

## Indholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>DBCG .....</b>	<b>1-1</b>
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
<b>2</b>	<b>Diagnose.....</b>	<b>2-1</b>
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
<b>3</b>	<b>Patologiprocedurer .....</b>	<b>3-1</b>
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	Makroskopisk procedure.....	3-5
3.5.2	Mastektomi .....	3-6
3.5.3	Mikroskopisk procedure .....	3-7
3.5.4	LCIS.....	3-8
3.6	Aksilpræparatet.....	3-8
3.7	Sentinel node.....	3-8
3.8	Receptorundersøgelse.....	3-9
3.8.1	Østrogen- som progesteron-receptor.....	3-9
3.8.2	HER-2 og topoisomerase II (TOPO-2) undersøgelse .....	3-10

3.9	Appendix A: Retningslinier for cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma.....	3-11
3.9.1	Kvalitetsudvikling .....	3-13
3.10	Appendix B: Retningslinier for histologisk undersøgelse af grovnålsbiopsier fra mamma.....	3-16
3.10.1	Kvalitetsudvikling .....	3-17
<b>4</b>	<b>Kirurgisk behandling .....</b>	<b>4-1</b>
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.....	4-25
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.....	4-35
4.5.1	Baggrund for sentinel node metoden.....	4-35
4.5.2	Morbiditet efter brystkræftoperation .....	4-36
4.5.3	Detektion af SN.....	4-36
4.5.4	Vigtige begreber ved SN.....	4-36
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
<b>5</b>	<b>Postoperativ strålebehandling .....</b>	<b>5-1</b>
5.1	Postoperative strålebehandling (ikke CT-baseret) .....	5-1
5.1.1	Lejring og fiksation.....	5-1
5.1.2	Type A sin.: Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.....	5-2
5.1.3	Type A dxt.: Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige parasternale-, supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.....	5-4
5.1.4	Type B sin.: Behandling af regio mammae inklusiv cicatrice, samsidige supra-/infraklavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest laterale aksillære lymfeknuder).....	5-7
5.1.5	Type B dxt.: Behandling af regio mammae inklusiv cicatrice, samsidige parasternale- og supra-/infraklavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest laterale aksillære lymfeknuder).....	5-9

5.1.6	Type C: Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen.....	5-11
5.1.7	Type D sin.: Behandling af residuale mamma, samsidige supra-/ infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.....	5-13
5.1.8	Type D dxt.: Behandling af residuale mamma, samsidige parasternale-, supra- /infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.....	5-15
5.1.9	Type E sin.: Behandling af residuale mamma, samsidige supra-/ infraklavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).....	5-20
5.1.10	Type E dxt.: Behandling af residuale mamma, samsidige parasternale-, supra- /infraklavikulære (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder). 5-22	
5.1.11	Type F: Behandling af residuale mamma. ....	5-26
5.1.12	Boost mod tumorleje.....	5-27
5.1.13	Dosisplanlægning.....	5-28
5.1.14	Indberetning.....	5-29
5.2	CT-baseret postoperativ strålebehandling.....	5-30
5.2.1	Definitioner i ICRU 62.....	5-30
5.2.2	Target definitioner og dosering i DBCG.....	5-31
5.2.3	Kompatibilitet med tidligere retningslinier.....	5-34
5.2.4	Dosis og fraktionering.....	5-35
5.2.5	Rapportering af strålebehandlingsoplysninger.....	5-37
<b>6</b>	<b>Medicinsk behandling.....</b>	<b>6-1</b>
6.1	Udvælgelse til 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 rekommandationer for systemisk behandling til patienter med operabel brystkræft.....	6-4
6.2	Polykemoterapi til patienter med operabel brystkræft.....	6-6
6.2.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-6
6.2.2	Baggrund for anbefalingerne.....	6-6
6.3	Endokrin behandling ved operabel brystkræft.....	6-15
6.3.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-15
6.3.2	Baggrund for anbefalingerne.....	6-15
<b>7</b>	<b>Eksperimentelle medicinske behandlinger.....</b>	<b>7-1</b>
7.1	Resumé af DBCG's anbefalinger for medicinsk behandling under klinisk afprøvning.....	7-1
7.2	Baggrund for anbefalingerne.....	7-1
<b>8</b>	<b>Opfølgning og kontrol.....</b>	<b>8-1</b>
8.1	Resumé af DBCG anbefalinger.....	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 .....	8-5
8.5	Konklusion .....	8-6
8.5.1	DBCG's protokoller og forskrifter .....	8-6
<b>9</b>	<b>Oversigt over adjuverende behandling.....</b>	<b>9-1</b>
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
9.3	Tidsforløb for behandlingerne .....	9-3
<b>10</b>	<b>Duktalt carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) mammae.....</b>	<b>10-1</b>
10.1	Indledning .....	10-1
10.2	Prognose .....	10-1
10.3	Prognostiske faktorer .....	10-1
10.4	Diagnose.....	10-2
10.5	Patologiprocedurer .....	10-2
10.6	Kirurgisk behandling .....	10-2
10.7	Postoperativ strålebehandling.....	10-3
10.8	Postoperativ medicinsk behandling .....	10-3
10.9	Behandlingsstratifikation .....	10-3
10.9.1	Lumpektomi .....	10-3
10.10	Opfølgning .....	10-4
<b>11</b>	<b>Rekommandationer vedr. brystrekonstruktion .....</b>	<b>11-1</b>
11.1	Brystrekonstruktion .....	11-1
11.1.1	DBCG's anbefalinger vedr. brystrekonstruktion .....	11-1
11.2	Mål.....	11-2
11.3	Indikationer .....	11-2
11.4	Primær brystrekonstruktion.....	11-2
11.4.1	Neoplasi.....	11-2
11.4.2	Profylakse .....	11-3
11.5	Sekundær brystrekonstruktion .....	11-4
11.5.1	Postmastektomirekonstruktion.....	11-4
11.5.2	Postlumpektomirekonstruktion.....	11-4
11.6	Kontraindikationer.....	11-4
11.7	Metoder.....	11-5
11.7.1	Bivirkninger og komplikationer.....	11-5
11.8	Organisation .....	11-6
11.8.1	Samarbejdet mellem plastikkirurgiske og brystkirurgiske afdelinger.....	11-7
11.8.2	DBCG's anbefalinger vedr. organisation.....	11-7
11.8.3	Rekonstruktionsbehov .....	11-7
11.8.4	Patientinformation.....	11-8
<b>12</b>	<b>Inoperabel brystkræft.....</b>	<b>12-1</b>
<b>13</b>	<b>Lokoregionalt recidiv.....</b>	<b>13-1</b>
<b>14</b>	<b>Udredning og behandling af brystkræft i forbindelse med graviditet</b>	<b>14-1</b>
14.1	Resume af DBCG's anbefalinger.....	14-1
14.2	Indledning .....	14-2
14.3	Diagnostik og kirurgi .....	14-2



14.4	Strålebehandling.....	14-2
14.5	Kemoterapi .....	14-3
14.6	Endokrin terapi.....	14-4
14.7	Graviditet efter behandling for brystkræft.....	14-4
<b>15</b>	<b>Genetisk udredning og rådgivning.....</b>	<b>15-1</b>
15.1	Udredning og rådgivning.....	15-1
15.1.1	Familiehistorien som risikofaktor.....	15-1
15.1.2	Genetisk rådgivning .....	15-1
15.1.3	Flowdiagram over genetisk rådgivning.....	15-3
15.1.4	Molekylærgenetisk analyse.....	15-3
15.1.5	Klinisk rådgivning og kontrol .....	15-6
15.2	Intervention hos raske risikopersoner .....	15-7
15.2.1	Brystkræft .....	15-7
15.2.2	Æggestokkræft .....	15-14
15.3	Intervention hos patienter med bryst – og æggestokkræft.....	15-21
15.3.1	Patienter med brystkræft.....	15-21
15.3.2	Patienter med æggestokkræft.....	15-27
15.4	Psykosociale og etiske aspekter .....	15-33
15.4.1	Risiko-opfattelse .....	15-33
15.4.2	Præsymptomatisk genetisk testning .....	15-33
15.4.3	Information af familien.....	15-34
15.4.4	Prænatal diagnostik .....	15-34
15.4.5	Genetisk diskrimination.....	15-34
15.4.6	Patientforening.....	15-35

# 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 da DBCG blev oprettet, 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. 3.800 nye tilfælde af invasiv primær brystkræft pr. år, og databasen omfattede pr. 1-1-2004 ca. 70.000 patienter.

Formålet med DBCG registeret er (2):

- At tilvejebringe oplysninger om personer med brystkræft eller med forstadier til brystkræft, 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 Sekretariat. Deres sammensætning og funktioner er beskrevet i DBCG's statutter, senest revideret i 2003 (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 projekter, koordinationen af de videnskabelige udvalgs arbejde samt være rådgivende overfor amtsudvalg og de enkelte afdelinger. Endelig skal Forretningsudvalget varetage rådgivning over for sundhedsmyndigheder.

Forretningsudvalgets medlemmer repræsenterer de fagspecialer, som er ansvarlige for diagnostik, behandling og forskning. Medlemmerne udpeges af de respektive videnskabelige selskaber i henhold til selskabernes regler for valg af medlemmer til faglige udvalg.

Følgende selskaber er repræsenteret:

Dansk Kirurgisk Selskab:	2 medlemmer
Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi:	1 medlem
Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi:	2 medlemmer
Dansk Selskab for Onkologi:	2 medlemmer
Dansk Selskab for Medicinsk Onkologi:	2 medlemmer
Dansk Selskab for Diagnostisk Radiologi:	1 medlem
Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:	1 medlem
Dansk Selskab for Cancerforskning:	1 medlem
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik:	1 medlem

Derudover suppleres Forretningsudvalget med Sekretariatets lægelige leder og den ledende statistiker.

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. Derudover fungerer Sekretariatet 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 sekretærene er ansat af Rigshospitalet efter indstilling fra Forretningsudvalget.

Sekretariatets personalenormering er p.t. 3 statistikere og 5 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, klinisk genetik).

### **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 placering i Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), som har foretaget meta-analyser af samtlige eksisterende randomiserede undersøgelser vedrørende adjuverende behandling af brystkræft.

Derudover tog DBCG i 1994 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. (2)

### **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 med pato-anatomiske data, 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.

Derudover fører DBCG 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 opfølgningsskemaer).

Endvidere 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 dobbelt-indtastes 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 delta-

gende 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. 35, Addendum I. Juni 2003.

## 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 der en medianoverlevels på 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 loko-regional 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 aksillymfeknudestatus. Herudover anvender DBCG følgende 4 veldokumenterede (9) prognostiske faktorer: tumors størrelse, malignitetsgrad, hormonreceptorstatus og alder (se afsnit 6.1 "Udvælgelse til systemisk behandling").

I DBCG's 89 program anvendtes ovenstående prognostiske faktorer til at dele patienter med operabel brystkræft i en højrisiko- kontra 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.

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. Herefter 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 anamnese. 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 insufficiant 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 grovnålsbiopsi i samme seance eller anbefale tumorexcision til histologisk undersøgelse. Da falsk positive grovnålsbiopsi kan forekomme, må denne ikke vurde-

res 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. Månedskr 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. mamma-symptomer. 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,
  - nyttilkommen 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 (se kapitel 14 "Genetisk udredning og rådgivning").
- 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 screeningmammografi 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.

Kranio-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 ultralydsundersøgelse.

### *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 kranio-kaudale projektion, kan der gennemføres en modificeret kranio-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 lokalisering skal angives.

Interventionelle procedurer skal kunne gennemføres. Nålemonitorering skal være præcis. *OBS:* nøjagtig lokalisationsangivelse 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 lymfeknuder

bør der foretages undersøgelse af øvrige regionale lymfeknuder bilateralt, og de supraklavikulære lymfeknuder undersøges mhp. evt. fjernmetastasering. Finnålsprøve af metastasesuspekter lymfeknuder i aksil og evt. supraklavikulært 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.

Det bør efterstræbes, at fundet kategoriseres i en af 5 kategorier, type BIRAD:

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

Fortsat bør en stringent og tydelig beskrivelse tilstræbes, specielt i opdelingen mellem benigt 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 insufficient 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 hensigtsmæssigt, 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.

Referencer:

1. Sundhedsstyrelsen. Tidlig opsporing og behandling af brystkræft. Statusrapport 1997.
2. Svenska Socialstyrelsen. Hålsundersökning 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 fiberductoscopy. *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 resektionsrande samt karinvasion.

I det følgende omtales biopsityper og håndtering af disse, udskæringsprocedurer 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 Patologi-skemaerne.

#### 3.1 Nålebiopsi

Ved klinisk og/eller mammografisk malignitetssuspekt tumor tages, hvis det er teknisk muligt, finnålsaspirat til cytologisk undersøgelse og/eller grovnålsbiopsi 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.<br>Sædvanligvis færre end 5 grupper epitelceller eller kvæstet materiale.   |
| C2 | Benign.<br>Forekomst af benigne epitelflager med eller uden myoepitel. Til denne kategori hører også materiale fra cyste/absces/fedtnekrose trods fravær af epitel. |
| C3 | Atypi.<br>Formentlig benign læsion, men med lille usikkerhed, hvorfor histologisk undersøgelse tilrådes.  |
| C4 | Malignitetssuspekt.<br>Formentlig malign, men sikker diagnose kan ikke stilles.   |
| C5 | Malign.<br>Sikkert maligne tumorceller. Det kan for det meste ikke afgøres, om tumorcellerne er fra karcinom in situ (CIS) 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 malignitetssuspekter celler           |
| C3 | M69700 | atypiske celler                             |
| C4 | M69760 | malignitetssuspekter 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   | CIS   |
|    | 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 inkonklusiv. Principielt bør der foreligge triple test på denne type 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 exciderede væv følger præparatet til patologi-afdelingen. 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/dobbeltsutur 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 eksklusiv fedtvæv. Hvis tumor er makroskopisk malign, og der er tilstrækkeligt tumorvæv, tages et stykke fra til opbevaring ved minus 80 grader Celcius. Frysensnitundersøgelse frarådes ved ikke makroskopisk malignitetssuspekterede forandringer.

#### *Mikroskopi*

Ved maligne tumorer anføres alle i forhold til DBCG-skemaet 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	tumropbevaring ved minus 80 grader Celcius.

T- og M-koder                      se kodebog.

### 3.3 Lumpektomi

Lumpektomipræparater kan være med eller uden hud og med eller uden bundfascie. Hvis bundfascien er medtaget, skal det anføres af kirurgen. Præparatet modtages ufikseret 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). Resektionrandene 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 resektionsrandene.

Der tages om muligt mindst tre snit fra tumor/biopsikavitets væg, mindst et fra evt. papil samt repræsentative snit omfattende resektionsrandene. Hvis tumor ligger mindre end 15 mm fra resektionsranden, tages snit herfra vinkelret på resektionsranden. 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 resektionsranden angives i mm. Hvis tumor ligger mindre end 15 mm fra resektionsranden, tages snit herfra vinkelret på resektionsranden, der evt. tuschmarkeres.

Tumors største diameter er baseret på en samlet vurdering af tumorstørrelsen i excisionsbiopsien samt 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 tumor-komponent 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:

<i>Tubulusdannelse</i>	1 mere end 75%
	2 10 - 75%
	3 mindre end 10%

Mitoser	1 færre end 10
	2 10 - 19
	3 20 eller flere

Mitosetallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i 10 sammenhængende HPF (synsfelter ved forstørrelse X 400).

Kernepleomorfi	1 små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur
	2 små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur
	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	tumoropbevaring ved minus 80 grader Celcius.

T- og M-koder se kodebog

## 3.5 DCIS

### 3.5.1 Makroskopisk procedure

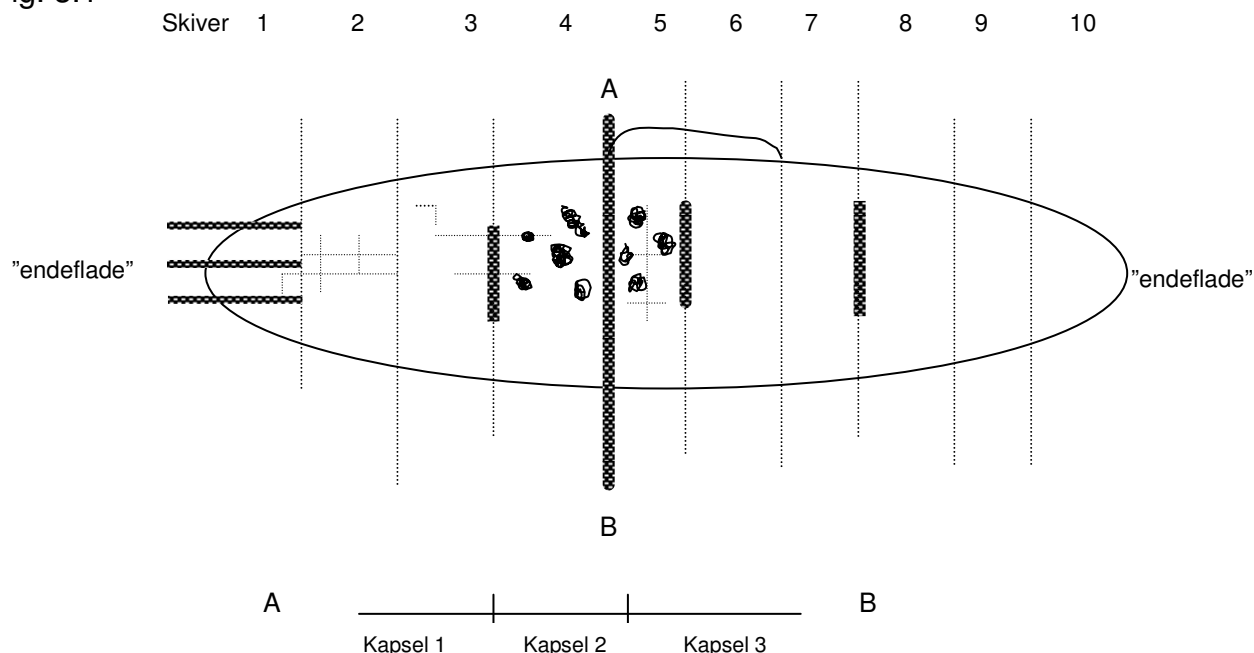
Som nævnt i kapitel 10 kan patienter med duktal karcinom in situ (DCIS) få lavet enten lumpektomi eller mastektomi, afhængig af størrelsen og udbredelsen af læsionen. Ofte vil det primære indgreb være en excision, udført som lumpektomi, da man ikke har nogen præoperativ diagnose. Dette vil især gælde for de non-palpable læsioner, der derfor også som regel vil være nålemarkerede.

Operationspræparatet vil i tilfælde af lumpektomi ligne det, vi modtager ved invasiv cancer, med suturmarkeringer, så det kan orienteres korrekt. Mammografibeskrivelse og røntgenbillede af præparat ved non-palpable forandringer giver god vejledning i

identifikation af indekslæsionen. Præparatet vejes og måles i 3 dimensioner, hvorefter det tuschmarkeres med henblik på orientering af resektionsrande. Det anbefales, at præparatet udskæres i parallelle skiver, hvor den indbyrdes rækkefølge opretholdes, indtil indekslæsionen, tumor eller mammografisk mikroforkalkning/ densitet er identificeret og indstøbt i sin helhed. Man kan eventuelt få hjælp af faxitronundersøgelse af det skivede præparat med mikroforkalkninger og/eller indstøbning i storsnit. Det er herefter muligt efterfølgende at give en vurdering af forandringens udstrækning gennem flere skiver. Ved diffuse forandringer kan der ikke foretages makroskopisk radikalitetsvurdering. Det registreres, om præparatet har huddække og bundfascie.

Udskæringen kan foretages efter nedenstående figur (fig. 3.1). Skiverne 3, 4, 5 og A - B repræsenterer læsionen og indstøbes primært in toto, evt. delt til flere kapsler. I tilfælde af forandringer i et af de primært perifert udtagne snit (f.eks. fra 3), kan tages yderligere snit fra naboskiven (f.eks. fra 2). Det må derfor anbefales, at man opretholder den fulde orientering af det makroskopiske præparat.

Fig. 3.1



Der tilstræbes minimum 10 mm fri resektionsrand, såvel makroskopisk som mikroskopisk. Forholdet kan iht. ovenstående selvfølgelig kun vurderes makroskopisk i tilfælde af en afgrænset læsion/tumor. Jf. ovenstående udskæringsprocedure er resektionsrande repræsenteret som vinkelrette snit, undtagen "endefladerne". De kan tages som vinkelrette eller tangentielle snit afhængig af afstanden til indekslæsionen.

### 3.5.2 Mastektomi

I tilfælde af meget udbredte forandringer, evt. kombineret med et lille bryst, vil patienten få tilbudt en simpel mastektomi. I tilfælde af en afgrænset læsion, makroskopisk eller mammografisk, følger udskæringsproceduren ovenstående. Hvis der ikke er tale om mere afgrænsede forandringer, kan man ved sin udskæring få hjælp af mammografibeskrivelsen. Det anbefales, at præparatet opskæres i ca. 1 cm tykke skiver, og derefter tager 1 randomsnit pr. skive af kirtelvæv. Dette gælder selvfølgelig kun i tilfælde af, at der hverken er vejledning i form af makroskopisk tumorproces eller mammografisk lokaliseret forandring.

### 3.5.3 Mikroskopisk procedure

Læsionen klassificeres i henhold til Van Nuys klassifikation, der inddeler forandringen i 3 grupper, gruppe 1, 2 og 3. (fig. 3.2)

Klassifikationen baserer sig udelukkende på kernemorfologi og tilstedeværelsen af nekrose.

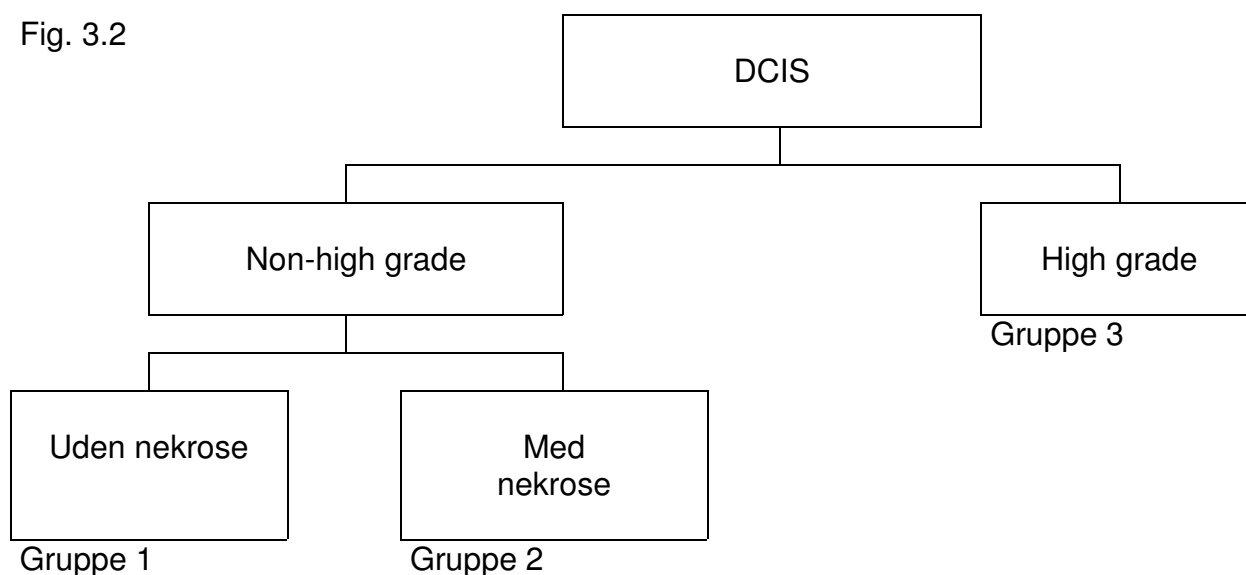
Kernemorfologien inddeles i 3 grader:

Grad 1: Kerner 1 - 1,5 x erythrocytdiameter med diffus kromatin og utydelige nukleoler.

Grad 2: Kerner 1 - 2 x erythrocytdiameter med groft kromatin og sjældne nukleoler.

Grad 3: Kerner større end 2 erythrocytdiameter med vesikulært kromatin og 1 til flere nukleoler.

Fig. 3.2



De 3 grupper i Van Nuys klassifikationen defineres herefter som følger:

Gruppe 1: Kernegrad 1 eller 2, ingen nekrose.

Gruppe 2: Kernegrad 1 eller 2, plus nekrose (comedotype).

Gruppe 3: Kernegrad 3, nekrose kan være til stede eller ej.

Den tidligere inddeling af DCIS i forhold til arkitektur og vækstform skal derfor ikke benyttes mere. En undtagelse er dog registrering af, om der foreligger en ren mikropapillifer type, idet denne type tilsyneladende ofte er meget udbredt i brystet med deraf følgende dårlig prognose.

