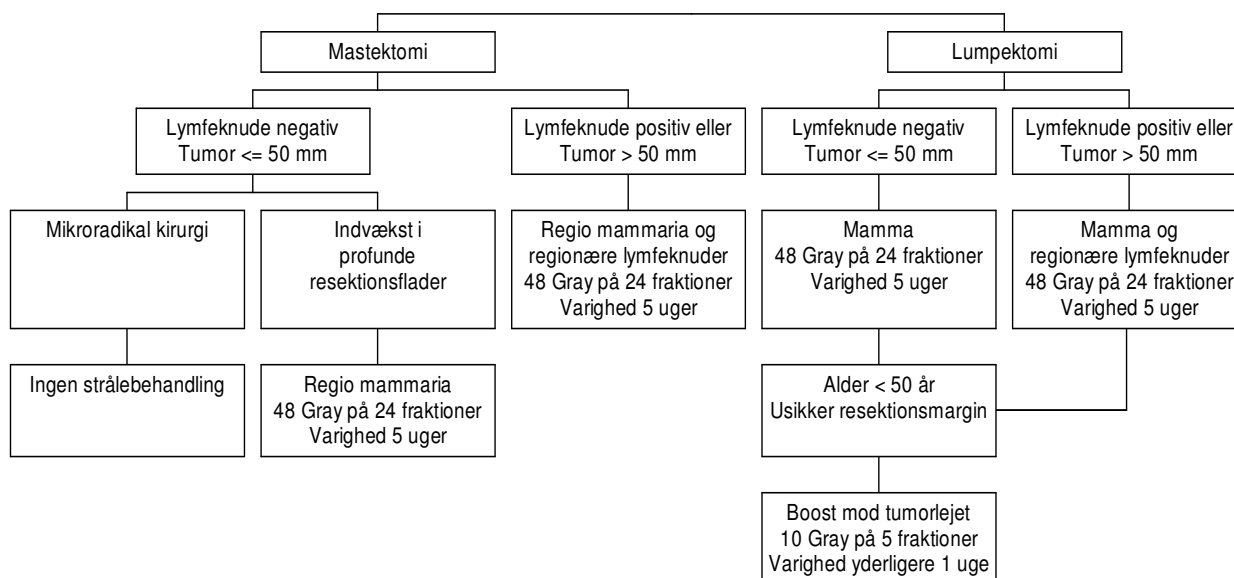
9.2 Strålebehandling

Indikationen for strålebehandling er uafhængig af indikationen for medicinsk efterbehandling og gives først efter afsluttet kemoterapi, hvis operationen er radikal.

9.2.1 Hvad har du brug for at vide om patienten og hendes sygdom?

- Alder.
- Operationstype (lumpektomi/mastektomi).
- Tumorstørrelse.
- Aksillens lymfeknudestatus.
- Radikaliteten af det kirurgiske indgreb.

9.2.2 Hvad er indikationen for strålebehandling?



9.2.3 Tidsforløb for behandlingerne

Tidsforløbet fremgår af *tabel 9.3*.

Øverst for patient, som tilbydes kemoterapi +/- endokrin behandling +/- strålebehandling. Nederst for patient, som tilbydes endokrin behandling +/- strålebehandling.

Tabel 9.3

Uge	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	23	—5 år	
Kemoterapi	+			+			+			+			+			+			+							
Endokrin behandling (Kun hvis receptor-positiv)																					+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
Strålebehandling (Hvis indiceret)																					+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
Uge	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	—5 år															
Endokrin behandling	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
Strålebehandling (Hvis indiceret)													+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

Bemærk:

- Ved lymfeknude-positiv sygdom medbestråles hele aksillen, hvis der er fjernet mindre end 10 lymfeknuder, eller hvis operationen i aksillen i øvrigt er uradikal.
- Kvinder > 70 år med tumor > 50 mm eller lymfeknude-positiv sygdom tilbydes ikke rutinemæssigt regional strålebehandling pga. relativ dårlig effekt i aldersgruppen.
- Hvis der gives kemoterapi, gives strålebehandlingen umiddelbart efter afslutningen af denne.
- Hvis der kun gives endokrin behandling, gives strålebehandlingen 4-6 uger efter operationen.
- Hvis operationen er uradikal gives strålebehandlingen 4-6 uger efter operationen uanset typen af medicinsk efterbehandling.