I den mikroskopiske undersøgelse af DCIS lægges stor vægt på at udelukke invasiv vækst. Man bør derfor være rundhåndet med supplerende immunhistokemisk farvning for myoepiteliale celler, f.eks. med antistofferne CK14 og glat muskelaktiner.

Læsionens udbredelse registreres i mm. Størrelsen er en kombination af makroskopisk og mikroskopisk vurdering. Ved en makroskopisk identificerbar tumorproces defineres læsionens udbredelse som tumors største diameter. I andre tilfælde vil størrelsen være et skøn i kombination med mikroskopiske og røntgenologiske fund. Det kan være nødvendigt at foretage en endelig udmåling ved fælles konference med samlet patoanatomisk og mammografisk vurdering. I tilfælde af, at der foreligger en proces uden makroskopisk og/eller røntgenologisk afgrænset læsion/tumor, og der er flere



spredte foci, med normalt mammavæv imellem, defineres læsionens udbredelse som største focus' største diameter. Bemærk, at et focus, jf. udskæringsproceduren, godt kan udbrede sig over flere snit.

Som noget nyt skal der endvidere laves receptorstatus.

### 3.5.4 LCIS

Indtil videre betragtes lobulær karcinom in situ (LCIS) stadig som et tilfældigt fund, med øget risiko for udvikling af karcinom. Der skal således ikke tages specielle forholdsregler i udskæring eller mikroskopering ved fund af LCIS. Det skal specielt bemærkes, at man ikke kan operere sig ud af en LCIS, og relationen til resektionsrandene er derfor uden betydning. I de tilfælde, hvor man har differentialdiagnostiske problemer i relation til LCIS vs DCIS, kan man have glæde af en farvning for E-cadherin, der vil være positiv i tilfælde af DCIS og negativ i tilfælde af LCIS.

#### *SNOMED-kodning*

T- og M-koder generelt se kodebog  
M30180 mikrocalculus

PX2001 nålemarkering (Frank's nål)

Æeyyy96 multifokal  
Æeyyy90 mikropapillær

### 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. Hvis mikrometastasen er  $\leq 10$  celler, defineres den som enkelt-celle/clusters og skal have tillægskoden for enkeltcelleinfiltration. Hvis lymfeknuden udelukkende har enkeltceller/clusters har det ingen klinisk konsekvens, og skal derfor afkrydses i skemaet som "nej" ved tumorpositive.

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	enkeltcelleinfiltration

## **3.8 Receptorundersøgelse**

### **3.8.1 Østrogen- som progesteron-receptor**

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

### 3.8.2 HER-2 og topoisomerase II (TOPO-2) undersøgelse

HER-2-undersøgelsen laves på samme snit som hormonreceptorerne. Reaktionen semikvantiteres efter følgende gradering:

0	Ingen reaktion eller svag reaktion i < 10% af cellerne
1+	Svag reaktion i > 10% af cellerne, kun delvis membranfarvning
2+	Svag til moderat reaktion i > 10% af cellerne, fuld membranfarvning
3+	Kraftig reaktion i > 10% af cellerne, fuld membranfarvning

0 og 1+ vurderes som negativ, 2+ og 3+ som positiv

I tilfælde af 2+ suppleres med en FISH-test til påvisning af genamplifikation. Resultatet angives som en ratio mellem gen og kromosom, hvor en ratio på > 2 definerer tilstedeværelsen af amplifikation.

Hvis der laves undersøgelse for TOPO-2, er dette en ren FISH-test, hvor man udover amplifikation (> 2) også registrerer tilfælde af deletion, defineret som en ratio på <0,8.

#### 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.
4. Douglas-Jones AG, Logan A, Morgan JM, Johnson R, Williams R. Effect of margins of excision on recurrence after local excision of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 2002; 55: 581-6.
5. Silverstein M, Poller DN et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ: *Lancet* 1995; 1154-57
6. Shoker BS, SloaneJP. DCIS grading schemes and clinical implications: *Histopathology* 1999; 35: 393-40
7. Consensus conference of the classification of ductal carcinoma in situ: *Cancer* 1997; 80: 1798-1802
8. Ottesen GL, Graversen HP et al. Carcinoma in situ of the female breast, 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 197-210.

### 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, 2<sup>nd</sup> 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 så vidt muligt afgives. 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 er i denne situation 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 der er tilstrækkelige træk tilstede til, at diagnosen kan afgives med stor sandsynlighed.

C3 Atypi, formentlig benign.  
Alle karakteristika for et benignt 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 benignt mønster med et stort antal nøgne kerne 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 malignitetssuspekter celler
C3	M69700	atypiske celler
C4	M69760	malignitetssuspekter 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 falske 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 suspekter 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 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  $(22+28)/(24+27+28+29)$   
(Dette forudsætter, at alle ubiopterede tilfælde af atypi (C3) er benigne)
4. Positiv prædiktiv værdi (C5)  $(31-19)/31$
5. Falsk negativ rate  $4/(6+25)$   
(Dette er eksklusive uegnede finnåle)
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 opmærk på, at den eventuelle invasive komponent ikke altid er repræsenteret i biopsien.
2. Det er lettere at diagnosticere højt differentierede invasive karcinomer som tubulære, kribriforme 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 patologi-afdelinger er mere fortrolige med immunhistokemi end med immuncytokemi. Dette er f.eks. aktuelt ved receptorundersøgelse på primært inoperable cancere.

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 nålebiopsierne klassificeres efter en 5-trinsskala på samme måde som finnålsbiopsierne (se 3.9 appendix A). Man opnår herved anvendelige standarder 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					
	<i>B5</i> Malign	<i>B4</i> Malign- suspekt	<i>B3</i> Uklar natur	<i>B2</i> Benign/ normal	<i>B1</i> 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 overflødig gør 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 kan 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 metastasesuspekter 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".

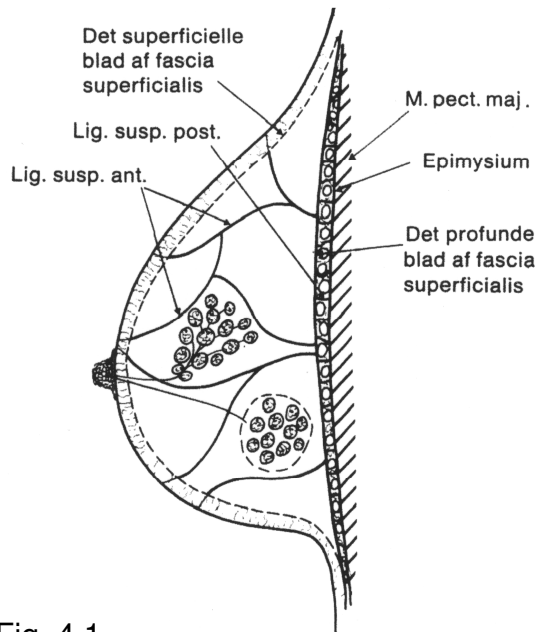


Fig. 4.1

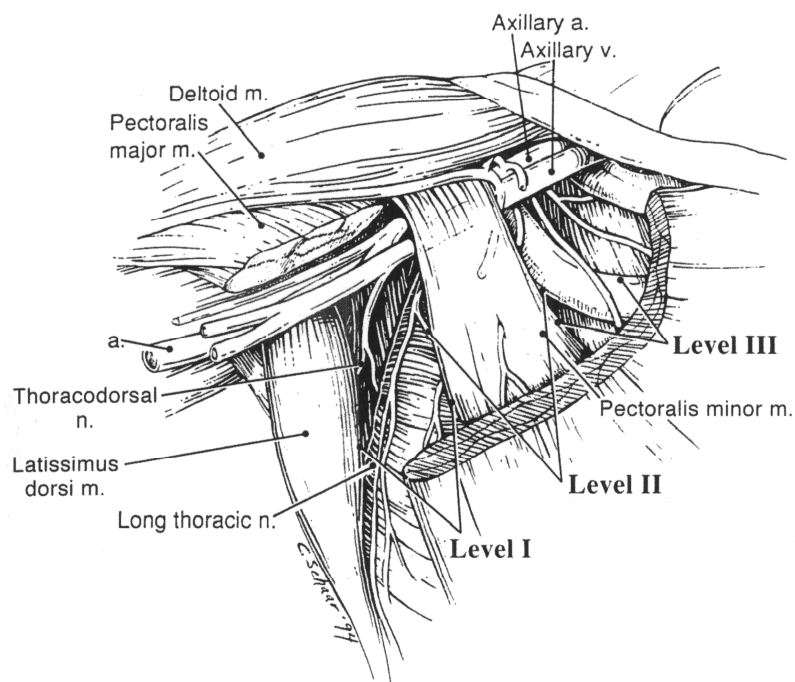


Fig. 4.2

\*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. Tumorumrådet 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 kranielt 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 fridissekteres 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). Sårrandene 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 fridissekterer lappen over nogle centimeter fra mediallyt 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, mediallyt sv.t. sternalranden, kaudalt ca. 2 - 3 cm inferiort for inframammærfuren, idet mammavævet som oftest strækker sig kaudalt for furen, der repræsenterer brystets tyngdeomslagspunkt (fig. 4.5). Lateralt opadtil går lapdissektionen til kanten af m. pectoralis major, lateralt nedadtil/bagtil fortsættes til kanten af m. latissimus dorsi.

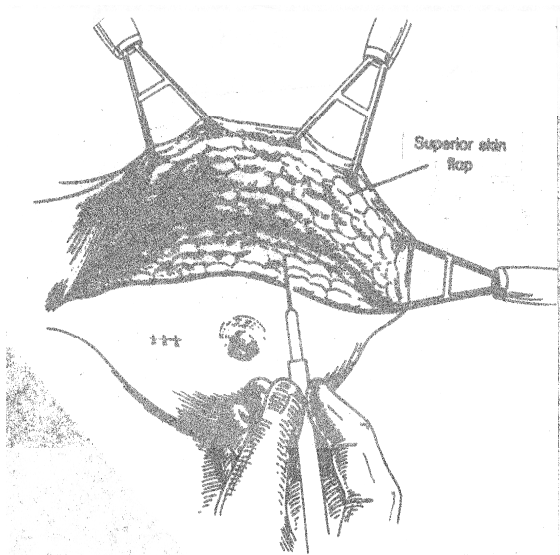


Fig. 4.3

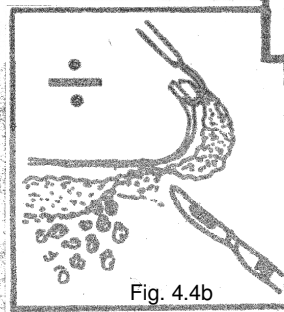
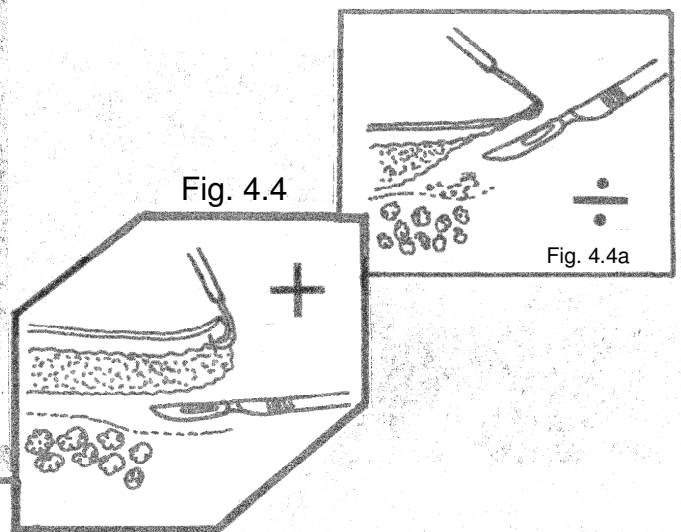


Fig. 4.4b

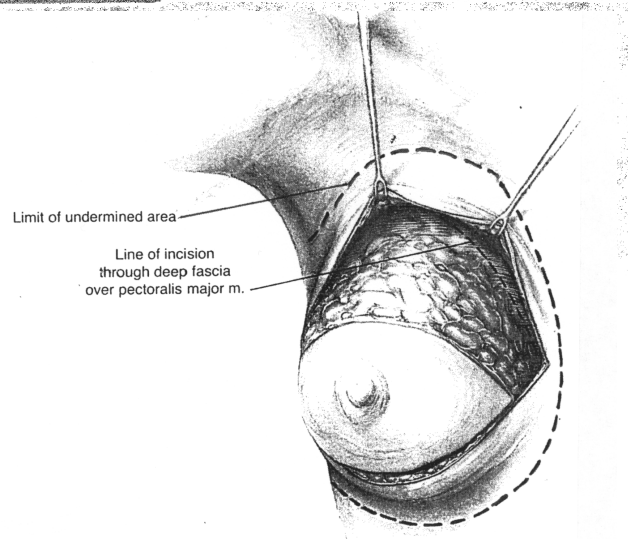


Fig. 4.5



- 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 liggeres, da de ellers kan retrahere ned i muskulaturen og ved evt. reblødning være vanskelige at genfinde. Læsion af rectusskeden må undgås. Fri-dissektion af brystet fra thoraxvæggen fortsætter lateralt til kanten af m. pectoralis major (fig. 4.7).

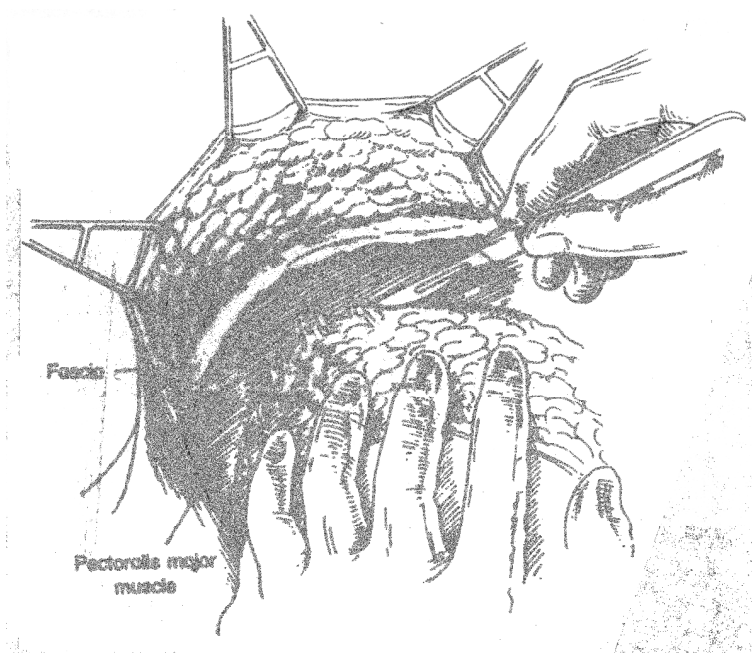


Fig. 4.6

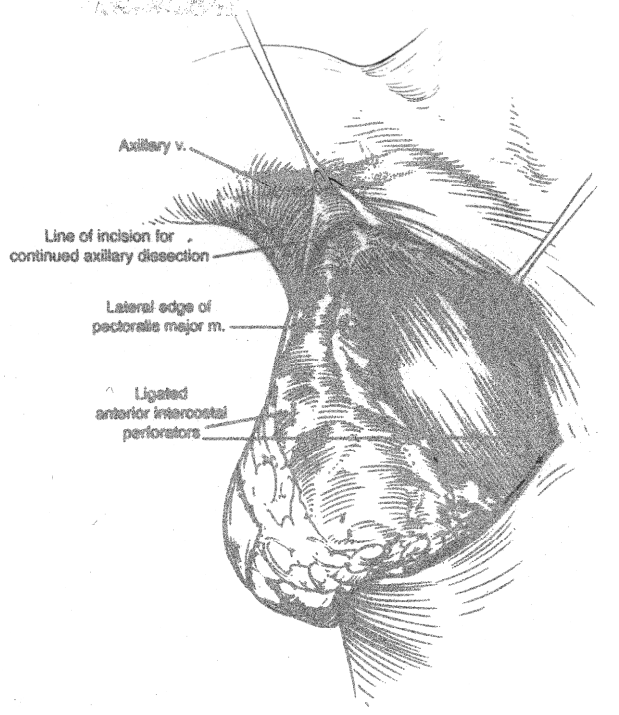


Fig. 4.7

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 mamma-kirtlen - 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 aksilindhold 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").

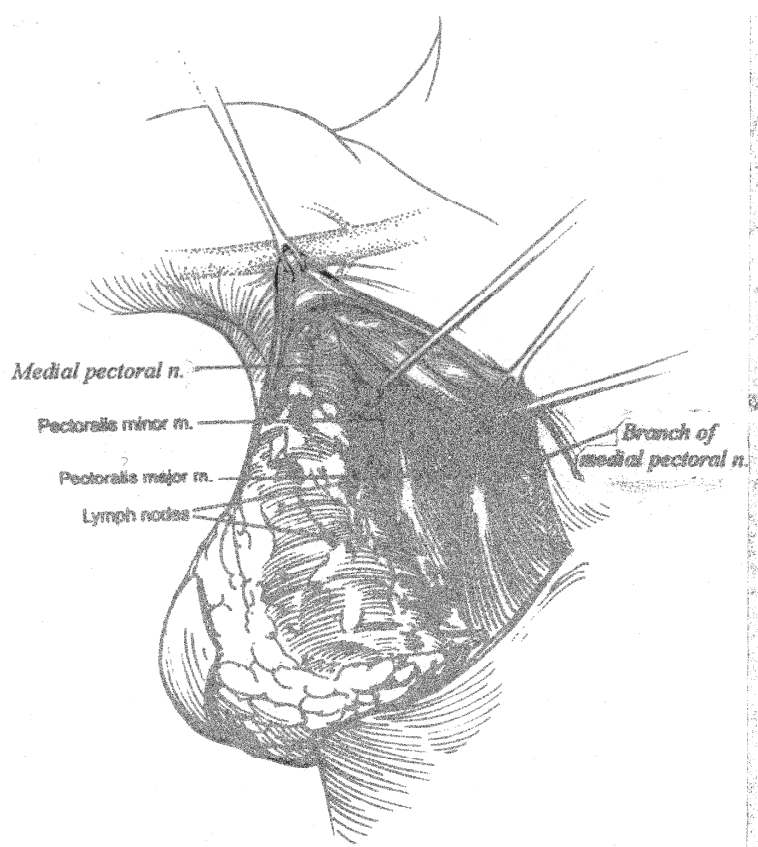


Fig. 4.8

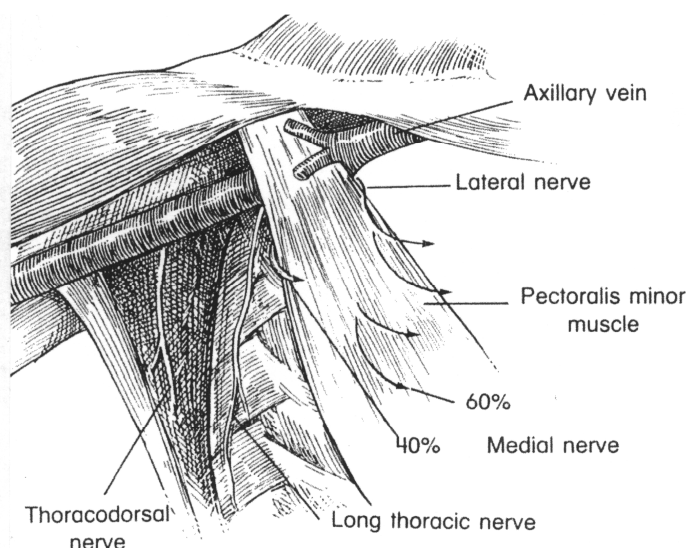


Fig. 4.9

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 fridissekeres 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 disfigurende 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 frilagte (*fig. 4.10*).

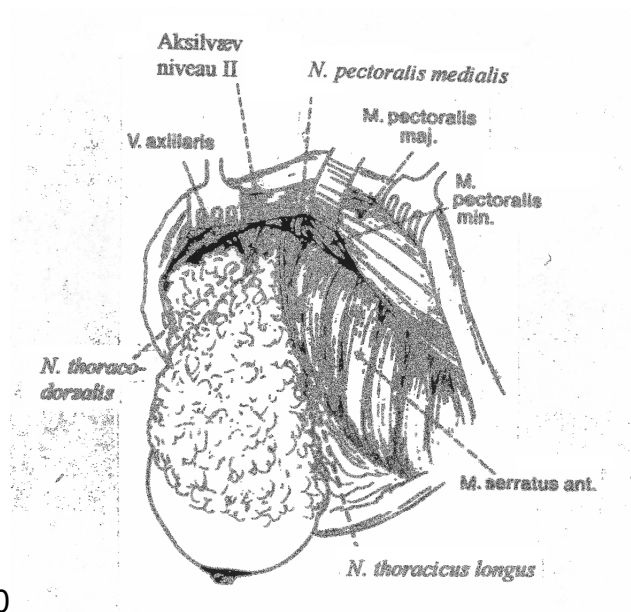


Fig. 4.10

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.

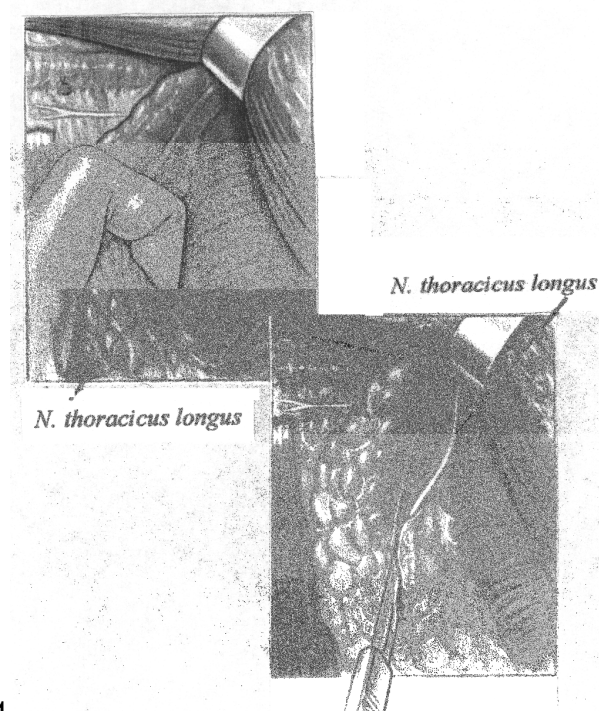


Fig. 4.11

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 inferior for denne. Under fridissektionen af vena axillaris skånes så vidt muligt øverste n. intercostobrachialis, der sædvanligvis er beliggende lige inferior for og parallelt med venen (*fig. 4.12*).

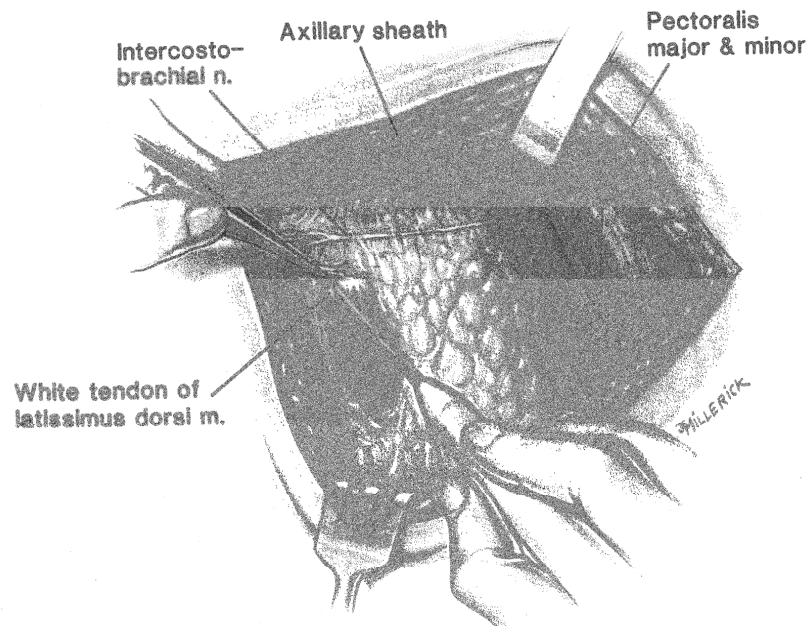


Fig. 4.12

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 armlymfødern. 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 subscapulares, 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 nedad lateralt. Idet man holder sig inferior 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*).

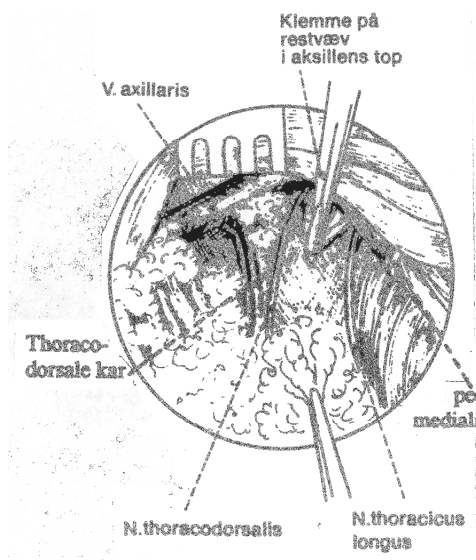


Fig. 4.13

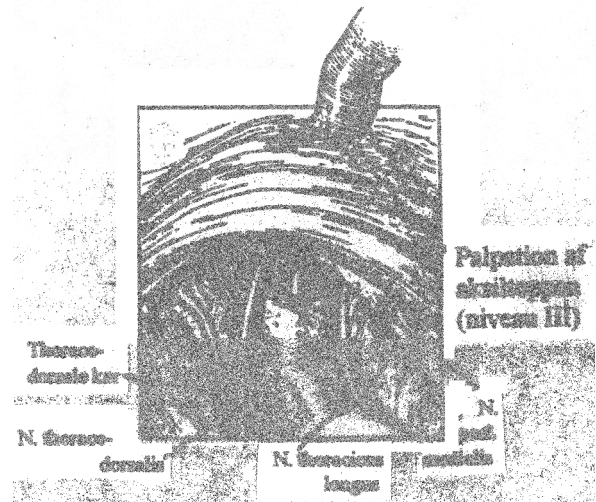


Fig. 4.14

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, fridissekteres 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.

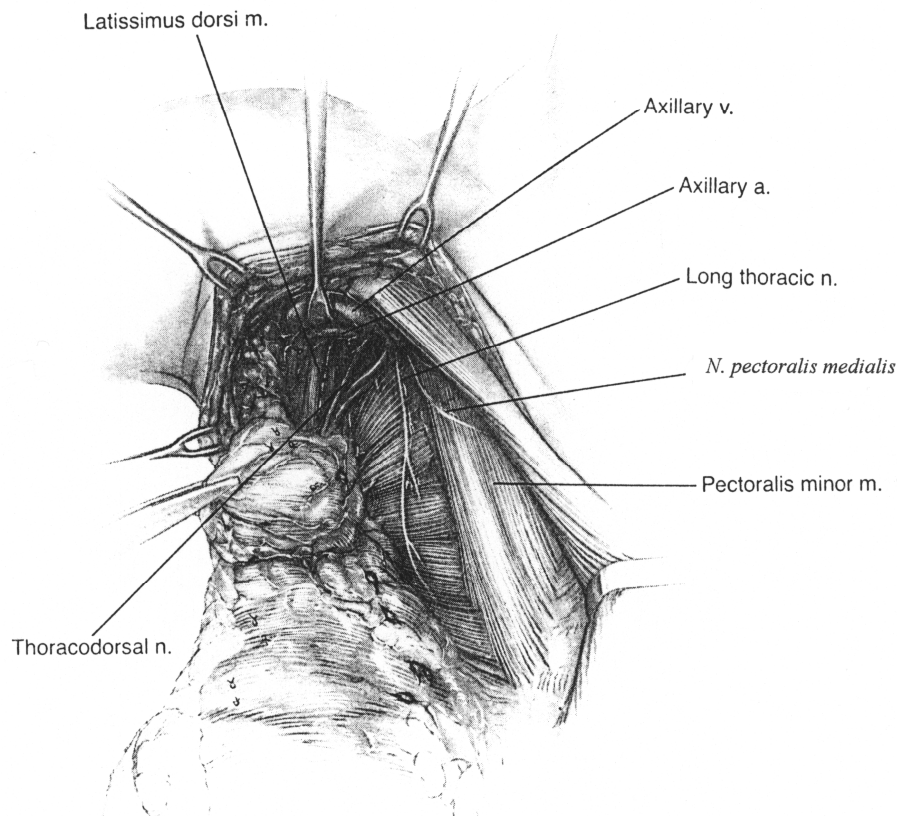


Fig. 4.15

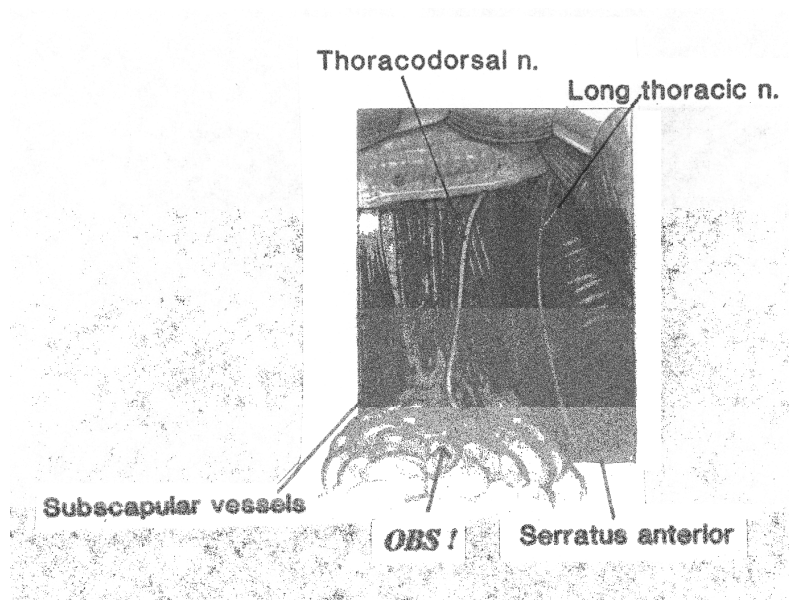


Fig. 4.16

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 sluttet dissektionen anteriort fra. Under træk løftes den frigjorte mammakirtel ind mod midtlinien, samtidig med, at den bageste sårrand løftes op med retraktor. Svarende til den subkutane fascie fridissekere 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 mammakirtlen. 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.

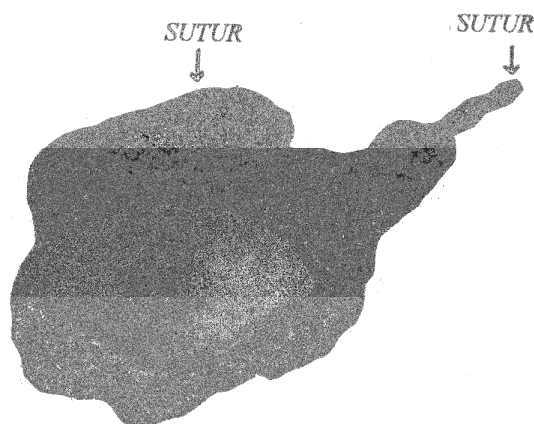
Aksilfedtet frigøres fra musklen ind over de thoracodorsale kar og nerven, op til vasa subscapularis og vena axillaris. Midtvejs op langs latissimuskarrene forsørges den sidegren, der løber ind i aksilfedtet, netop hvor n. thoracodorsalis krydser ind over karrene. Den, hyppigt forstørrede, lymfeknude, der ofte findes på dette sted, fridissekere 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 incidere 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 dissektion forfra ned over m. serratus anterior kan senere foretages uden risiko for læsion af n. thoracicus longus, der er identificeret og frilagte 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 hud-dækket, 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.

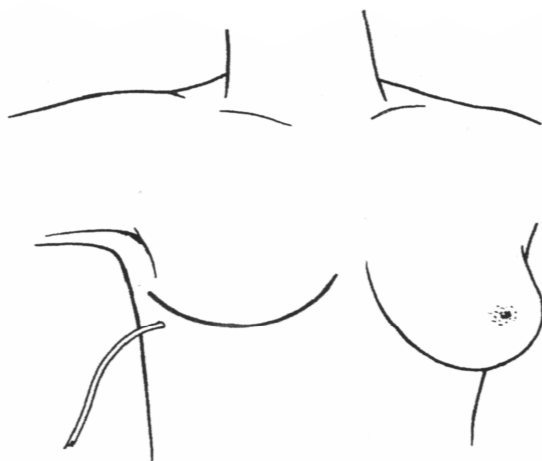
Fig. 4.17

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 (lymfocèle) 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).

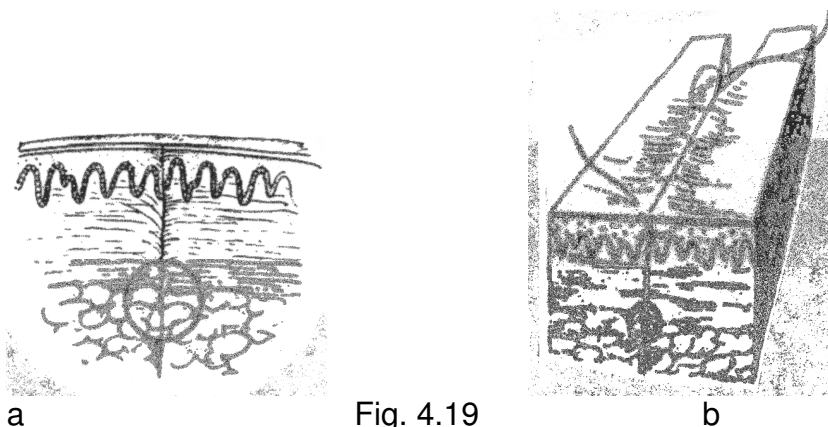


Fig. 4.19

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 et 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 strammede 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 resulterer 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. Sårrendene nedsys, idet dermskanten 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 forbindelse (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 ophealing/epitelialisering fra kanterne.

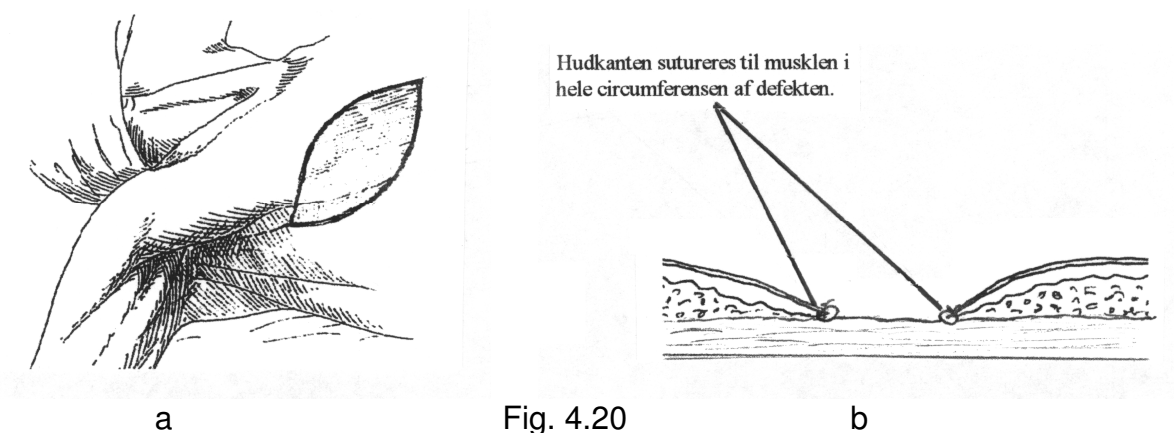


Fig. 4.20

Såfremt man ikke behersker hudtransplantation, må man ved manglende huddække, som ovenfor anført, sy sårrendene ned og dække defekten med fugtgivende forbindelse, 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 beskednen, hvis en tumorfri margin på  $\geq 10$  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.

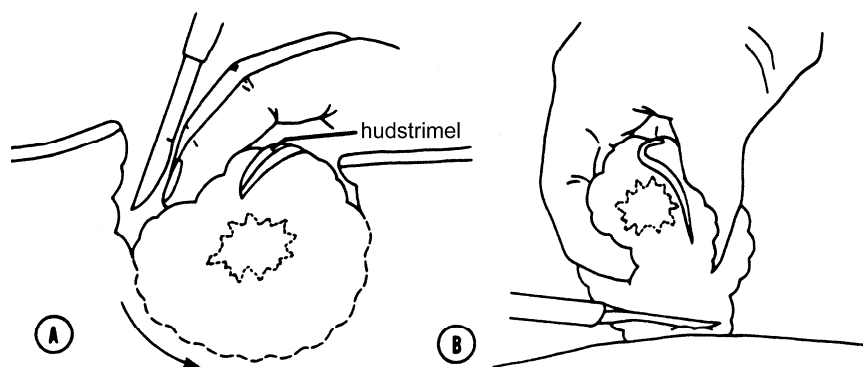


Fig. 4.21

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 incisionslinierne buetformet følger de Langerske hudlinier.

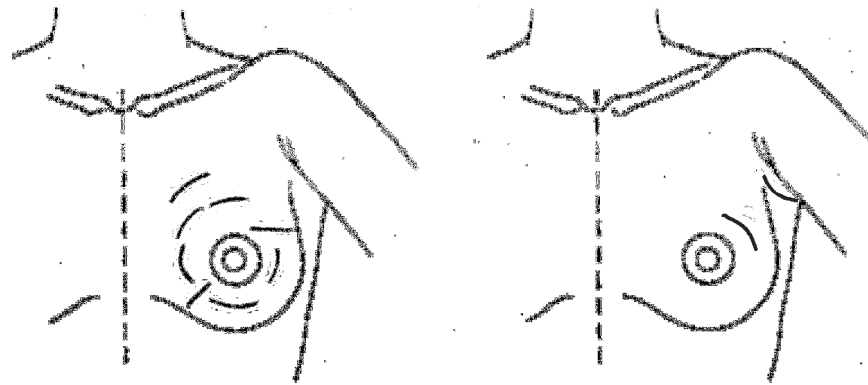


Fig. 4.22

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).

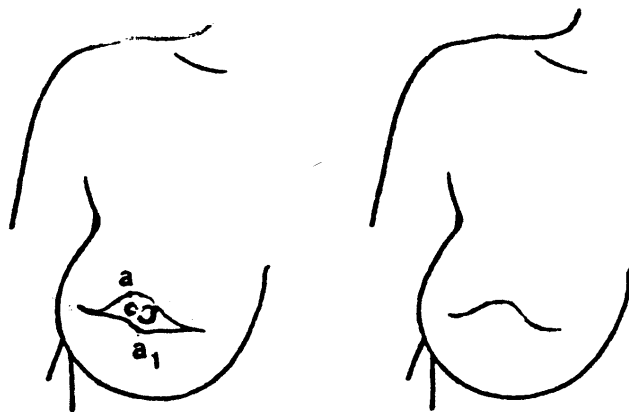


Fig. 4.23

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

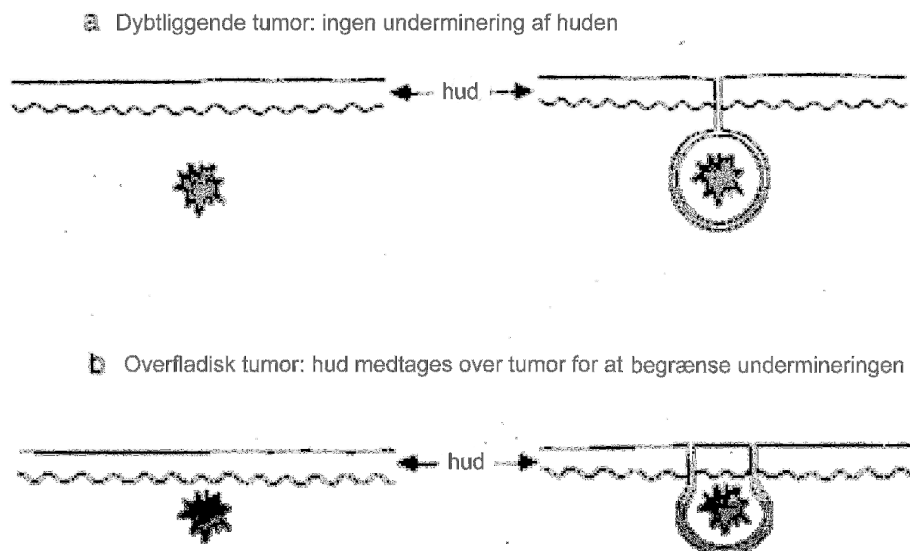


Fig. 4.24

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/dobbeltstutur 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.

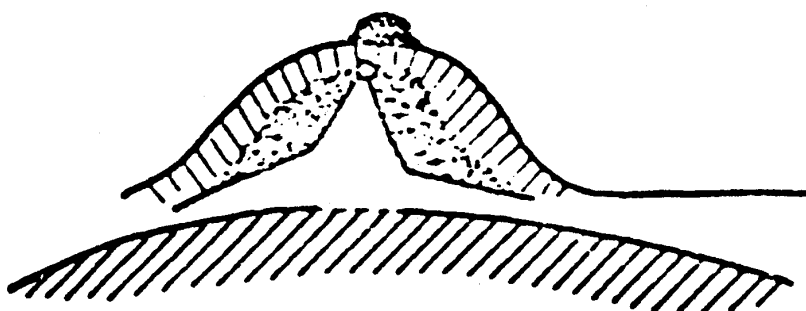


Fig. 4.25

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 excideres 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, Sacozzi R, Del Vecchio M et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, aksillary 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, deformation 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.

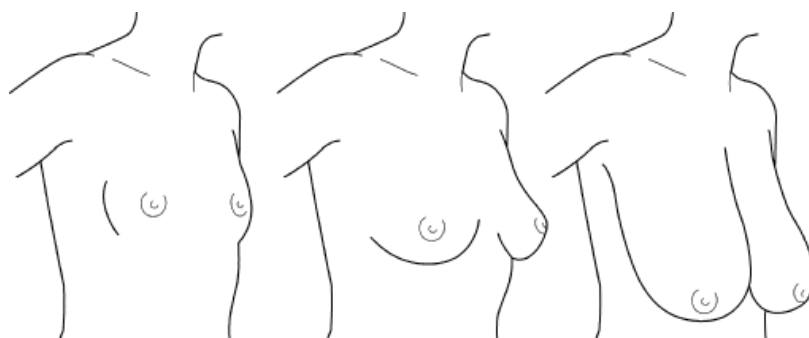


Fig. 4.26

### 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, inframammæfurens 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 medialt og lateralt - men også i nogen grad medvirkende til, at cicatriceforløb er utilfredsstillende, f.eks. omkring forreste aksillærfold og medialt 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, inframammæfurens forløb inkl. dens mediale afgrænsning og dens aksillære forløb (*fig. 4.27*), samt den planlagte incision.

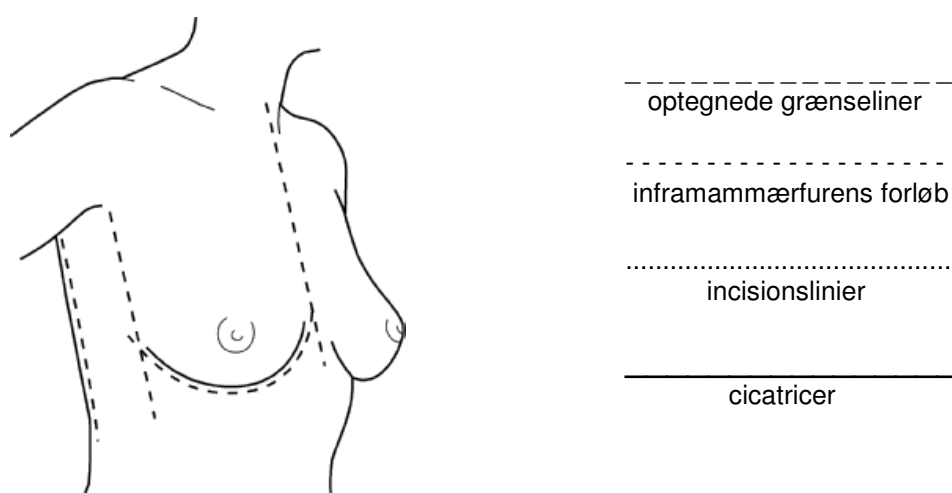


Fig. 4.27

#### 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 den frie kant af forreste aksillærfold. Radiale incisioner bør som princip undgås, og kun anvendes i visse lokalisationer og under særlige forhold.



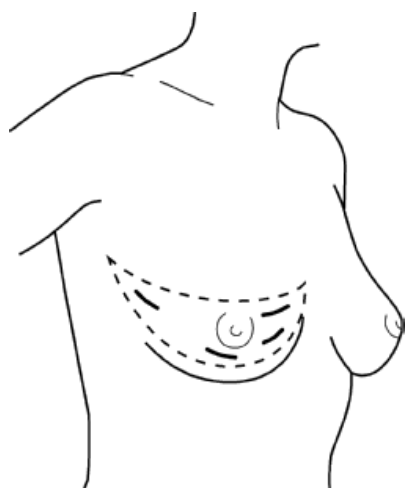


Fig. 4.28

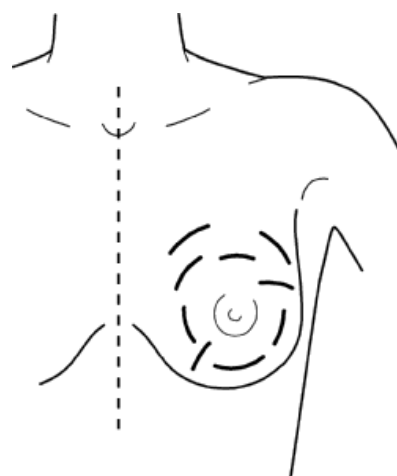


Fig. 4.29

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.

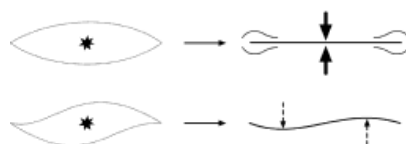


Fig. 4.30

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.

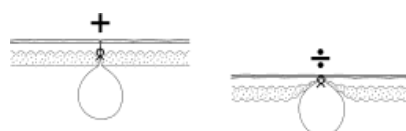


Fig. 4.31

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 adskilte incisioner (*fig. 4.32a*). Alternetivt anlægges 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.

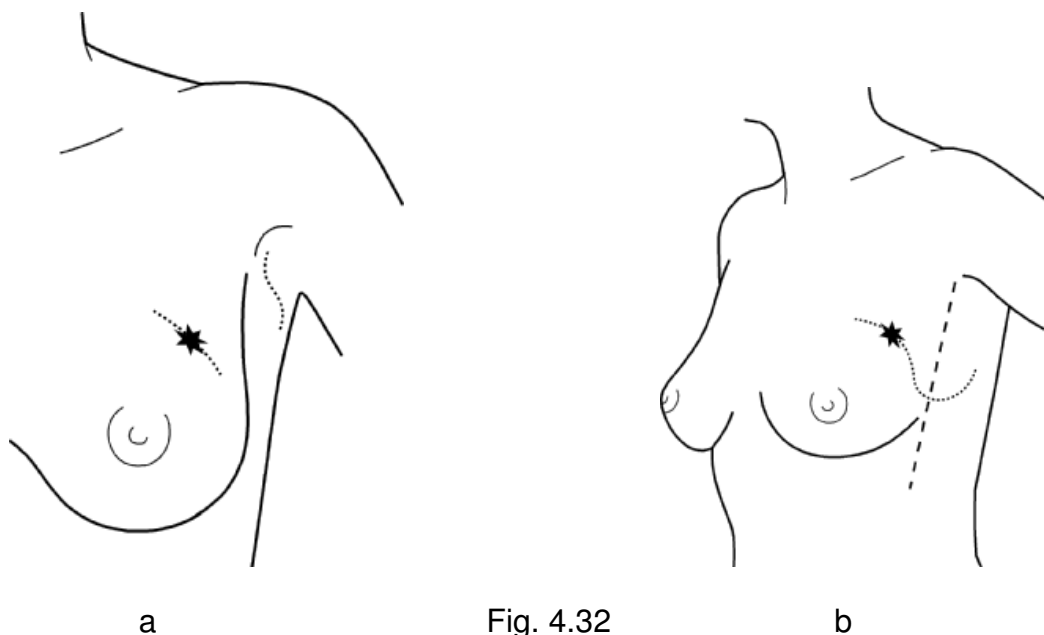


Fig. 4.32

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 hensigtsmæssigt lancet-formet (*fig. 4.33*), og kaviteten efterlades som generelt ved tumorektomi/ lum-pektomi. Herved mindskes den optrækning af brystet, der ellers let vil fremkomme.

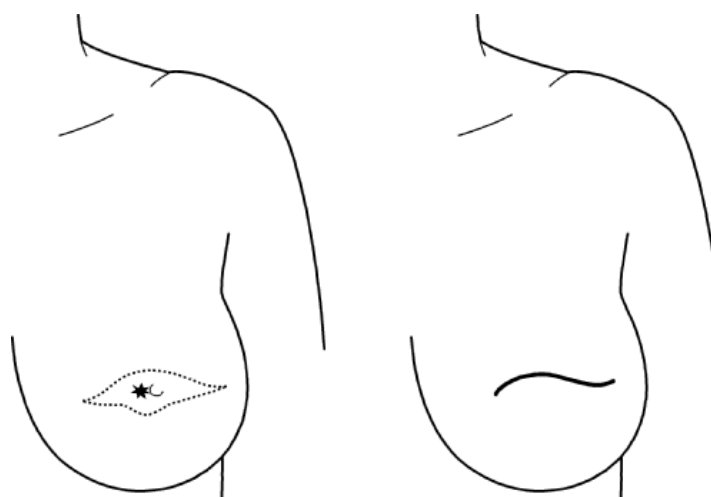


Fig. 4.33

Ved et hypertrofisk eller meget slapt ptotisk/pendulerende bryst, hvor areola-papil-komplekset peger kaudalt, vil den ovenfor beskrevne teknik ofte være vanskeligt at anvende. Her foretages indgrebet bedst som en kileresektion (*fig. 4.34*). Brystet "re-

konstrueres”, 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.

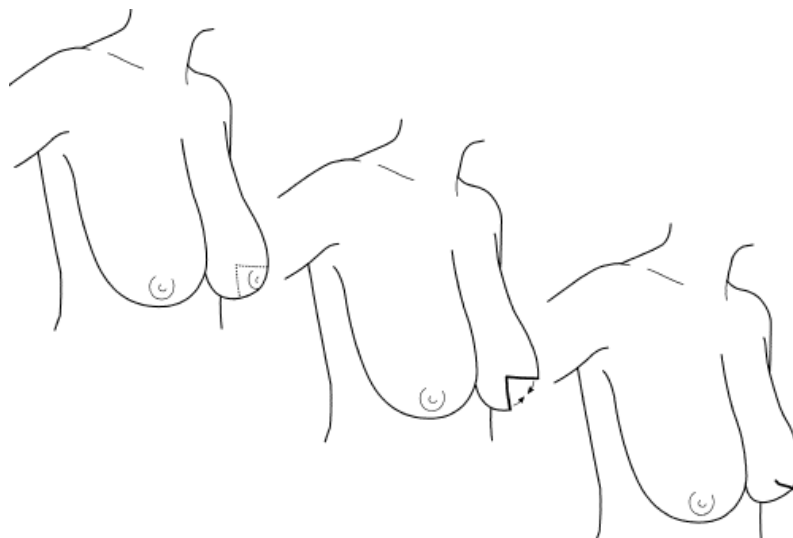


Fig. 4.34

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” lumpektomipræparat 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.

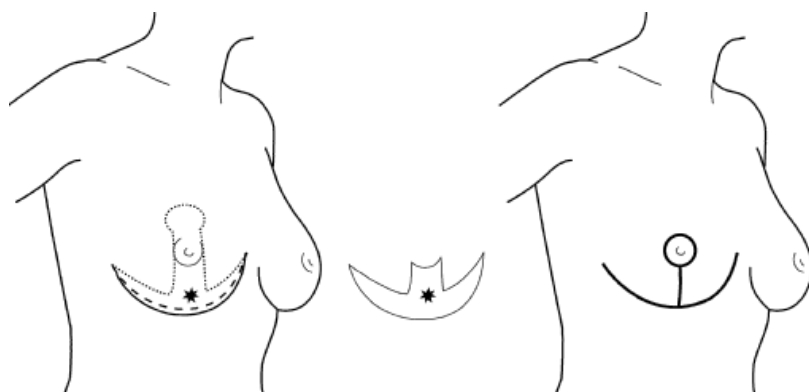


Fig. 4.37

#### 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.

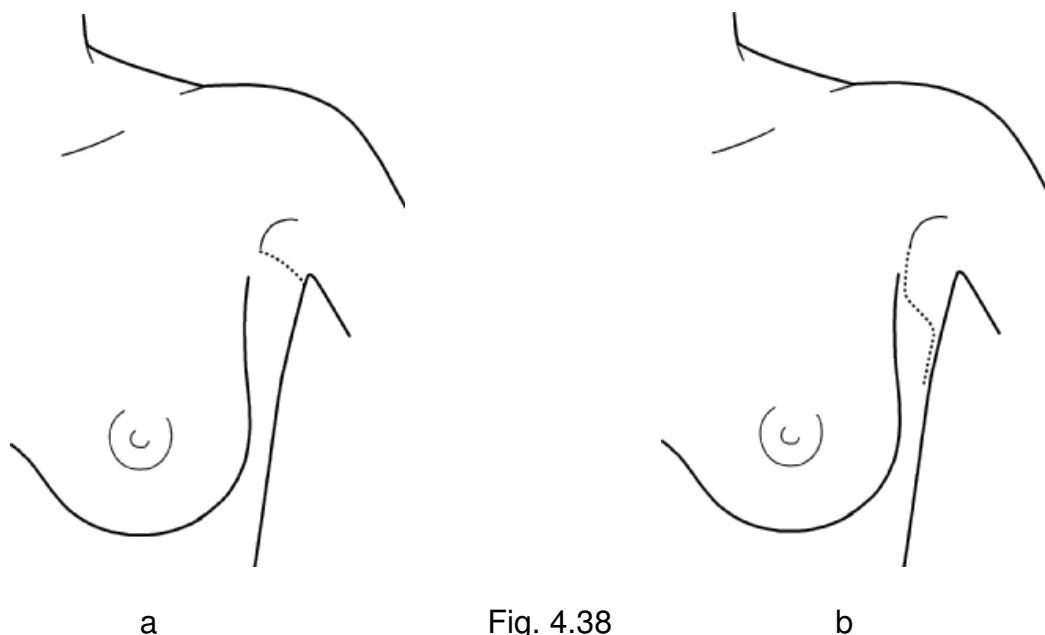


Fig. 4.38

Også i aksillen bør man med omhu følge den subkutane fascie og undgå udtynding af hud-subcutis, da fibroserende fiksation 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-kirurgisk 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 udtyndet og præget af striadannelse (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.

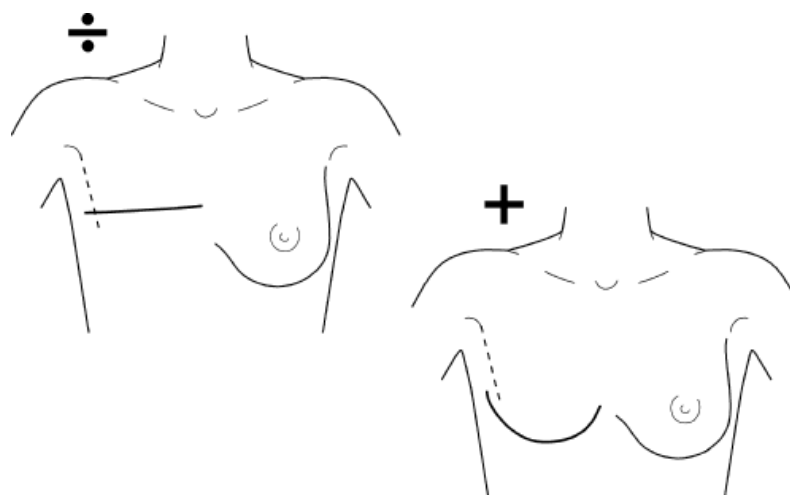


Fig. 4.39

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 aksildel.

#### 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 medialt 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 huddække. Cicatriceforløbet må dog ved incisionen stadig tilstræbes buetformet eller S-formet, som beskrevet i det følgende afsnit.

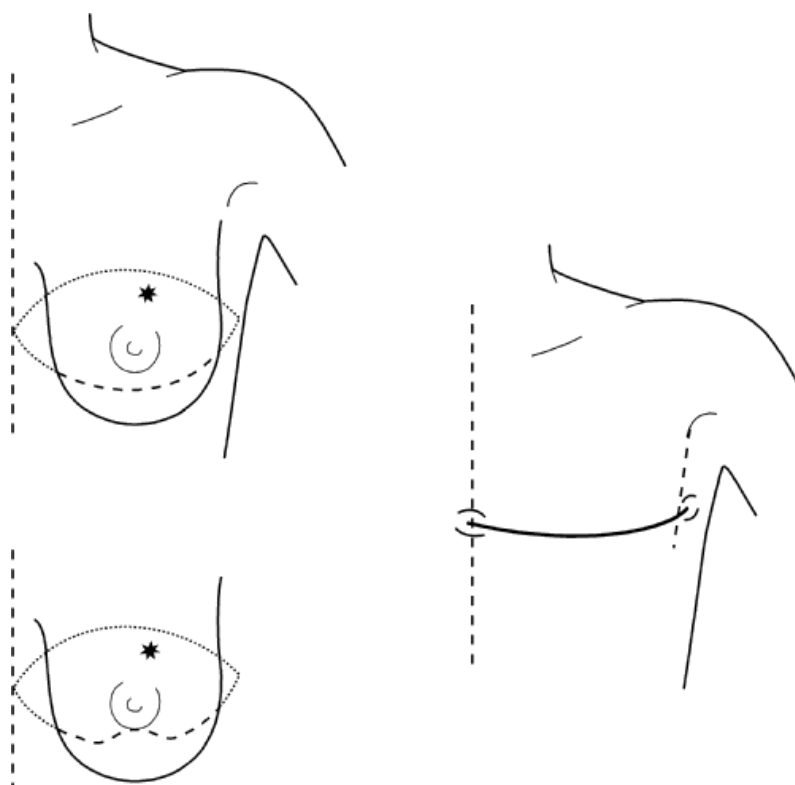


Fig. 4.40

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 mediant 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 mediant skal holdes nogle centimeter fra midtlinien.

#### *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 incideres 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 mediant, 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".

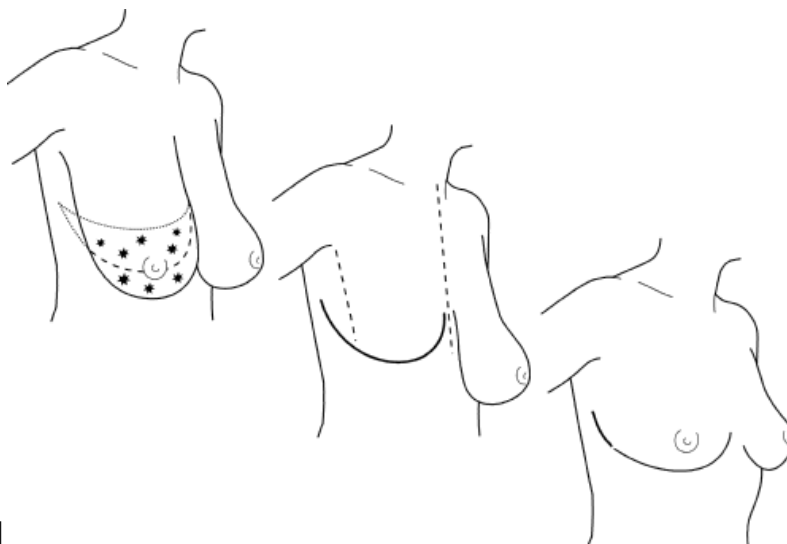


Fig. 4.41

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.

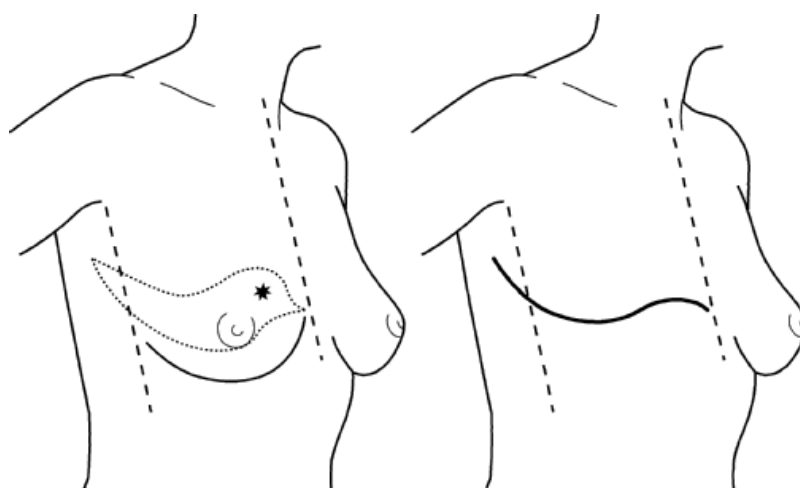


Fig. 4.42

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.

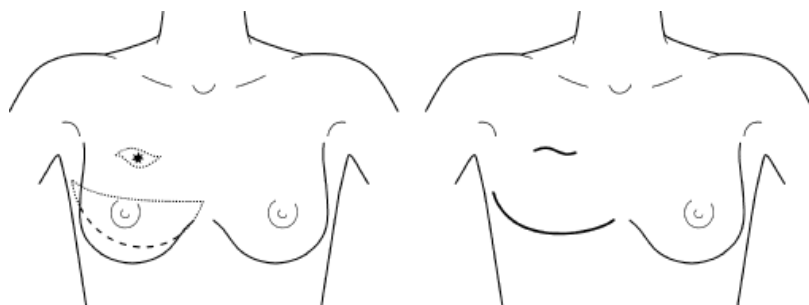


Fig. 4.43

#### 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. Sluttes 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.

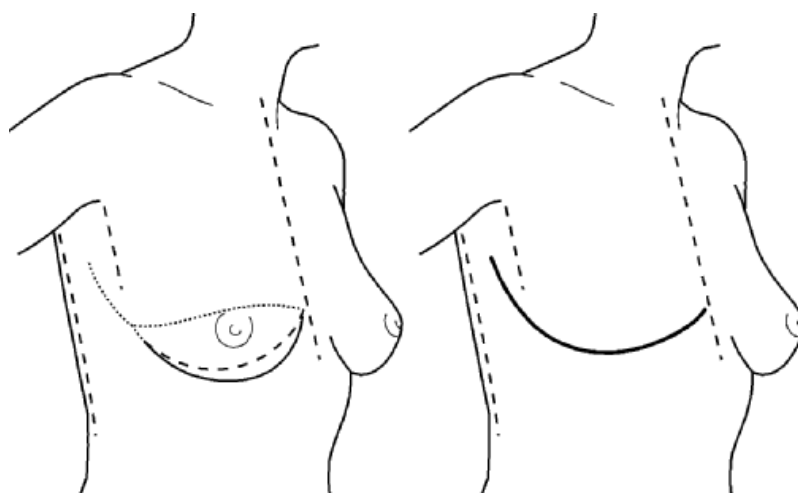


Fig. 4.44

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".

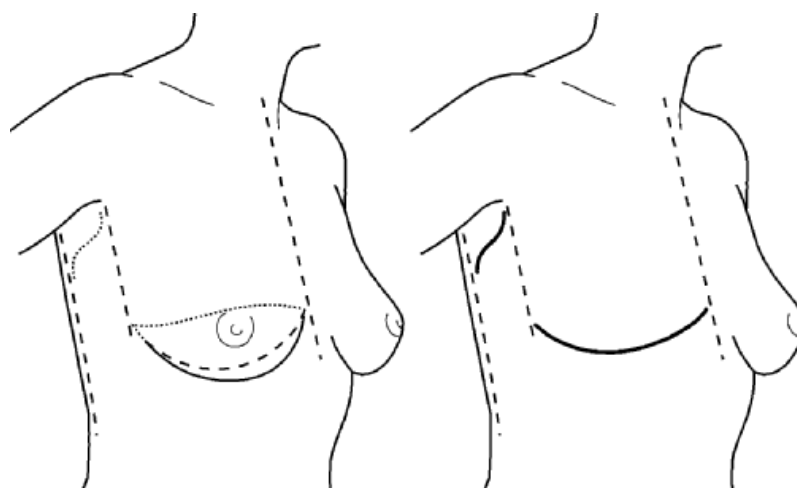


Fig. 4.45

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 korrigere 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 sårrendene 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 korrigere 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.

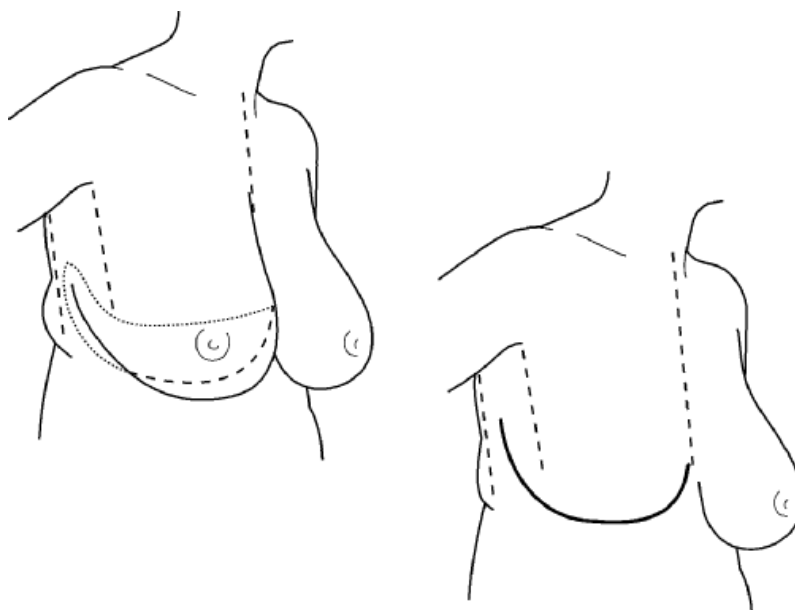


Fig. 4.47

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 sårrende. En forskel på 2-3 cm kan almindeligvis udjævnes hen over cicatricens længde under sutureringen. Er den nedre sårrend noget længere end den øvre kan det være nødvendigt, at foretage korrigerende plastik på den nedre sårrend (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 buet op mod aksillen. Hvis hensyn til radikalitet kræver det, må den circumareolære incision naturligvis udvides, og medinddrage den hud, der supplerende skal excideres.

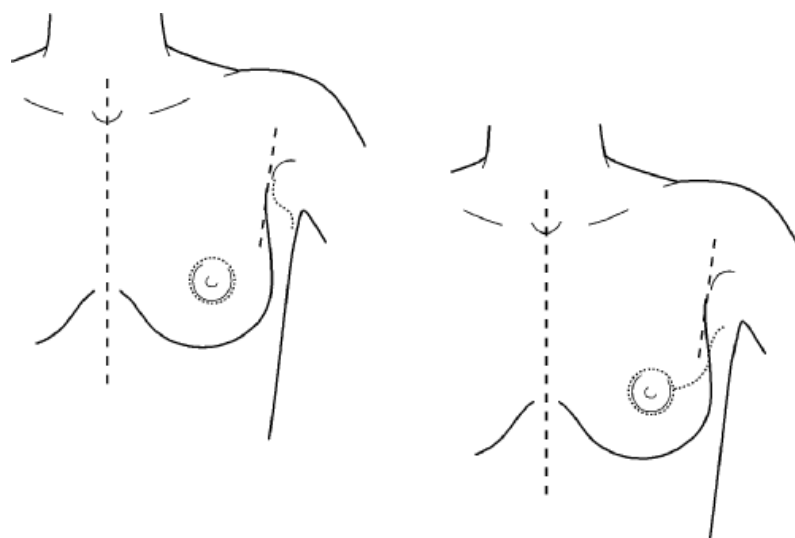


Fig. 4.48

Rekonstruktionen foretages herefter med implantation af ekspanderprotese subpektoral eller med musculocutan lapplastik. Efter indlæggelse af ekspanderprotese subpektoral 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 reglen 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*).

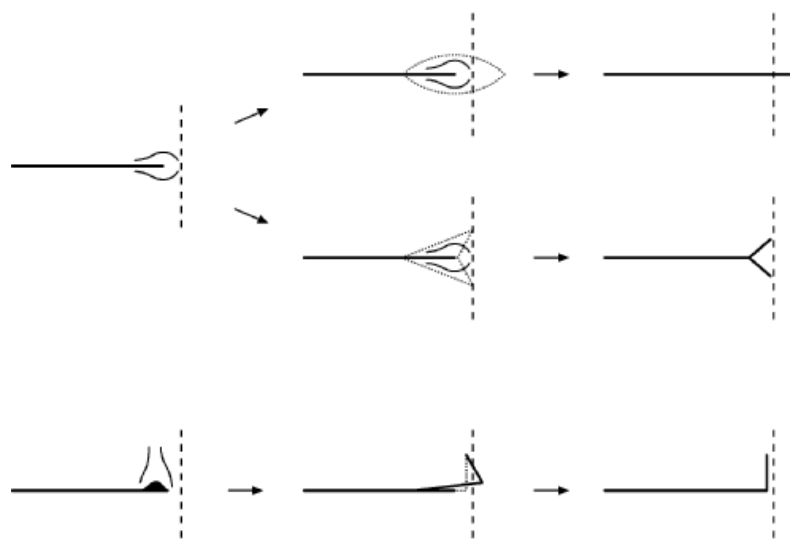


Fig. 4.49

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.

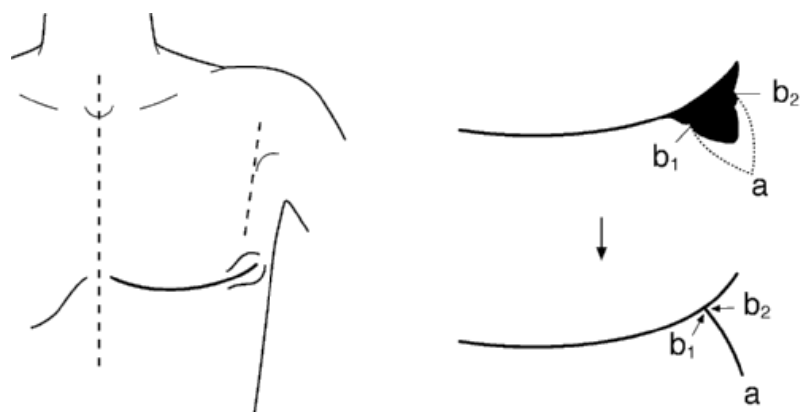


Fig. 4.50

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 Korrektio n 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).

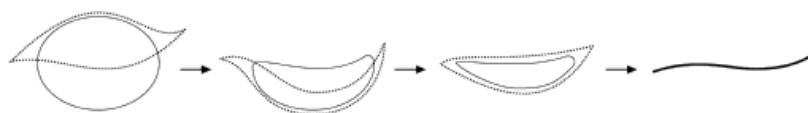


Fig. 4.51

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 lymfødem 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 lymfødem 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 lymfødem 7,6% (9). Andre undersøgelser dokumenterer, at kombinationen af kirurgi og bestråling i aksillen øger risikoen for udvikling af lymfødem. Således fandt Kissin (10), at 7,4% fik lymfødem efter aksillær "clearance" alene, mens hele 38,3% fik det efter operation kombineret med strålebehandling. Lymfødem efter strålebehandling kan debutere mange år efter behandlingen (8).

Nedsat bevægelighed af den operationsnære skulder er et problem hos 3 – 15% (7, 8). Gives 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 lymfekarnerne 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 farvemethoden 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 T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> 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 stadietopdeling. 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 konsekvens. 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 farvemærker, radioaktiv mærker + 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 *Specialschema 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. 100 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, Hesso 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 duktogene 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 infusional 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

### 5.1 Postoperative strålebehandling (ikke CT-baseret)

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

#### *Mastektomerede patienter*

Type A sin. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.

Type A dxt. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige parasternale-, supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.

Type B sin. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige supra-/infraklavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).

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

Type C. Regio mammae inklusiv cicatricen.

#### *Lumpektomerede patienter*

Type D sin. Residuale mamma, samsidige supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.

Type D dxt. Residuale mamma, samsidige parasternale-, supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.

Type E sin. Residuale mamma, samsidige supra-/infraklavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).

Type E dxt. Residuale mamma, samsidige parasternale-, supra-/infraklavikulære- lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).

Type F Residuale mamma.

Beskrivelsen af de enkelte behandlingstyper vil indeholde en nøjere definition af 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 referencepunkter*, som kan fastlægges ved simuleringen.

#### 5.1.1 Lejring og fiksat

Patienten skal lejr

Det skal tilstræbes, at lejringsen er reproducerbar ved anvendelse af fikurationsudstyr og markeringer på patienten.

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

### 5.1.2 Type A sin.: Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.

#### 5.1.2.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter regio mammae og området omkring cicatricen og samsidige lymfeknuder i aksil- og supra-/infraklavikulærregionen.

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

- Vejledende dybde af aksillært CTV:  
Fra 1/2 cm under hudoverfladen til en dybde svarende til 1/2 x AP-målet, hvor AP-målet bestemmes som den lodrette afstand ved caput humeris mest kaudale punkt.
- Vejledende dybde af supra-/infraklavikulært CTV:  
Fra 1/2 cm til 4 cm under hudoverfladen.
- Vejledende dybde af regio mammae og cicatrice CTV:  
Fra 1/2 cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling som den største afstand til pleura -1 cm (svarende til 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.

#### 5.1.2.2 Behandlingsteknik

Behandlingen gives på to sammenstødende felter:

1. Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i aksil- og supra-/infraklavikulærregion samt den laterale del af thoraxvæggen (fotonfelt).
2. Cicatricefelt  
Skal dække mediale thoraxvæg og området omkring cicatricen (elektronfelt).

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

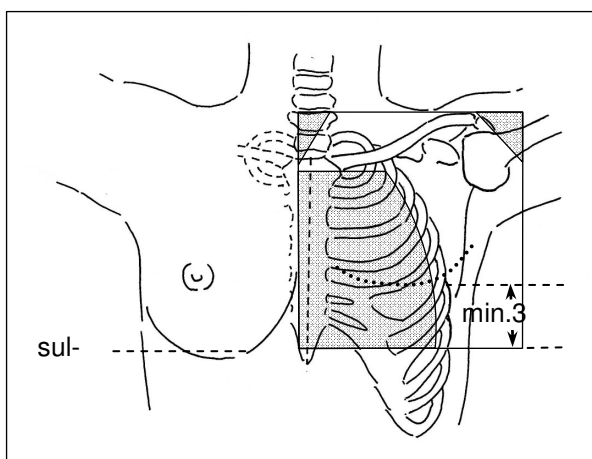


Fig. 5.8

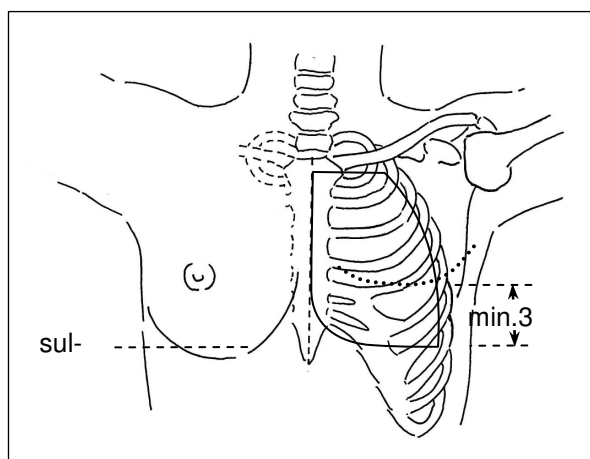


Fig. 5.9

### 5.1.2.3 Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt

#### *Feltarrangement*

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

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (*fig. 5.8*):

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 afdækningen for pulmones).

#### *Afdækning*

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 clavicula ved dens tilhæftning på sternum og med en lateral grænse ½ - 1 cm medalt for indersiden af den benede thoraxvæg.

#### *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 afsnittet om 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 (*Fig. 5.10*):

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.

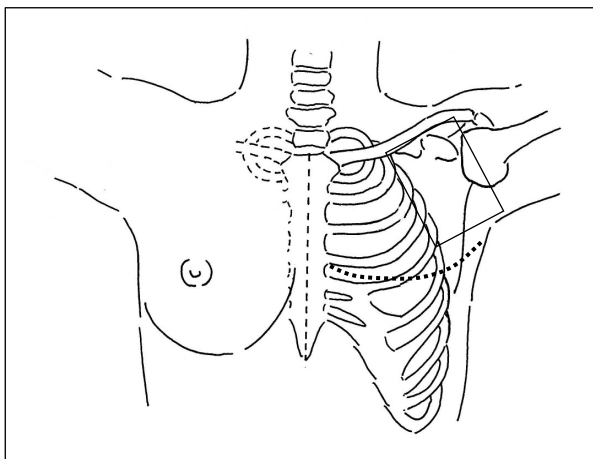


Fig. 5.10

#### 5.1.2.4 Cicatricefelt

##### Feltarrangement

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (Fig. 5.9):

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med pulmonesafdækningens kraniale grænse.
Mediale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med midtlinien på sternum.
Laterale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med pulmonesafdækningens 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.

#### 5.1.3 Type A dxt.: Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige parasternale-, supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.

##### 5.1.3.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter regio mammae og området omkring cicatricen, samsidige lymfeknuder i aksil- og supra-/infraklavikulærregionen samt 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 svarende til ½ x AP-målet, hvor AP-målet bestemmes som den lodrette afstand ved caput humeris mest kaudale punkt.
- Vejledende dybde af supra-/infraklavikulært 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 (svarende til tykkelsen af costae), målt i inter-

costalrummene 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.

### 5.1.3.2 Behandlingsteknik

Behandlingen gives på tre sammenstødende felter:

1. Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i aksil- og supra-/infraklavikulærregion samt den laterale del af thoraxvæggen (fotonfelt).
2. Parasternalfelt  
Skal dække parasternale lymfeknuder i intercostalrummene 1- 4 (elektronfelt).
3. Cicatricefelt  
Skal dække mediale thoraxvæg og området omkring cicatricen (elektronfelt).

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

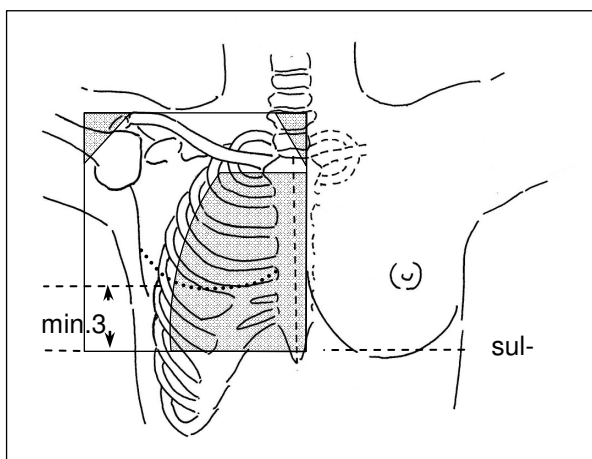


Fig. 5.11

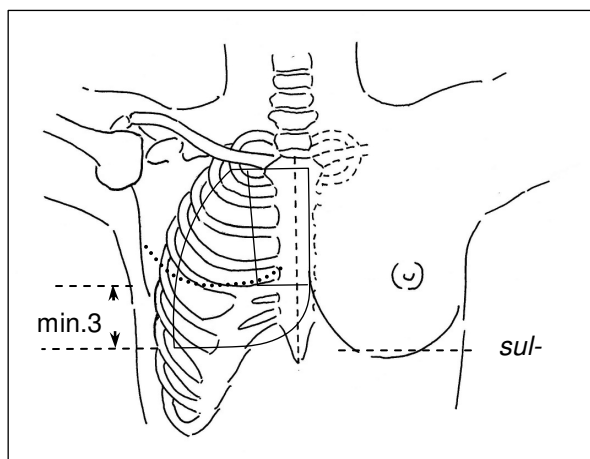


Fig. 5.12

### 5.1.3.3 Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt

#### 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. 5.11):

- |                  |  |
|------------------|--|
| 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 inframammalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen (gælder i området udenfor afdækningen for pulmones).        |

### *Afdækning*

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 $\frac{1}{2}$ - 1 cm medialt for indersiden af den benede thoraxvæg.

### *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 afsnittet om dosisplanlægning, skal der suppleres med et posteriort fotonfelt med grænser som beskrevet under type A sin.

#### **5.1.3.4 Parasternalfelt**

##### *Feltarrangement*

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (*Fig. 5.12*):

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med pulmonesafdækningens 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 dens tilhæftning på sternum.

#### **5.1.3.5 Cicatricefelt**

##### *Feltarrangement*

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (*Fig. 5.12*):

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med pulmonesafdækningens kraniale grænse.
Mediale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med parasternalfeltets laterale grænse.
Laterale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med pulmonesafdækningens 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.

### 5.1.4 Type B sin.: Behandling af regio mammae inklusiv cicatrice, samsidige supra-/infraklavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest laterale aksillære lymfeknuder).

#### 5.1.4.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter regio mammae, herunder området omkring cicatricen, samsidige lymfeknuder i supra-/infraklavikulærregionen og de mest mediale aksillære lymfeknuder.

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

- Vejledende dybde af supra-/infraklavikulært CTV:  
Fra ½ cm til 4 cm under hudoverfladen.
- 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 (svarende til 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.
- 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 midtaksillær-linien.

#### 5.1.4.2 Behandlingsteknik

Behandlingen gives på tre sammenstødende felter:

1. Supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i supra-/infraklavikulærregion (fotonfelt).
2. Lateralt thoraxfelt  
Skal dække den laterale thoraxvæg (fotonfelt).
3. Cicatricefelt  
Skal dække mediale thoraxvæg og området omkring cicatricen (elektronfelt).

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

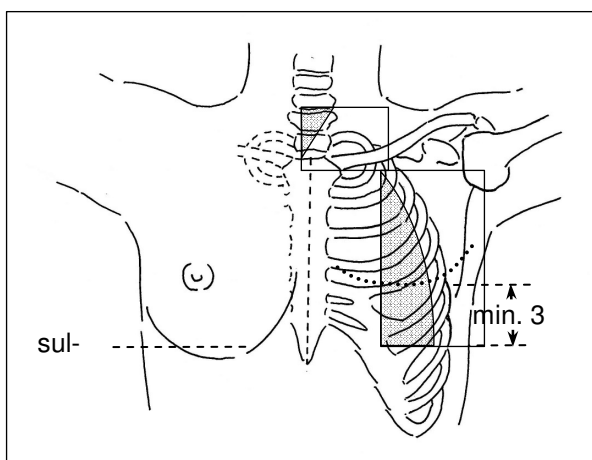


Fig. 5.13

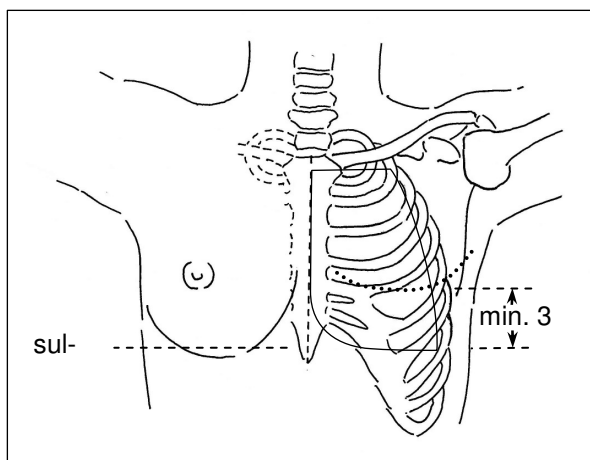


Fig. 5.14

### 5.1.4.3 Supra-/infraklavikulærfelt

#### *Feltarrangement*

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

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (*Fig. 5.13*):

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 underkanten af clavícula ved dens tilhæftning på sternum.

#### *Afdækning*

Det åbne felt modificeres med følgende afdækninger:

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

### 5.1.4.4 Lateralt thoraxfelt

#### *Feltarrangement*

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

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (*Fig. 5.13*):

Kraniale grænse:	Skal på huden netop røre supra-/infraklavikulærfeltets kaudale grænse.
Mediale grænse:	Skal støde til kraniale grænse ½-1 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 inframammalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen.

#### *Afdækning*

Det åbne felt modificeres med følgende afdækninger:

Pulmones:	En afdækning med en grænse ½ - 1 cm medialt for indersiden af den laterale benede thoraxvæg.
-----------	--

### 5.1.4.5 Cicatricefelt

#### *Feltarrangement*

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (*Fig. 5.14*):

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med supra-/infraklavikulærfeltets kaudale grænse.
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 pulmonesafdækningen for det laterale thoraxfelt.
- Kaudale grænse: Skal gå gennem det punkt på huden, der svarer til det mest kaudale punkt på modsidige sulcus inframammalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen.

### **5.1.5 Type B dxt.: Behandling af regio mammae inklusiv cicatrice, samsidige parasternale- og supra-/infraklavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest laterale aksillære lymfeknuder).**

#### **5.1.5.1 Klinisk targetvolumen**

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter regio mammae, herunder området omkring cicatricen, samsidige lymfeknuder i supra-/infraklavikulærregionen, 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-/infraklavikulært 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 (svarende til 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 kranielt for cicatricen i hele cicatricens længde. CTV ændres ikke selvom cicatricen går dorsalt for midtaksillær-linien.

#### **5.1.5.2 Behandlingsteknik**

Behandlingen gives på fire sammenstødende felter:

1. Supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i supra-/infraklavikulærregion (fotonfelt).
2. Lateralt thoraxfelt  
Skal dække den laterale thoraxvæg (fotonfelt).
3. Parasternalfelt  
Skal dække de parasternale lymfeknuder i intercostalrummene 1- 4 (elektronfelt).
4. Cicatricefelt  
Skal dække mediale thoraxvæg og området omkring cicatricen (elektronfelt).

Udover de ovenfor nævnte lymfeknuder dækker felterne også regio mammae.

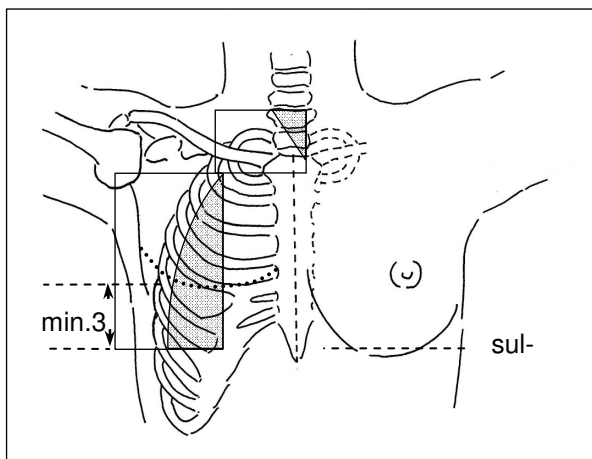


Fig. 5.15

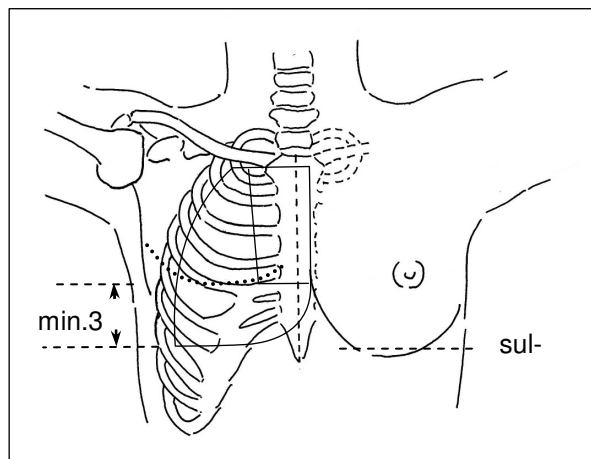


Fig. 5.16

### 5.1.5.3 Supra-/infraklavikulærfelt

#### Feltarrangement

Højenergetisk fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan, vinklet  $10^\circ - 15^\circ$  fra lodret.

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (Fig. 5.15):

- |                  |   |
|------------------|---|
| 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 underkanten af clavícula ved dens tilhæftning på sternum                                    |

#### Afdækning

Det åbne felt modificeres med følgende afdækninger:

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

### 5.1.5.4 Lateralt thoraxfelt

#### Feltarrangement

Fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan og med samme vinkel som supra-/infraklavikulærfeltet for at optimere feltsammenstykningsen.

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (Fig. 5.15):

- |                  |   |
|------------------|---|
| Kraniale grænse: | Skal på huden netop røre supra-/infraklavikulærfeltets 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 inframammalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen. |

### Afdækning

Det åbne felt modificeres med følgende afdækninger:

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

#### 5.1.5.5 Parasternalfelt

##### Feltarrangement

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (Fig. 5.16):

Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med supra-/ infraklavikulærfeltets 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.

#### 5.1.5.6 Cicatricefelt

##### Feltarrangement

Feltet gives som et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (Fig. 5.16):

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

#### 5.1.6 Type C: Behandling af regio mammae inklusiv cicatricen.

##### 5.1.6.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter regio mammae 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  $\frac{1}{2}$  cm under hudoverfladen til ydersiden af den benede thoraxvæg dorsalt til midtaksillær-planet, 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 selvom cicatricen går dorsalt for midtaksillær-linien.
- Vejledende dybde af cicatrice CTV:  
Fra  $\frac{1}{2}$  cm under huden til en dybde, der bestemmes ved ultralydsmåling som den største afstanden til pleura - 1 cm (svarende til 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.

### 5.1.6.2 Behandlingsteknik

Behandlingen gives på to sammenstødende felter:

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

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

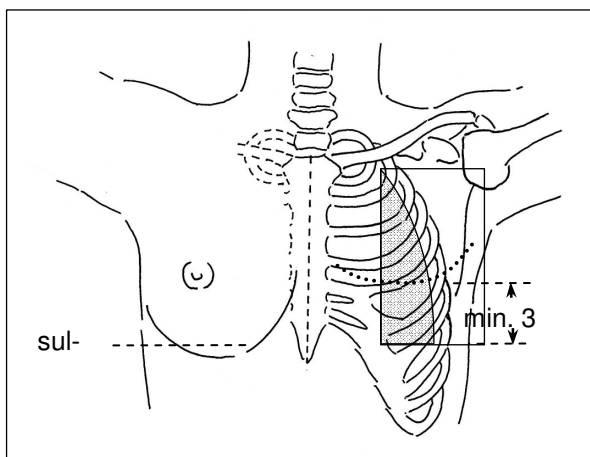


Fig. 5.17

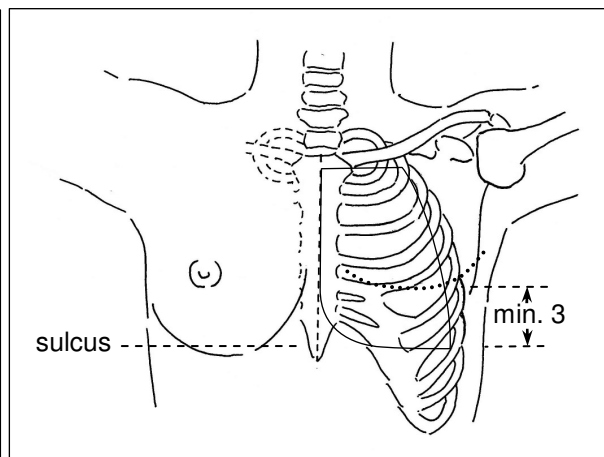


Fig. 5.18

### 5.1.6.3 Lateralt thoraxfelt

#### Feltarrangement

Fotonfelt med centralaksen i patientens transversalplan og vinklet  $10^\circ - 15^\circ$  for at opnå optimal sammenstyknings med cicatricefeltet.

Det åbne felt opstilles med følgende feltgrænser (Fig. 5.17):

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 inframammalis 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.
-----------	---

### 5.1.6.4 Cicatricefelt

#### Feltarrangement

Et lodret rettet elektronfelt med følgende feltgrænser (Fig. 5.18):

Kraniale grænse:	Skal røre underkanten af clavícula 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 afdækning for pulmones.
- Kaudale grænse: Skal gå gennem det punkt på huden, der svarer til det mest kaudale punkt på modsidige sulcus inframammalis og mindst 3 cm kaudalt for cicatricen.

### 5.1.7 Type D sin.: Behandling af residuale mamma, samsidige supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.

#### 5.1.7.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter residuale mamma, samsidige aksillære-, supra-/infraklavikulære lymfeknuder.

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

- Vejledende dybde af aksillært CTV:  
Fra ½ cm under hudoverfladen til en dybde svarende til ½ x AP-målet, hvor AP-målet bestemmes som den lodrette afstand ved caput humeris mest kaudale punkt.
- Vejledende dybde af supra-/infraklavikulært CTV:  
Fra ½ cm til 4 cm under hudoverfladen.
- Residuale mamma CTV:  
Fra ½ cm under huden til ydersiden af den benede thoraxvæg.

#### 5.1.7.2 Behandlingsteknik: wide tangents

Behandlingen gives på tre sammenstødende felter:

1. Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i aksil- og supra-/infraklavikulærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter  
Skal dække residuale mamma og samsidige thoraxvæg (to fotonfelter).

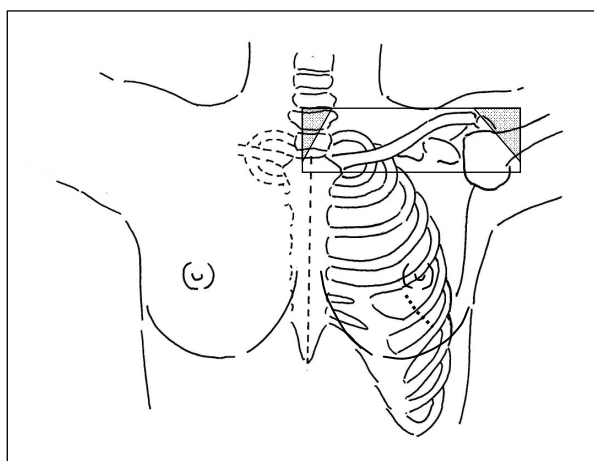


Fig. 5.19

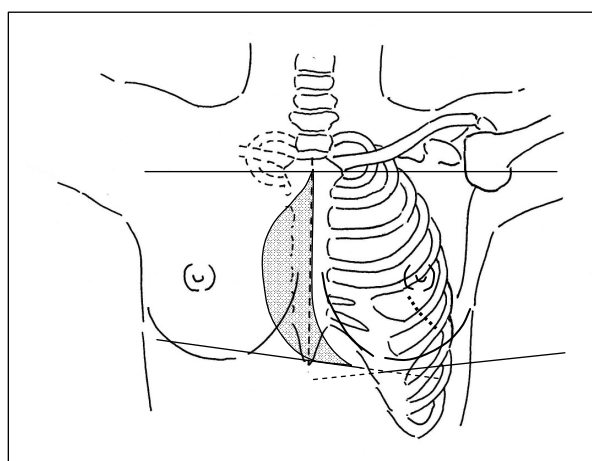


Fig. 5.20

#### 5.1.7.3 Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt

##### 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. 5.19*):

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

#### *Afdækning*

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 afsnittet om dosisplanlægning, suppleres med et posteriort fotonfelt med lodret centralakse og roteret, så den ene feltkant har samme retning som thoraxvæggen. Feltet opstilles med grænser som beskrevet under type A sin., dog således at den kaudale del af feltet afdækkes med en afdækning, hvis grænse netop svarer til de tangentielle felters kraniale grænse på huden.

### **5.1.7.4 Tangentielle felter**

#### *Feltarrangement*

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (*Fig. 5.20*).

#### *Ventrale-mediale felt:*

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraklavikulærfeltets kaudale grænse.
Mediale 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).

#### *Dorsale-laterale felt:*

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraklavikulærfeltets kaudale grænse.
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 (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 stråle-retning 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 afdækning:

- 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.

### **5.1.8 Type D dxt.: Behandling af residuale mamma, samsidige parasternale-, supra-/infraklavikulære- og aksillære lymfeknuder.**

#### **5.1.8.1 Klinisk targetvolumen**

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter residuale mamma, samsidige aksillære-, supra-/infraklavikulære- 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 svarende til ½ x AP-målet, hvor AP-målet bestemmes som den lodrette afstand ved caput humeris mest kaudale punkt.
- Vejledende dybde af supra-/infraklavikulært 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.

#### **5.1.8.2 Behandlingsteknik: wide tangents**

Behandlingen gives på tre sammenstødende felter:

1. Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i aksil- og supra-/infraklavikulærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter  
Skal dække residuale mamma, samsidige thoraxvæg og parasternale lymfeknuder (to fotonfelter).

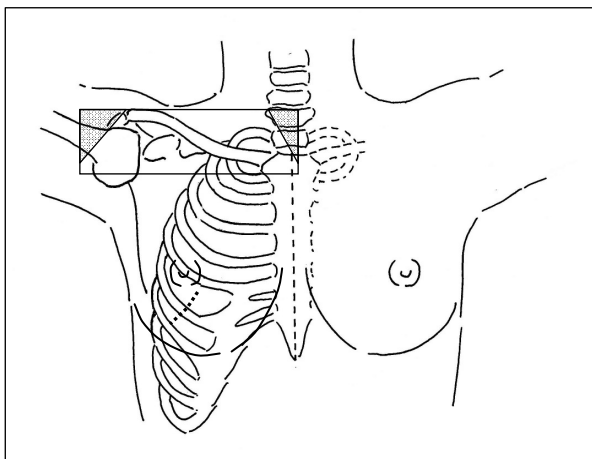


Fig. 5.21

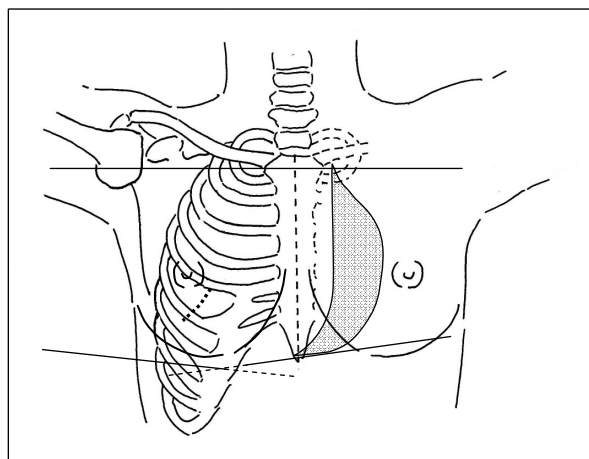


Fig. 5.22

### 5.1.8.3 Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt

#### *Feltarrangement*

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

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (*Fig. 5.21*):

- |                  |  |
|------------------|--|
| 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.                                      |

#### *Afdækning*

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 afsnittet om dosisplanlægning, suppleres med et posteriort fotonfelt med lodret centralakse og roteret, så den ene feltkant har samme retning som thoraxvæggen. Feltet opstilles med grænser som beskrevet under type A sin., dog således at den kaudale del af feltet afdækkes med en afdækning, hvis grænse netop svarer til de tangentielle felters kraniale grænse på huden.

### 5.1.8.4 Tangentielle felter

#### *Feltarrangement*

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (*Fig. 5.22*).



*Ventrale-mediale felt:*

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraklavikulærfeltets 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-/infraklavikulærfeltets 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 stråle-retning 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).

**5.1.8.5 Behandlingsteknik: elektron + tangents**

Behandlingen gives på fire sammenstødende felter:

1. Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i aksil- og supra-/infraklavikulærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter  
Skal dække residuale mamma og samsidige thoraxvæg (to fotonfelter).

### 3. Parasternalfelt

Skal dække de parasternale lymfeknuder (elektronfelt).

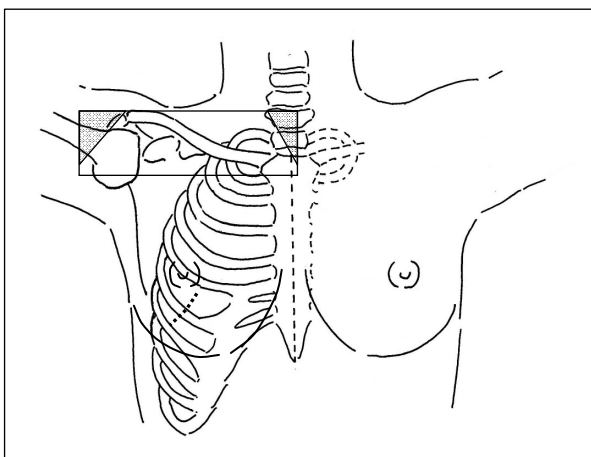


Fig. 5.23

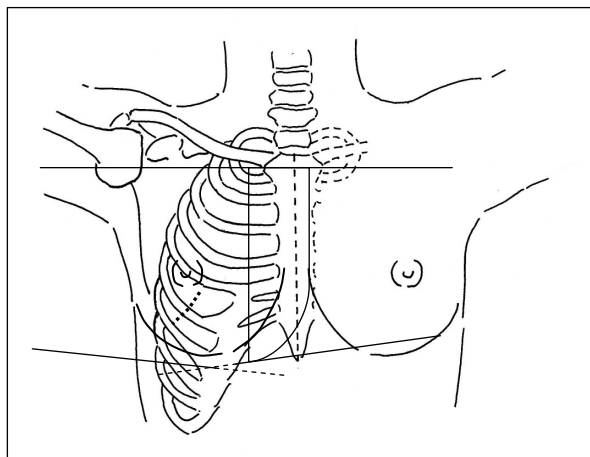


Fig. 5.24

#### 5.1.8.6 Aksil- og supra-/infraklavikulærfelt

##### *Feltarrangement*

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

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (*Fig. 5.23*):

- |                  |   |
|------------------|---|
| 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.                                       |

##### *Afdækning*

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 clavícula 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 afsnittet om dosisplanlægning, suppleres med et posteriort fotonfelt med lodret centralakse og roteret, så den ene feltkant har samme retning som thoraxvæggen. Feltet opstilles med feltgrænser, som beskrevet under type A sin., dog således, at den kaudale del af feltet afdækkes med en afdækning, hvis grænse netop svarer til de tangentielle felters kraniale grænse på huden.

### 5.1.8.7 Tangentielle felter

#### *Feltarrangement*

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen.

#### *Ventrale-mediale felt:*

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraklavikulærfeltets 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-/infraklavikulærfeltets 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.

### 5.1.8.8 Parasternalfelt

#### *Feltarrangement*

Et vinklet elektronfelt med en retning, så vinklen mellem det ventrale-mediale fotonfelt og det parasternale elektronfelt er  $5^\circ - 10^\circ$  (Fig. 5.24).

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraklavikulærfeltets 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).

### 5.1.9 Type E sin.: Behandling af residuale mamma, samsidige supra-/infraklavikulære lymfeknuder (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).

#### 5.1.9.1 Klinisk targetvolumen

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter residuale mamma og samsidige supra-/infraklavikulære lymfeknuder.

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

- Vejledende dybde af supra-/infraklavikulært CTV:  
Fra ½ cm til 4 cm under hudoverfladen.
- Vejledende dybde af residuale mamma CTV:  
Fra ½ cm under huden til ydersiden af den benede thoraxvæg.

#### 5.1.9.2 Behandlingsteknik: wide tangents

Behandlingen gives på tre sammenstødende felter:

1. Supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i supra-/infraklavikulærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter  
Skal dække residuale mamma og thoraxvæg (to fotonfelter).

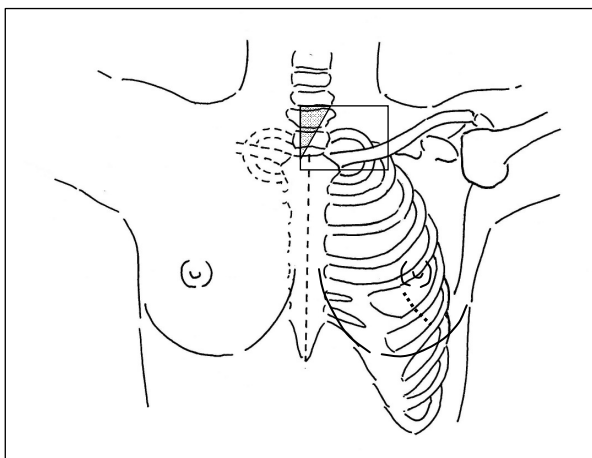


Fig. 5.25

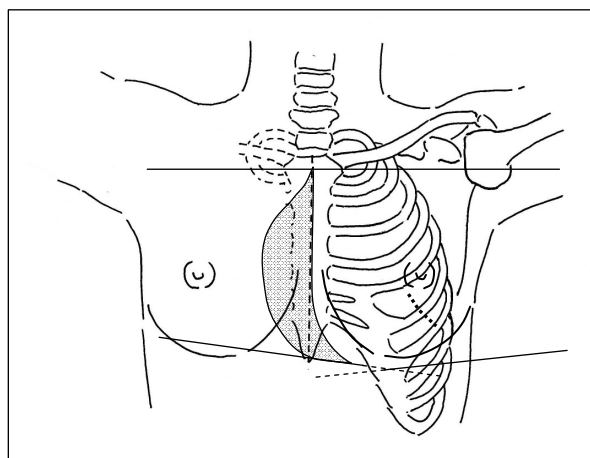


Fig. 5.26

#### 5.1.9.3 Supra-/infraklavikulærfelt

##### Feltarrangement

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

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (Fig. 5.25):

- 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.

#### *Afdækning*

Det åbne felt modificeres med følgende afdækning:

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

#### **5.1.9.4 Tangentielle felter**

##### *Feltarrangement*

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (Fig. 5.26).

##### *Ventrale-mediale felt:*

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med supra-/ infraklavikulærfeltets kaudale grænse.
- Mediale grænse: Skal gå, så feltet netop indeholder midtlinien på sternum og midtaksillærlinien (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).

##### *Dorsale-laterale felt:*

- Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med supra-/ infraklavikulærfeltets kaudale grænse.
- Dorsale grænse: Skal gå så feltet netop inkluderer midtaksillærlinien og midtlinien på sternum (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 afdækning:

- 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.

### 5.1.10 Type E dxt.: Behandling af residuale mamma, samsidige parasternale-, supra-/infraklavikulære (eksklusiv de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder).

#### 5.1.10.1 Klinisk targetvolumen

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

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

- Vejledende dybde af supra-/infraklavikulært 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.
- Vejledende dybde af residuale mamma CTV:  
Fra ½ cm under huden til ydersiden af den benede thoraxvæg

#### 5.1.10.2 Behandlingsteknik: wide tangents

Behandlingen gives på tre sammenstødende felter:

1. Supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i supra-/infraklavikulærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter  
Skal dække residuale mamma, thoraxvæg og parasternale lymfeknuder (to fotonfelter).

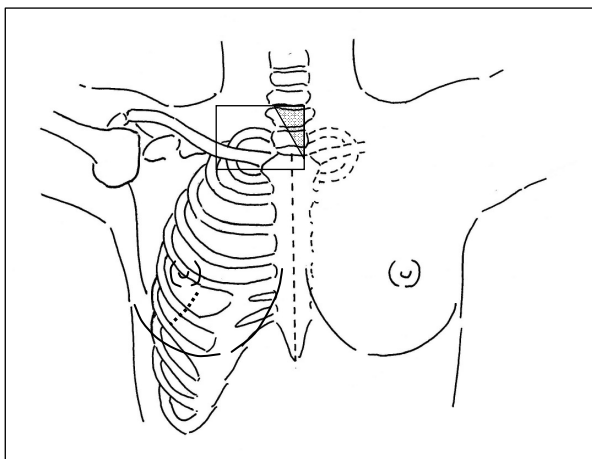


Fig. 5.27

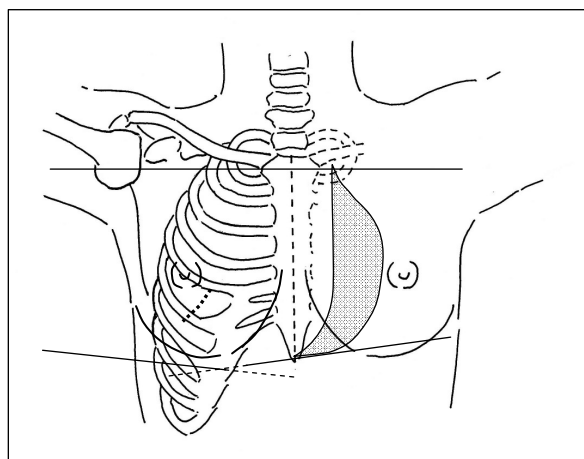


Fig. 5.28

#### 5.1.10.3 Supra-/infraklavikulærfelt

##### Feltarrangement

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

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (Fig. 5.27):

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.

#### *Afdækning*

Det åbne felt modificeres med følgende afdækning:

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

#### **5.1.10.4 Tangentielle felter**

##### *Feltarrangement*

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (Fig. 5.28).

##### *Ventrale-mediale felt:*

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med supra-/ infraklavikulærfeltets 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-/ infraklavikulærfeltets 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).

#### 5.1.10.5 Behandlingsteknik: elektron + tangents

Behandlingen gives på fire sammenstødende felter:

1. Supra-/infraklavikulærfelt  
Skal dække lymfeknuder i supra-/infraklavikulærregion (fotonfelt).
2. Tangentielle felter  
Skal dække residuale mamma og samsidige thoraxvæg (to fotonfelter).
3. Parasternalfelt  
Skal dække de parasternale lymfeknuder (elektronfelt).

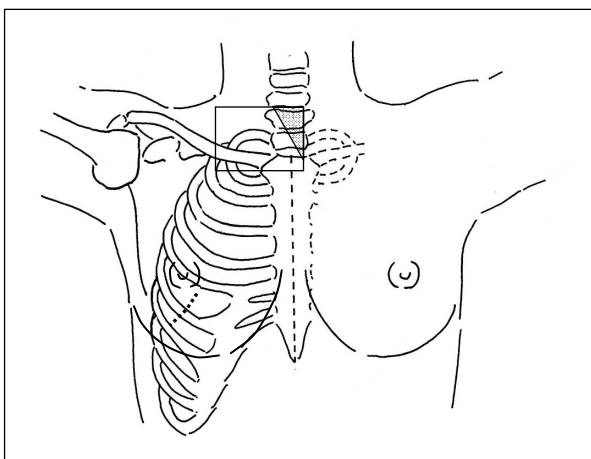


Fig. 5.29

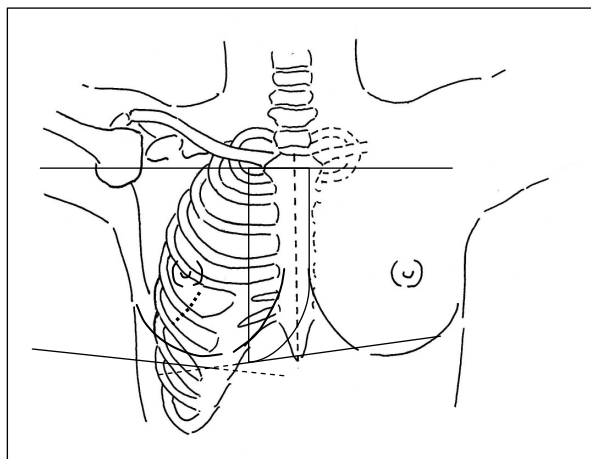


Fig. 5.30

#### 5.1.10.6 Supra-/infraklavikulærfelt

##### Feltarrangement

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

Feltet opstilles med følgende feltgrænser (Fig. 5.29):

- 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.



### *Afdækning*

Det åbne felt modificeres med følgende afdækning:

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

#### **5.1.10.7 Tangentielle felter**

##### *Feltarrangement*

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen.

##### *Ventrale-mediale felt:*

Kraniale grænse: Skal være sammenfaldende på huden med supra-/ infraklavikulærfeltets 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-/ infraklavikulærfeltets 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.

### 5.1.10.8 Parasternalfelt

#### Feltarrangement

Et vinklet elektronfelt med en retning, så vinklen mellem det ventrale-mediale fotonfelt og det parasternale elektronfelt er  $5^\circ - 10^\circ$  (Fig. 5.30).

Kraniale grænse:	Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraklavikulærfeltets 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).

### 5.1.11 Type F: Behandling af residuale mamma.

#### 5.1.11.1 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.

#### 5.1.11.2 Behandlingsteknik

Behandlingen gives på:

1. Tangentielle felter  
Skal dække residuale mamma (to fotonfelter).

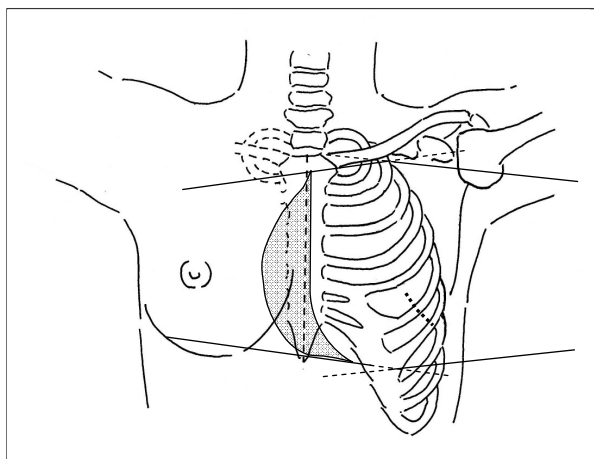


Fig. 5.31

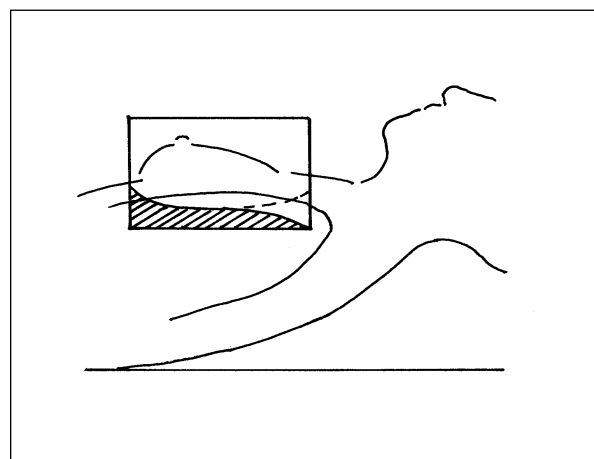


Fig. 5.32

#### 5.1.11.3 Tangentielle felter

##### Feltarrangement

To mod hinanden rettede fotonfelter, som har retninger tangentielt med thoraxvæggen (Fig. 5.31 og 5.32).

##### 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 claviculas 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 stråle-retning 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).

## **5.1.12 Boost mod tumorleje**

### **5.1.12.1 Klinisk targetvolumen**

Det kliniske targetvolumen CTV omfatter det volumen, som netop indeholder resektionsranden (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.

Såfremt tumorlejet ikke er nøjere bestemt, skal feltgrænserne omslutte cicatricen i en afstand af 3 cm.

Tangentielle felter: Ventrale 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.

### **5.1.13 Dosisplanlægning**

Den foreskrevne dosis skal relateres til CTV.

Nærværende retningsliniers feltarrangementer definerer planlægnings target volumen PTV, som normalt vil indeholde CTV.

#### **5.1.13.1 Anteriore fotonfelter**

For anteriore fotonfelter skal følgende krav opfyldes:

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

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

Da aksil-, supra/infraklavikulærregionen 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.

#### **5.1.13.2 Tangentielle fotonfelter**

For tangentielle fotonfelter skal følgende krav opfyldes:

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

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

### 5.1.13.3 Elektronfelter

For elektronfelter vælges energien, så target volumen netop omsluttet af 85% isodosekurven.

Den foreskrevne dosis = 48 Gy =  $D_{\text{median}}$ , skal gives på 24 fraktioner ved daglig behandling, 5 gange ugentligt.

Dette opnås ved at lade maksimum absorberet dosis i CTV,  $D_{\text{max}} = 2,16$  Gy pr. fraktion.

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

### 5.1.13.4 Boost

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

Såfremt boostet gives som et elektronfelt, vælges energien, så target volumen netop omsluttet af 85% isodosekurven, og dosis tilskrives  $D_{\text{median}} = \frac{1}{2} \times (D_{\text{min}} + D_{\text{max}})$ .

### 5.1.14 Indberetning

Alle patienter, der modtager adjuverende strålebehandling efter behandling af primær operabel cancer mammae, indberettes til DBCG's sekretariat senest 3 måneder efter afsluttet strålebehandling. Der anvendes et særligt indberetningsskema, som kan hentes på DBCG's hjemmeside ([www.dbcg.dk/Skemaer](http://www.dbcg.dk/Skemaer)). 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 cancer mammae. 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.

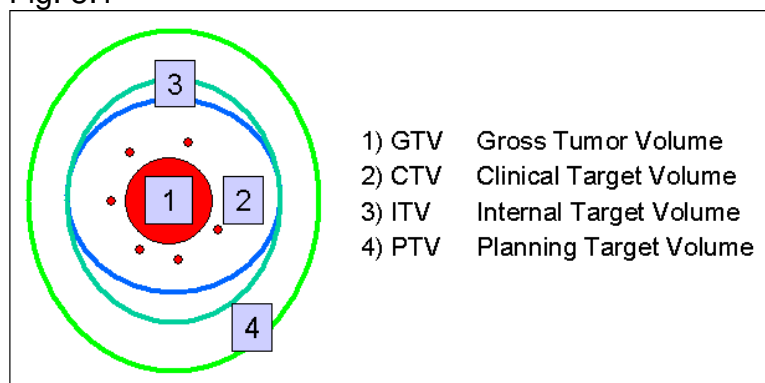
## 5.2 CT-baseret postoperativ strålebehandling

Fra 1. januar 2003 indføres retningslinier for CT-baseret strålebehandling af brystkræft i Danmark. Med den stigende brug af CT-baseret dosisplanlægning og såkaldt "conformal therapy" har der været et behov for at bringe retningslinierne i tråd med de begreber som i øvrigt anvendes indenfor stråleterapi i henhold til International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) rapport ICRU 50 og opdateringen i ICRU 62 (1).

### 5.2.1 Definitioner i ICRU 62

Den væsentligste nyhed i forhold til ICRU 50 er, at man introducerer begreberne Intern Margin (IM) og Set-up Margin (SM). Samtidig gives mulighed for ikke-lineær addition af marginer omkring det kliniske target volumen. Størrelsen af den sammensatte margin og det resulterende planlægningsvolumen vil involvere et kompromis mellem sandsynlighed for tumor kontrol og risikoen for normalvævskomplikation.

Fig. 5.1



#### Definitioner ifølge ICRU 62 (fig. 5.1)

1. GTV = Gross Tumor Volume = makroskopiske tumor volumen, som omfatter alt verificeret tumorvæv fra kliniske undersøgelser og billeddiagnostiske procedurer.
2. CTV = Clinical Target Volumen = kliniske target volumen, som omfatter GTV, når dette findes, og volumener med suspect (subklinisk) tumor (f.eks. margin omkring GTV og regionale lymfeknuder, når det skønnes, at de skal behandles). CTV er altså et rent anatomisk-klinisk begreb.
3. ITV = Internal Target Volume = internt target volumen, som omfatter CTV med en IM, der tager hensyn til den interne bevægelse af CTV i forhold til anatomiske referencepunkter.
4. PTV = Planning Target Volume = planlægnings target volumen, som omfatter ITV plus SM, som adderes for at tage højde for opstillingsusikkerhed. IM og SM skal ikke nødvendigvis adderes lineært, da det ofte vil resultere i for stort PTV. De øvrige teoretiske overvejelser vedrørende adderinger af marginer er diskuteret i ICRU rapporten (1). Bemærk, at penumbra *ikke* er inkluderet i SM. Der skal derfor evt. tillægges margin fra PTV til feltgrænse for at få f.eks. min. 95% af den specificerede dosis i PTV.

5. OR = Organ at Risk = risikoorgan volumen er kritiske normalvæv i den bestrålede region.
6. PRV = Planning Risk Volume = planlægnings risikoorgan volumen omfatter OR med IM og SM, som beskrevet for CTV. Dette begreb bruges ikke i DBCG.
7. TV = Treated Volume = det behandlede volumen, som omfatter det volumen, der modtager den specificerede dosis nødvendig for behandlingens formål (tumor kontrol). Dette volumen vil for patienter, behandlet i henhold til DBCG's retningslinier, være omsluttet af 90% isodosekurven.
8. IV = Irradiated Volume = det bestrålede volumen, som omfatter det volumen, der modtager en absorberet dosis, der er væsentlig for normalvævstolerans.
9. CI = Conformity Index = forholdet mellem behandlet volumen og planlægnings target volumen (TV/PTV). Optimering af feltteknik for at få et lavt CI - nær 1,0 - betyder høj konformitet, men medfører som regel, at IV øges.

### 5.2.2 Target definitioner og dosering i DBCG

Strålevolumen skal nøje vurderes hos hver enkelt patient, og i nogle tilfælde kan fuld dosis til PTV ikke sikres. Dette sker for at mindske enten det bestrålede volumen eller dosis til kritisk normalvæv. CT-baseret dosisplanlægning kombineret med intensitetsmoduleret feltteknik kan ofte bidrage til at optimere dosisfordeling i target.

Ved planlægningen af behandlingen skal man generelt tilstræbe, at de med \* markerede volumina som minimum defineres.

#### *GTV*

Makroskopisk tumor i T og N position vurderet ud fra klinisk undersøgelse og billeddiagnostiske procedurer. For postoperativ strålebehandling er der som hovedregel intet GTV.

#### *CTV-boost*

Er oftest identisk med GTV. Ved postoperativ strålebehandling omfatter dette volumen dog tumorlejet defineret ud fra cicatrice, synlig kavitet og evt. clips. Hvis denne region ikke behandles CT-baseret er det ikke nødvendigt at indtegne den.

Dosis: 58 Gy på 29 fraktioner med 5 fraktioner ugenligt over 6 uger for relevante patienter (alle patienter under 50 år på operationsdagen eller alle uanset alder, hvis resektionsmargin er insufficient)

#### *CTV-mamma\**

Skal indeholde corpus mamma og processus axillaris. Ved indtegnning af mammavævet skal man være opmærksom på, at det hos ældre kvinder er sværere at visualisere mammavævet. Som hjælp til indtegnning kan der placeres kobbertråd omkring det palperede mammavæv og på cicatricen før skanning. Ventralt ligger grænsen 5 mm under hudoverfladen og profund svarende til fascien over brystmuskulaturen. Evt. clips i tumorbed skal være inkluderet i CTV-mamma, uanset om der skal gives boost eller ej.

Dosis: 48 Gy på 24 fraktioner med 5 fraktioner ugenligt over 5 uger.

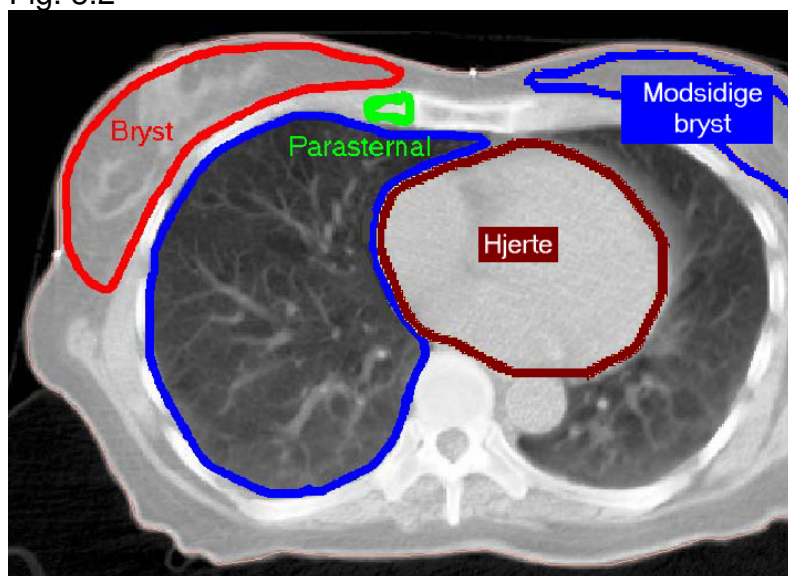
### *CTV-parasternal\**

Skal indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknudere regioner i IC 2 - 4, svarende til området fra den kaudale begrænsning af sternoklavikulærleddet til overkanten af costa V. Beliggenheden af de parasternale lymfeknuder er undersøgt på CT-scanningsbilleder (2). Vurderet ud fra beliggenheden af karrene i mamma synes beliggenheden af de parasternale lymfeknuder i dybden at være mediant 2,4 cm (0,8 - 6,2 cm). Den laterale beliggenhed er mediant 2,5 cm fra sternums midte (1,7 - 3,7 cm).

I daglig praksis defineres CTV-parasternal medialt af sternums laterale afgrænsning, lateralt 2 cm fra medialkanten, dorsalt af lungehinden, ventralt svarende til costa forkant, kaudalt overkanten af costa V (markeres med kobbertråd), kranielt umiddelbart under sternoklavikulærleddet.

Dosis: 48 Gy på 24 fraktioner med 5 fraktioner ugenligt over 5 uger.

Fig. 5.2



### *CTV-aksil/periklav*

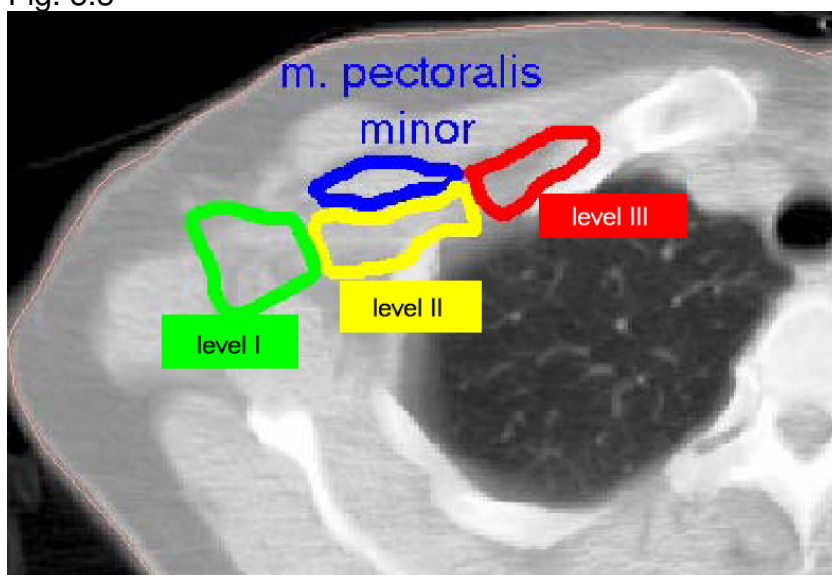
Skal indeholde de ipsilaterale periklavikulære lymfeknuder og, afhængig af klinisk vurdering, også aksillen. Beliggenheden af de supraklavikulære og aksillære lymfeknuder er undersøgt på CT-scanningsbilleder (3). Afstanden fra huden til de supraklavikulære lymfeknuder er mediant 4,3 cm (2,4 - 9,5 cm). Afstanden fra huden til de aksillære lymfeknuder - estimeret ud fra lokaliseringen af aksilkarrene, af cicatricen og af metalclips placeret i aksillen peroperativt - er ligeledes mediant 4,3 cm (1,4 - 8,0 cm). Beliggenheden af aksillens levels er undersøgt ved MR-scanning af patienter, der peroperativt fik metalclips placeret i aksillen (4). Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II posterior for pectoralis minor og level III medialt for pectoralis minor (fig. 5.3).

I daglig praksis kan man ofte undlade indtegning af denne region, hvis der anvendes standard feltteknik.

Dosis: 48 Gy på 24 fraktioner med 5 fraktioner ugenligt over 5 uger.



Fig. 5.3



#### *ITV*

Indeholder de ovennævnte CTV'er med tillagt IM, der kan opstå som følge af vejrtrækning. Da det er praktisk umuligt at få individuelle oplysninger om denne parameter må IM, indtil data foreligger, sættes til 0 cm. Begrebet ITV bruges derfor indtil videre ikke i DBCG.

#### *PTV*

Indeholder CTV med den specifikke SM, som kan variere med feltlokalisering og patient fiksering. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. Bemærk, at den globale margin mellem CTV og PTV ikke kun skal fastlægges ud fra vurderinger af IM og opstillingsmargin. Den globale margin skal fastlægges ud fra vurderinger af forholdet mellem sandsynligheden for tumorkontrol og risikoen for normalvævs komplikationer. Den globale margin er ligeledes afhængig af det valgte feltarrangement.

Der kan være praktiske problemer med indtegningen af PTV. Specielt hvis margin byder, at PTV skal tegnes i fri luft uden for patientkonturen. ICRU forskriver, at dosis for PTV skal rapporteres som den dosis, der er givet til de kliniske målvolumina. Dette kan også være praktisk besværligt, da mange dosisplanlægningssystemer ikke er i stand til at beregne dosis uden for patientkonturen. PTV kan komme til at indeholde zoner tæt ved patientkonturen med dosis-"build-up". Det kan derfor diskuteres, hvor relevant dosis til PTV er for rapportering af dosis til de kliniske målvolumina. Det er op til den enkelte afdeling at håndtere disse praktiske problemer.

#### **5.2.2.1 Risikoorganer**

I brystregionen omfatter disse altid hjerte, samsidig lunge og modsidig mamma. I visse tilfælde kan medulla spinalis og samsidig plexus brachialis være relevante at definere. De relevante organer indtegnes på dosisplanlægningssystemet eller simuleringsfoto, og feltteknik afpasses herefter.

#### *Hjerte\**

Kan visualiseres direkte på en CT-scanning. Der er påvist en direkte sammenhæng mellem procentvis bestrålet hjertevolumen og kardiell morbiditet (5). Ud fra bl.a. Gagliardi's tal anbefales følgende dosis/volumen restriktioner for at give mindre end

1,5% risiko for hjerteoverdødelighed: max 5% af volumen modtager 40 Gy eller derover (40/48 Gy = 83%), og max 10% af volumen modtager 20 Gy eller derover (20/48 Gy = 42%).

Anbefaling: Det skal tilstræbes, at højst 5% af hjertet modtager 40 Gy eller derover ( $V_{40\text{Gy}} = 5\%$ ), og at højst 10% af hjertet modtager 20 Gy eller derover ( $V_{20\text{Gy}} = 10\%$ ).

### *Lunge\**

Kan visualiseres direkte på en CT-scanning. Vær opmærksom på automatisk konturgenerering. Hvis bestrålet lungevolumen holdes under 15% og 18% for hhv. højre og venstre lunge (bestrålingen er ens på de to sider, men da venstre lunge er mindre end højre, vil den procentvise andel af bestrålet lunge være større) svarende til en 'central lung distance' på 3 cm, vil der ikke være risiko for stråleinduceret pneumonitis (6). Hvis den apikale del af lungen medbestråles, som det er tilfældet hos højrisiko lungekræftpatienter, vil yderligere ca. 12% lungevolumen blive bestrålet. Hvis middeldosis til den samsidige dosis holdes under 18 Gy er risikoen for pneumonitis under 5% (7).

Anbefaling: Det skal tilstræbes at middeldosis til samsidige lunge (inklusive bidrag fra periklavikulær felt) holdes under en fysisk middeldosis på 18 Gy ( $V_{18\text{Gy}} = 50\%$ ) og 35% af lungens volumen må få højst 20 Gy ( $V_{20\text{Gy}} = 35\%$ ). Hvis dosisplanen ikke indeholder aksil/periklavfelt er  $V_{20\text{Gy}} = 25\%$ .

### *Modsidig mamma*

Skal indeholde corpus mamma og processus axillaris.

Anbefaling: Det bestrålede volumen skal holdes så lavt som muligt.

### *Plexus brachialis*

Kan ikke altid visualiseres på 1 cm CT-snit. På CT-scanningssnit fra vertebra C7 til TH1 er plexus brachialis beliggende mellem m. scalenius anterior og m. scalenius medius. Udfor vertebra TH2 danner plexus brachialis en veldefineret struktur posterior/lateralt for karrene. Sv.t. TH3-4 kan der ses en mindre struktur lige bag de store halskar. I daglig praksis kan man undlade indtegning af denne region.

### *Larynx*

Larynxbrusken kan oftest ses på CT skanning. I daglig praksis kan man undlade indtegning af denne region.

### *Esophagus*

Esophagus er beliggende i midtlinien bag luftrøret. Det er ofte vanskeligt at se strukturen. I daglig praksis kan man undlade indtegning af denne region.

### *Medulla spinalis*

Beliggende i canalis spinalis. Ved indtegning kan man benytte den indvendige benede afgrænsning af canalis spinalis, hvorved medulla sikres en vis margin. I daglig praksis kan man undlade indtegning af denne region.

## **5.2.3 Kompatibilitet med tidligere retningslinier**

I tidligere retningslinier refereredes til feltafgrænsninger, hvor PTV typisk lå 0,5 - 1,0 cm inden for feltafgrænsningen. Denne margin tilgodeså opstillingsusikkerhed og penumbra. Heraf udgjorde penumbra ca. 0,5 cm, idet afstanden mellem 50% isodose-

kurven (feltranden) og 95% isodosekurven er af denne størrelsesorden for de anvendte strålekvaliteter. Den resterende margin ( $< 0,5$  cm) skulle tage højde for opstillingsusikkerhed. Vedrørende retningslinier for indikationer for strålebehandling henvises til DBCG's generelle retningslinier.

#### 5.2.4 Dosis og fraktionering

Der skal altid tilstræbes homogen dosis eventuelt ved anvendelse af fysisk kompensering eller intensitetsmodulering. Fiksering af patienterne under behandlingen er obligatorisk, men der er ikke krav om bestemt lejring. Der bør som hovedregel gives 2 Gy pr. fraktion. Dosisspecifikationer er tidligere nævnt under beskrivelsen af de forskellige targets.

##### 5.2.4.1 Beregning af dosis

Alle specificerede doser relaterer til dosis i ICRU referencepunktet og middeldosis i CTV.

ICRU referencepunktet skal vælges så følgende kriterier er opfyldt:

- Skal være klinisk relevant.
- Skal være enkelt og klart at definere.
- Skal være i et punkt, hvor dosen kan beregnes nøjagtigt.
- Skal være i et punkt uden stejle dosisgradienter.

Disse kriterier vil normalt være opfyldt, hvis ICRU referencepunktet er beliggende i den centrale del af PTV, og hvis det er muligt, at for enkelt felt: centralaksen i den angivne dybde, for opponerende felter: midtpunktet på centralaksen, for ikke opponerende felter: skæringspunktet på centralakserne.

Det tilstræbes, at den minimale absorberede target dosis i CTV (se afsnit 5.1.1 og *fig. 5.1*) er mindst 90% af den specificerede dosis, og den maksimale absorberede dosis er mindre end 110% af den specificerede dosis. Der kan anvendes CT-baseret beregning. For periklavikulær felter beregnes dosis på samme måde. Dybden til ICRU referencepunktet angives som dybden til centrum af PTV. Til ICRU referencepunktet gives 2 Gy.

##### 5.2.4.2 Fraktionering

Standardbehandling er 5 fraktioner pr. uge med 2 Gy pr. fraktion for alle patienter. Ved hver fraktion skal alle felter behandles. Såfremt der sker en utilsigtet afbrydelse af behandlingen forlænges den samlede behandlingstid tilsvarende. Der skal ikke anvendes pausekorrektion.

##### 5.2.4.3 Dosisplan - klasseløsninger

Wide tangents (*Fig. 5.4* og *5.5*)

Fig. 5.4

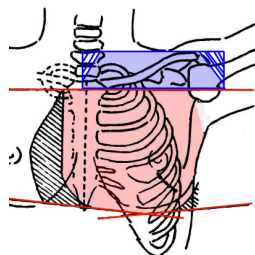




Fig. 5.5

Tangentielle felter og elektronfelt (*Fig. 5.6 og 5.7*)

Fig. 5.6

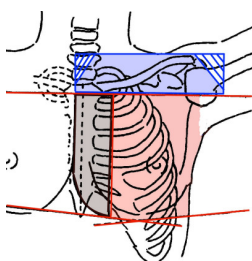


Fig. 5.7

### **5.2.5 Rapportering af strålebehandlingsoplysninger**

For alle patienter indberettes middeldosis i CTV-mamma til DBCG's sekretariat på strålebehandlingsskemaer.

#### Referencer

1. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). [www.icru.org](http://www.icru.org) 1999
2. Bentel G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(5): 1017-25
3. Bentel G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(3): 755-8
4. Takeda A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(4): 815-22
5. Gagliardi G et al. Br J Radiol 1996; 69: 839-46
6. Das IJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 11-19
7. Kwa et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:1-9

## 6 Medicinsk behandling

### 6.1 Udvalgelse til systemisk behandling

#### 6.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

##### *Formål*

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

##### *Metode*

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

##### *Rekommandationer*

- 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 tumurvævet. Andre prædiktive faktorer anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.

#### 6.1.2 Baggrund for anbefalingerne

Inden det besluttes at anbefale 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, og forbedring af den understøttende behandling medførte en betydelig reduktion af de akutte bivirkninger. Nyere store randomiserede undersøgelser og systematiske metaanalyser 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.

- **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 2003 blev der på the 8th 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 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 der identificeret prognostiske faktorer, der tillader den ønskede gruppeinddeling (*tabel 6.1*).

Tabel 6.1: 2003 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 den 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 menopausestatus, alder, tumorstørrelse, histologisk subtype, histologisk differentiering (grad) og hormonreceptorstatus.

Introduktionen af sentinel node og immunhistokemisk teknik har medført, at patologerne nu identificerer et stigende antal af mikroskopiske lymfeknudemetastaser, klynger og enkeltliggende tumorceller. Den prognostiske betydning af enkeltliggende tumorceller og små klynger af tumorceller er tvivlsom (2). Metastaser, der er mindre end eller lig med 2 mm og samtidigt større end 0,2 mm (svarende til 11 – 99 tumorceller), betegnes som mikrometastaser, medens enkeltliggende eller klynger mindre end eller lig med 0,2 mm (svarende til 10 eller færre tumorceller) ikke medregnes som mikrometastaser (se kapitel 3 "Patologiprocedure").

Specielt hos patienter uden spredning til aksillymfeknuderne er en lang række faktorer introduceret som værende af prognostisk betydning, inklusiv immunhistokemiske og molekylære 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 2003 konkluderede man, at ingen af disse nyere faktorer kunne tilføje prognostisk information til dem, der blev opnået via 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 (3). De anbefalede prognostiske faktorer gennemgås enkeltvis nedenfor.



### 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 niveau 1b). Overlevelsen for patienter uden lymfeknudemetastaser i DBCG's 89 program (4) 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	
				0-20mm	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	
				0-20mm	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 (5). Hovedparten af karcinomerne klassificeres dog som infiltrerende duktale karcinomer (50 – 60%) eller blandingstyper. Infiltrerende duktale karcinomer blev allerede i 1957 opdelt af Bloom og Richardson (6) i prognostiske subgrupper på baggrund af omfanget af tubuli, kerneatypi og antallet af mitoser (7). Den prognostiske betydning af en modificeret Bloom og Richardson's klassifikation er påvist i Nottingham indekset (8), og resultaterne herfra er genfundet i DBCG (9) og i Sverige (10). Reproducerbarheden af den histologiske gradering er ikke optimal (11), men værdien er trods dette klart demonstreret i store prospektive kohortestudier af DBCG (*tabel 6.2 og 6.3*) og andre kooperative grupper (evidens niveau 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 (12). Resultatet blev senere genfundet i en DBCG-kohorte (13), og flere andre undersøgelser har også bekræftet resultaterne (evidens niveau 2b). Både biokemiske og immunohistokemiske metoder kan anvendes ved fastlægnings af hormonreceptorstatus (14). 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 (15), og er senere genfundet i talrige undersøgelser (16). 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 systemisk behandling (16). I overensstemmelse hermed konkluderer St. Gallen 2003 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.

Patientens alder 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 (17). En opgørelse fra DBCG viser endvidere, at alder under 35 år både har en prognostisk og en prædiktiv betydning (16).

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 (18) 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 niveau 1 for, at effekten af tamoxifen og ovariectomi er koblet til tilstedeværelsen af hormonreceptorer i tumurvævet (19). 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 østrogen-receptor 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, ændringer i kopianallet af TOP2A og mutationer i TP53.

### **6.1.3 DBCG's rekommandationer for systemisk behandling til patienter med operabel brystkræft**

Som udgangspunkt har DBCG's medicinske udvalg fastlagt, at medicinsk behandling kan anbefales til patienter med operabel brystkræft, hvis 5 års overlevelsen er ringere end baggrundsbefolkningens. Internationalt har man på St. Gallen konsensus konferencen i stedet fastlagt, at 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. *Tabel 6.4* opsummerer DBCG's rekommandationer.

**Tabel 6.4. DBCG's anbefaling om prognosens betydning for anbefaling af systemisk behandling til patienter med operabel brystkræft.**

<p>Under forudsætning af at effekten af en behandling er evidensbaseret, kan den anbefales til patienter med et eller flere af følgende prognostiske karakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spredning til de regionale lymfeknuder i form af makro- eller mikrometastaser (&gt; 10 celler)</li> <li>• Tumorstørrelse større en 20 mm</li> <li>• Invasivt ductalt karcinom og malignitetsgrad II eller III</li> <li>• Østrogen-receptor negativ eller østrogen- og progesteron-receptor negativ tumor</li> <li>• Alder under 35 år på diagnosetidspunktet</li> </ul>
---

Referencer:

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357-65.
2. Singletary SA, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
3. 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.
4. Mouridsen HT. Nye kriterier for selektion af patienter til adjuverende behandling. *DBCG Informationsblad* 1999;29-32.
5. 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.
6. 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.
7. Rank F, Dombrowsky 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Thorpe SM. Steroid receptors in breast cancer: sources of inter-laboratory variation in dextran-charcoal assays. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 9: 175-89.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.

## 6.2 Polykemoterapi til patienter med operabel brystkræft

### 6.2.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

#### *Formål*

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal 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*

- Kemoterapi reducerer risikoen for recidiv og forlænger levetiden hos patienter med primær operabel brystkræft. Den relative effekt findes hos alle kvinder, der er under 70 år, medens den absolutte effekt afhænger af patientens alder og prognose.
- Kemoterapi anbefales til præ- og perimenopausale 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.
- Anthracyclinbaseret kemoterapi f.eks. cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF) anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret.
- Effekten af regimer indeholdende anthracycliner og cyklofosamid kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter og/eller mikrotubuli hæmmere, men dette bør ske under hensyn til den samlede toksicitet.
- Den anbefalede varighed af kemoterapien er 7 til 9 serier CEF, når behandlingen administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.
- Kemoterapien kan gives før, efter eller omkring det definitive kirurgiske indgreb. Efter kirurgi bør kemoterapien starte, så snart operationssåret er helet.
- Intervaller på mindre end 3 uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien kan anvendes i specielle sammenhænge, men resultaterne af igangværende randomiserede forsøg afventes, før en generel anbefaling kan gives.
- Høj-dosis kemoterapi kan ikke anbefales uden for rammerne af klinisk kontrollerede forsøg.
- Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten samtidigt eller efterfølgende behandles med tamoxifen.

### 6.2.2 Baggrund for anbefalingerne

Effekten af systemisk behandling på recidivfri og total overlevelse er igennem de seneste 20 år dokumenteret via mere end 400 randomiserede undersøgelser. Ved 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 (SERM). DBCG har gennemført tre behandlingsprogrammer over de sidste 20 år. I DBCG's 77 program blev værdien af systemisk 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 senere år

publiceret data, der bør indgå i grundlaget for valget af den optimale systemiske 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 dokumentation for en revision af de kliniske retningslinier for den systemiske behandling til præmenopausale kvinder med nydiagnosticeret operabel brystkræft.

- **Kemoterapi reducerer risikoen for recidiv og forlænger levetiden hos patienter med primær operabel brystkræft. Den relative effekt findes hos alle kvinder, der er under 70 år, medens den absolutte effekt afhænger af patientens alder og prognose.**
- **Kemoterapi anbefales til præ- og perimenopausale 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 vs ingen kemoterapi (8). Fra de resterende seks forsøg er data ikke tilgængelige, hvilket for de tre store forsøg (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 niveau 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 forsøg 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. I Danmark har vi valgt, hvad angår behandling i relation til menopausestatus, at placere perimenopausale patienter i den præmenopausale gruppe. Herefter omfatter den postmenopausale gruppe kvinder, der:

- har haft menostasi  $\geq 12$  mdr. eller
- er bilateral ooforektomeret eller
- er hysterektomeret og  $\geq 55$  år eller
- har fortsat menstruation på cyklisk hormonbehandling og  $\geq 55$  år.

Er ingen af disse kriterier opfyldt, tilhører kvinden den præmenopausale gruppe.

Polykemoterapi af flere måneders varighed medfører ifølge meta-analysen en højsignifikant 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 (% ± SD)	
	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 vs kontrol		
50 år eller yngre	28 ± 5	37 ± 4
50 - 69 år	12 ± 4	19 ± 3
Polykemoterapi + Tam vs Tam		
50 år eller yngre	25 ± 14*	19 ± 13*
50 - 69 år	11 ± 4	22 ± 4
* SD > 10 og dermed usikkert fund		

I 1972 blev der startet to randomiserede forsøg med adjuverende kemoterapi, som begge senere fik afgørende betydning for behandlingen af brystkræft. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) randomiserede 349 patienter til 2 års mephalan vs placebo (9), og Milano gruppen randomiserede 386 patienter til et års CMF (cyklofosamid, metotrexat og 5-fluorouracil) vs kontrol alene (10). Forsøgene 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 forsøg, og et endnu større antal forsøg har sammenlignet forskellige regimer. Planlægningen af DBCG 77-1b protokollen startede umiddelbart efter publikationen af de første forsøg med adjuverende kemoterapi. Fra 1977 til 1982 randomiserede DBCG 1.034 præmenopausale kvinder i DBCG 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 forsøg inkluderede kun et lille antal patienter, der ikke havde tumorspredning til lymfeknuderne i aksillen, og forsøgene 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 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 niveau 1a).

- **Anthracyklinbaseret kemoterapi f.eks. cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF) anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret.**

- **Effekten af regimer indeholdende anthracykliner og cyklofosfamid kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter og/eller mikrotubuli hæmmere, men dette bør ske under hensyn til den samlede toksicitet.**

EBCTCG meta-analysen om polykemoterapi inkluderer 11 forsøg med randomisering til anthracyklin baseret kemoterapi (f.eks. cyklofosfamid, adriamycin og 5-fluorouracil (CAF) eller CEF) vs CMF (cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil) (8). Meta-analysen er publiceret i 1998, og baseret på individuelle data indsamlet 1995-97 fra 6.950 patienter inklusiv 2.910 første recidiver og 2.061 dødsfald (evidens niveau 1a). Tilføjelse af et anthracyklin 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 de forsøg, der indgår i meta-analysen, viste på tidspunktet for analysen en selvstændig signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse. Ud over direkte sammenligninger mellem CMF og anthracyklinholdig kemoterapi inkluderer EBCTCG analysen også forsøg, 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 vs AC i 3 måneder (adriamycin  $60 \text{ mg/m}^2$  iv og cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$  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 forsøg, at fortolkningen bliver vanskelig.

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

Tabel 6.6. Postoperativ 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. Forsøgets design tillod, at de deltagende centre på forhånd valgte imellem to regimer: CMF1: 6 serier med 4 ugers interval af cyklofosfamid ( $100 \text{ mg/m}^2$  oralt dag 1 - 14), methotrexat ( $40 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1 + 8) og 5-fluorouracil ( $600 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1 + 8); CEF1: 8 serier med 3 ugers interval af cyklofosfamid ( $600 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1), epirubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1) og 5-fluorouracil ( $600 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1); CMF2: 6 serier med 4 ugers interval af cyklofosfamid ( $600 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1 + 8), methotrexat ( $40 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1 + 8) og 5-fluorouracil ( $600 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1 + 8); CEF2: 6 serier med 4 ugers interval af cyklofosfamid ( $600 \text{ mg/m}^2$  iv dag 1 + 8), epirubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$  iv dag

1) og 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup> 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 recidivfri 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 forsøg har National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCI CTC) i 1998 publiceret et forsøg, der viste en signifikant forbedring i recidivfri og total overlevelse hos 351 patienter randomiseret til CEF (cyklofosfamid 75 mg/m<sup>2</sup> oralt dag 1 - 14, epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1 + 8 og 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1 + 8) ved sammenligning med 359 patienter randomiseret til CMF (cyklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> oralt dag 1 - 14, methotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1 + 8 og 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> 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. Forsøget havde et faktorielt 2 x 2 design, og patienterne blev samtidigt randomiseret til pamidronat eller kontrol. Forsøget blev udført i samarbejde med tre svenske centre. Tre patientgrupper med forskellig prognose blev udvalgt til protokollen, og data fra de tre grupper er først blevet analyseret særskilt, og derefter er resultaterne samlet. Den samlede analyse viste en signifikant forbedring af både recidivfri og total overlevelse i gruppen, der var randomiseret til CEF (15).

Cancer Research Campaign (CRC TU-NEAT) har randomiseret 2.021 patienter til 6 serier klassisk CMF med oral cyklofosfamid dag 1 + 8 vs 4 serier enkeltstof epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af 4 serier CMF. Den skotske gruppe har i et tilsvarende forsøg (SCTN-BR9601) randomiseret 370 patienter til 8 serier CMF (750:50:600) givet intravenøst vs 4 serier epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af 4 serier CMF. Den kombinerede analyse af de to forsøg viste at epirubicin medfører en højsignifikant forbedring af recidivfri (HR 0,70; 95% CI 0,58 - 0,85) og total overlevelse (HR 0,64; 95% CI 0,51 - 0,81). Effekten var uafhængig af alder, lymfeknudestatus og hormonreceptorstatus (16).

Betydningen af at tilføje en antimetabolit til kombinationen af et anthracyclin og cyklofosfamid er aldrig blevet afklaret, ligesom den optimale administrationsmåde og dosis er ukendt. Af historiske grunde har fluorouracil været inkluderet i hovedparten af de adjuverende regimer, og forøger næppe den samlede toksicitet væsentligt. Breast Cancer International Research Group (BCIRG) har randomiseret 1.491 patienter til 6 serier givet med 3 ugers interval af CAF (500:50:500) vs samme dosis af cyklofosfamid og doxorubicin givet i kombination med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>. En tidlig opgørelse af forsøget viste en reduktion på 32% i risikoen for recidiv ved inklusion af docetaxel (17). På trods af profylaktisk behandling med ciprofloxacin fra dag 5 til 15, udviklede 24% af de TAC behandlede patienterne febril neutropeni. I CALGB 9344 og NSABP B-28 har man sammenlignet 4 serier AC med 4 serier AC efterfulgt af 4 serier paclitaxel. Tillæg af paclitaxel førte til en lille forlængelse af den recidivfrie og totale levetid, men berettiget kritik har været rejst af den forskellige varighed af kemoterapien i de to behandlingsarme og af, at der i forsøget er givet tamoxifen samtidigt med kemoterapi.

Meta-analysen publiceret af EBCTCG i 1998 viser samstemmende med nyere randomiserede forsøg, at CEF, CAF og E efterfulgt af CMF medfører en signifikant forbedret recidivfri og total overlevelse sammenlignet med CMF (evidens niveau 1a). Regimer uden fluorouracil og/eller med tillæg af paclitaxel eller docetaxel må også anses for acceptable.

- **Den anbefalede varighed af kemoterapien er 7 til 9 serier CEF, når behandlingen administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.**

EBCTCG 1998 meta-analysen inkluderer 11 forsøg med randomisering til forskellig varighed af samme kemoterapi, sædvanligvis CMF. I EBCTCG analysen opdeles forsøgene 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). I en fransk undersøgelse (FASG 01) blev 621 patienter randomiseret til postoperativ kemoterapi med 3 serier CEF (E 50 mg/m<sup>2</sup>), 6 serier CEF (E 50 mg/m<sup>2</sup>) eller 3 serier CEF (E 75 mg/m<sup>2</sup>). Forsøget viste en signifikant længere recidivfri og total overlevelse efter 6 serier CEF sammenlignet med 3 serier CEF uanset dosis af epirubicin (18). 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 fastholdes, idet der gives 7 serier ved ingen stråleterapi eller, når stråleterapien gives efter kemoterapi, og 9 serier, hvis stråleterapien gives samtidig med kemoterapi (idet der kun gives cyklofosamid under strålebehandling). Strategien er i overensstemmelse med både EBCTCG analysen og de internationale rekommandationer.

- **Kemoterapien kan gives før, efter eller omkring det definitive kirurgiske indgreb. Efter kirurgi bør kemoterapien starte, så snart operationssåret er helet.**

Hos patienter med operabel brystkræft kan kemoterapi gives før det definitive kirurgiske indgreb, når en tumorskrupning er hensigtsmæssig forud for et brystbevarende indgreb. Seks randomiserede forsøg har sammenlignet overlevelsen efter primær eller neoadjuverende kemoterapi med overlevelsen efter postoperativ eller adjuverende kemoterapi. Det største af forsøgene er gennemført af NASBP, og i forsøget blev 1.523 patienter med operabel brystkræft (T1 - T3) randomiseret til 4 serier AC efterfulgt af kirurgi vs kirurgi efterfulgt af 4 serier AC (19). I lighed med fem mindre tilsvarende forsøg var der ingen forskel i levetiden efter primær kemoterapi sammenlignet med primær kirurgi (20 - 24). Anthracyclinbaseret kemoterapi anbefales internationalt, f.eks. er CEF (600:75:500) eller EC (90:600) blandt de regimer, der anbefales. Højere responsrater er rapporteret i fase II forsøg efter brug af taxaner, men disse resultater er ikke blevet reproduceret i fase III forsøg.

Betydningen af at udsætte starten af den systemiske behandling er aldrig belyst i randomiserede forsøg. Der er ingen kliniske eller biologiske holdepunkter 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 informati-



on 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.

- **Intervaller på mindre end 3 uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien kan anvendes i specielle sammenhænge, men resultaterne af igangværende randomiserede forsøg afventes, før en generel anbefaling kan gives.**
- **Høj-dosis kemoterapi kan ikke anbefales uden for rammerne af klinisk kontrollerede forsøg.**

I NSABP B-22 og B-25 førte større dosisintensitet eller totaldosis af cyklofosfamid ikke til en forbedring i recidivfri eller total overlevelse (25, 26). Anthracyklinerne ser ud til at have en tærskelværdi, og for doxorubicin er tærsklen formentlig 50 – 60 mg/m<sup>2</sup>, når behandlingen gives med tre ugers intervaller i kombination med cyklofosfamid (AC) eller cyklofosfamid og fluorouracil (CAF). Sammenlignet med standarddoser 60 mg/m<sup>2</sup> af doxorubicin i CAF førte lavere doser (30 og 40 mg/m<sup>2</sup>) til kortere recidivfri og total overlevelse i CALGB 8541 (27). I INT 0148/CALGB 9344 førte en tilsvarende escalation af doxorubicin fra 60 til 75 eller 90 mg/m<sup>2</sup> ikke til bedre recidivfri eller total overlevelse (28). For epirubicin er tærskelværdien 90 – 100 mg/m<sup>2</sup>, når behandlingen gives med tre ugers intervaller. To randomiserede forsøg har således vist en længere recidivfri og total overlevelse ved escalation af epirubicin fra 50 - 60 mg/m<sup>2</sup> til 100 mg/m<sup>2</sup> (29, 30). Toksiciteten forøges dog samtidigt betydeligt, og i NCI-C undersøgelsen førte epirubicin doser på 100 - 120 mg/m<sup>2</sup> og kumulative doser på 720 – 800 mg/m<sup>2</sup> til en øget hyppighed af akut myeloid leukæmi (14). Der er på nuværende tidspunkt således evidens (niveau 1b) for, at en moderat dosisøgning af epirubicin til 100 mg/m<sup>2</sup> forbedrer effekten af postoperativ kemoterapi. Yderligere data vedrørende toksiciteten afventes dog, inden dette generelt kan anbefales. Endvidere afventes resultaterne af individuel dosisjuseret CEF (SBG 2000-1).

Intergroup's forsøg INT 9741 sammenlignede, baseret på en matematisk baseret cellevækstmodel, samme kemoterapi givet med 3 ugers interval og 2 ugers interval. Sidstnævnte benævnes dose-dense kemoterapi, og blev givet med understøttende vækstfaktor behandling. I forsøget indgik 2.005 kvinder med brystkræft, som også blev randomiseret (2 x 2 faktorielt design) til sekventel vs samtidig cyklofosfamid og doxorubicin. Forsøget viste en længere recidivfri og total overlevelse i gruppen randomiseret til dose-dense kemoterapi, og samme effekt af sekventel og samtidig kemoterapi (31). Observationstiden er dog meget kort, og resultaterne er endnu ikke stabile. På trods af den understøttende behandling med vækstfaktorer var toksiciteten og specielt risikoen for neutropen feber øget væsentligt.

Ved høj-dosis kemoterapi gives høje enkelt-doser 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 forsøg, som begge inkluderede mindre end 150 patienter, og derfor ikke har tilstrækkelig styrke til at være af nogen værdi. På ASCO mødet i 1999 blev 2 større randomiserede forsøg fremlagt fra henholdsvis CALGB - SWOG (32) og Scandinavian Breast Group (SBG) (33). 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 her var kontrolarmen 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 forsøg (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 konkombinant behandling. Dette er imidlertid ikke be-lyst i randomiserede forsøg.

Referencer:

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357-65.
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, Brugnatelli L, Brambilla C et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405-10.
11. Dombornowsky 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, Dombernowsky 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. Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, Hiller L, Bathers S, Spooner D et al. NEAT (National epirubicin adjuvant trial) and SCTBG BR9601 (Scottish cancer trials group) phase III adjuvant breast cancer trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 4 (abstr 13).
17. Nabholz JM, Pienkowski T, Machej J et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer (BC) patients: Interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 141 (abstr 141).
18. Fumoleau P, Kerbat P, Romestaing P, Fargeot P, Brémond A, Namer M, Schraub S et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study group 01 Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 298-305.
19. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
20. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavali JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage I-II breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 591-5.
21. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a random trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 1179-84.
22. Broet P, Scholl SM, de la Rochefordiere A, Fourquet A, Moreau T, De Rycke Y et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58: 151-6.
23. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicenter randomized trial with a unicenter randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Group Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999; 10: 47-52.
24. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L et al. Reoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 22: 4224-37.
25. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1858-69.
26. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3374-88.
27. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1205-11.
28. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83.
29. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 602-11.
30. Piccart M, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3103-10.
31. Citron M, Berry D, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemother-

- apy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup trial C97741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-9.
32. 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).
33. 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 Endokrin behandling ved operabel brystkræft

### 6.3.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

#### *Formål*

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal 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 til patienter med hormonreceptor positive tumorer, hvis den forventede 5 års overlevelse efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens.
- 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.
- Når behandling med tamoxifen er relativt kontraindiceret anbefales i stedet en aromatasehæmmer (anastrozol) til postmenopausale patienter med hormonreceptor positive tumorer.
- Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales til kvinder med primær operabel receptor positiv brystkræft, som ikke ønsker kemoterapi.
- Ovariel suppression kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.

### 6.3.2 Baggrund for anbefalingerne

- **Tamoxifen anbefales til patienter med hormonreceptor positive tumorer, hvis den forventede 5 års overlevelse efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens.**

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 forsøg af tamoxifen vs ingen tamoxifen. Denne seneste EBCTCG analyse er publiceret i 1998 og omfatter 37.000 kvinder fra 55 randomiserede forsøg (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 positive, 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. Subgruppenanalyser 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 diagnostidspunktet (*tabel 6.7*).

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

		Årlig risikoreduktion i relativ dødelighed			Årlig risikoreduktion i relativ recidivrte		
		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	2 ± 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 patienter og heraf 1.154 under 70 år blev randomiseret til tamoxifen plus strålebehandling vs 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 niveau 1a), at tamoxifen har en signifikant effekt på både recidivrate og dødelighed hos alle patienter 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 overlevelse 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;  $2p < 0,00001$ ).

Forsøg 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 forsøg, 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 postoperativ endokrin behandling med tamoxifen i 1 år vs tamoxifen i 2 år vs tamoxifen i 6 måneder efterfulgt af megestrolacetat i 6 måneder. Forsøget 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 forsøg af 2 vs 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 et forsøg 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 vs ingen fortsat tamoxifen efter 2 års behandling med tamoxifen og forudgående primær behandling (inklusiv 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 forsøg inkluderede overvejende postmenopausale patienter, og der er ingen randomiserede forsøg, der kan afklare den optimale varighed af tamoxifen efter forudgående kemoterapi hos præmenopausale patienter. Samme resultat er fundet i et italiensk forsøg, hvor 1.901 patienter blev randomiseret til 2 vs 5 års behandling med tamoxifen (14).

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 forsøg, der tilsammen inkluderer 1.700 patienter randomiseret til 5 års tamoxifen vs mere end 5 års behandling. I den skotske undersøgelse var der ingen forskel i den recidivfrie overlevelse (15), i NSAPB B-14 var der en signifikant kortere recidivfri overlevelse i tamoxifen gruppen (16), medens der i ECOG undersøgelsen var en signifikant bedre overlevelse (17). To store forsøg, aTTom og ATLAS, forventes tilsammen at ville randomisere 20.000 patienter til kortere vs 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 niveau 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 forsøg 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 forsøg har undersøgt betydningen af dosis.

En daglig dosis tamoxifen på 20 mg anbefales (evidens niveau 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. Sekventiel behandling med kemoterapi efterfulgt af tamoxifen har endvidere i et randomiseret forsøg medført længere tid til recidiv end samtidig behandling (18). Der er endnu ingen data, der kan belyse, om det er nødvendigt med en udvaskningsperiode, eller om tamoxifen kan startes ved afslutningen af kemoterapi. Beslutningen om at anbefale behandling med tamoxifen bør dog ikke afhænge af, om patienten samtidigt anbefales kemo- eller stråleterapi.

- **Når behandling med tamoxifen er relativt kontraindiceret anbefales i stedet en aromatasehæmmer (anastrozol) til postmenopausale patienter med hormonreceptor positive tumorer.**

Syntesen af østrogen involverer en aromatisering af androgener, og denne proces kan hos postmenopausale kvinder påvirkes med aromatase inaktiverer eller hæmmere. I ATAC forsøget blev 9.366 postmenopausale kvinder med operabel brystkræft randomiseret til daglig behandling i 5 år med 20 mg tamoxifen, 1 mg anastrozol eller kombinationen af tamoxifen og anastrozol. Efter en median opfølgning på 33 måneder var den recidivfrie overlevelse længere hos de patienter, der var randomiseret til anastrozol (HR 0,83; 95% CI 0,71 - 0,96) (19). Specielt var hyppigheden af modsidig brystkræft reduceret (HR 0,42; 95% CI 0,22 - 0,79). På kort sigt førte behandling til færre bivirkninger i form af hestigninger, endometriecancer, cerebrovaskulære og thromboemboliske hændelser, medens antallet af muskuloskeletale hændelser inkl. frakturer var øget. En analyse af levetidsanalysen og langtidsbivirkninger afventes før anastrozol kan anbefales generelt. Postmenopausale patienter, der ikke er i risiko for muskuloskeletale hændelser, kan dog allerede nu anbefales anastrozol, når tamoxifen er relativt kontraindiceret, dvs. patienter, der tidligere har haft livmoderkræft, thromboembolisk sygdom, eller som har en øget risiko for thromboembolier, herunder koagulationsforstyrrelser, immobilisering, hjerteinsufficiens, familiær disposition eller udtalt fedme. Der foreligger endnu ikke resultater af forsøg, der kan belyse effekten og toksiciteten af andre 3. generations aromatasehæmmere.

- **Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales til kvinder med primær operabel receptor positiv brystkræft, som ikke ønsker kemoterapi.**
- **Ovariel suppression 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 forsøg med randomisering til ovariektomi vs ingen ovariektomi (20). Af de resterende 5 forsøg omhandler de fire medicinsk suppression (LHRH agonist), medens data ikke er tilgængelige fra et mindre studie med 143 patienter. I 5 af forsøgene 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 niveau 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 forsøg har sammenlignet effekten af ovariektomi med kemoterapi hos præmenopausale patienter. Det skotske forsøg randomiserede 167 patienter til ovariektomi, medens 165 blev randomiseret til kemoterapi med CMF i et faktorielt 2 x 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, der var 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 (21). Studiets har dog kun 80% styrke til at påvise en absolut forskel på 15% i recidivfri overlevelse. Frisk frosset tumurvæv 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  $\geq 20$  fmol/mg) og behandling, således at patienter med ER  $\geq 20$  havde signifikant bedre effekt af ovariectomi.

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 ovariectomi 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 (cyklofosamid  $600 \text{ mg/m}^2$ , methotrexat  $40 \text{ mg/m}^2$  og 5-fluorouracil  $600 \text{ mg/m}^2$  iv 9 gange med 3 ugers intervaller) eller ovariectomi (kirurgisk eller aktinisk). Efter en median observationstid på 68 måneder blev der i november 1998 gennemført en præliminær analyse, og den viste ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse (22).

Hos præmenopausale kvinder kan behandling med gonadotropin-analoger føre til ovariel suppression med østradiol produktion svarende til postmenopausalt niveau. Groserelin er den LHRH agonist, der er bedst undersøgt i den adjuverende situation, og mere end 4.000 patienter er inkluderet i forsøg med groserelin. Kun et randomiseret forsøg har direkte sammenlignet effekten af en LHRH agonist med effekten af kemoterapi. I ZEBRA studiet blev 1.640 præmenopausale patienter randomiseret til 6 serier CMF vs 2 års behandling med groserelin. Levetiden og den recidivfrie levetid var ens hos 80% af patienterne med hormonreceptor positive tumorer, men hos patienter med hormonreceptor negative tumorer var CMF mere effektiv (23). Cirka 60% af de patienter, der blev behandlet med groserelin, fik menstruation efter afslutning af de 2 års behandling. Ovariel suppression efterfulgt af tamoxifen er i 1 forsøg sammenlignet med kontrol og i 4 forsøg sammenlignet med kemoterapi. I et asiatisk forsøg blev 709 præmenopausale kvinder randomiseret til oophorectomi plus tamoxifen vs kontrol, og efter en median opfølgning på 3,6 år var den recidivfrie levetid væsentlig længere i den behandlede gruppe. Yderligere opfølgning er nødvendig før den totale levetid kan analyseres (24). Den østrigske brystkræftgruppe ABCSG har randomiseret 1.045 præmenopausale kvinder til 3 års groserelin og 5 års tamoxifen vs 6 serier intravenøs CMF. Efter en median opfølgning på 42 måneder var den recidivfrie overlevelse længere i gruppen behandlet med groserelin plus tamoxifen, men den totale overlevelse var ikke signifikant forskellig (25). FASG 006, GROCTA og yderligere et mindre fransk forsøg har ikke påvist forskelle i recidivfri eller total levetid efter randomisering til kemoterapi vs kombinationen af en LHRH agonist og tamoxifen (26 - 28). Brugen af forskellige typer kemoterapi og udeladelse af tamoxifen hos patienter behandlet med kemoterapi i de sidst nævnte forsøg gør det vanskeligt at sammenligne på tværs af forsøgene.

For de 933 patienter i EBCTCG meta-analysen, der samtidigt modtog kemoterapi, var effekten af ovariectomi mindre udtalt, og hverken recidivraten (10% [SD 9],  $2p > 0,1$ ) eller dødeligheden var signifikant reduceret (10% [SD 9],  $2p > 0,1$ ). Tillæg af ovariectomi 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).

Ovariel suppression har hos kvinder med primær brystkræft og ER positive tumorer en effekt, der er sammenlignelig med CMF (evidens niveau 1c), og kan anbefales til kvinder, der ikke ønsker kemoterapi (evidens niveau 1a). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ovariel suppression er sammenlignelig med effekten af CEF, om ovariel suppression givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen, eller om forbigående behandling med gonadotropin-analoger har samme effekt som kirurgisk og aktinisk ovariektomi.

Referencer:

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357-65.
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, Ejlersen 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. Sacco M, Valentini M, Belfiglio M, Pellegrini F, Berardis G, Franciosi M, Nicolucci A. Randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for women aged 50 years or older with early breast cancer: Italian Interdisciplinary Group for Cancer Evaluation Study of Adjuvant Treatment in Breast Cancer 01. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2276-81.
16. 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.
17. 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.

18. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent. Results from Intergroup trial 0100(SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 37a (abstr 143).
19. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
21. 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.
22. Ejlersen 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).
23. Jonat W and the ZEBRA Trialists' Group. Zoladex (goserelin) vs. CMF as adjuvant therapy in pre/perimenopausal early (node-positive) breast cancer: preliminary efficacy, QOL, and BMD results from the ZEBRA study. *Breast cancer Res Treat* 2000; 64: (abstr 29).
24. Love RR, Duc NB, Allred DC, Bihn NC, Dinh NV, Kha NN et al. Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2559-66.
25. Jakesz R, Hausminger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauerhofer T et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone responsive breast cancer: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;
26. Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Fargeot P, Fumeleau P, Monnier A et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients with positive hormone-receptor (HR+) and 1-3 node-positive (N+) tumor, results of the FASG 06 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19 (abstr 72).
27. Boccardo F, Rubagotti A, Amorosa D, Mesiti M, Romeo D, Sismandi P et al. CMF vs. tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of ER positive pre-perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2718-27.
28. Roche H, Mihura J, de Lafontan B, Reme-Saumon M, Martel P, Dubois J, Naja A. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breast cancer patients: a randomized trial with a 7 years median follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15 (abstr 117).

## 7 Eksperimentelle medicinske behandlinger

### 7.1 Resumé af DBCG's anbefalinger for medicinsk behandling under klinisk afprøvning

#### *Formål*

At identificere medicinske behandlinger til patienter med operabel brystkræft, hvor yderligere evidens afventes, eller er under afprøvning i store randomiserede men endnu upublicerede forsøg.

#### *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*

- Bisfosfonater kan hos kvinder med primær operabel brystkræft ikke anbefales til forebyggelse af knoglemetastaser udenfor randomiserede kliniske forsøg.
- Andre former for endokrin terapi, end tamoxifen, anastrozol og ovariel suppression (aktinisk, kirurgisk eller medicinsk), kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske forsøg.
- Immunterapi med BCG, levamisol og uspecifikke immunstimulanter frarådes. Trastuzumab kan på nuværende tidspunkt ikke anbefales til kvinder med primær operabel brystkræft udenfor randomiserede kliniske forsøg.
- Andre former for polykemoterapi, end de i kapitel 6 beskrevne, kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske forsøg.

### 7.2 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 medicinske behandlinger er under klinisk afprøvning. Disse omfatter kemoterapi, endokrine behandlinger, bisfosfonater og biologiske behandlingsprincipper. I Danmark har man gennemført et stort randomiseret forsøg med bisfosfonat (DBCG 89-d) i samarbejde med flere svenske sygehuse, samt deltaget i store multinationale forsøg med aromataseinhibitorer (DBCG 89-cX og BIG 98-1) og taxoider (BIG 98-2), men resultaterne heraf foreligger endnu ikke. Endelig er lang række af biologiske behandlinger under udvikling. Der er allerede startet randomiserede forsøg med vacciner som BCG, interferon og antistoffer (trastuzumab).

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

Bisfosfonaternes biologiske potentiale blev beskrevet for mere end 30 år siden (2), og de har igennem en dekade været brugt i behandlingen af hypercalcæmi. Patienter med ossøse metastaser har en palliativ men ikke livsforlængende effekt af bisfosfonater.

Tre randomiserede forsøg har givet modstridende informationer om effekten af clodronat, når det 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 vs placebo. Forsøget 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 immunhistokemisk 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 et finsk forsøg giver fuldstændig modstridende resultater (4). I en dobbeltblind undersøgelse randomiserede den finske gruppe 299 patienter til clodronat vs 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 et multicenter og multinationalt forsøg, som har inkluderet 1.079 patienter med operabel brystkræft, randomiseret til clodronat vs placebo (5). Forsøget 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 forsøg afventes, og omfatter forsøg med mere potente aminobisfosfonater og bedre absorption. Blandt disse forsøg 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, anastrozol og ovariel suppression (aktinisk, kirurgisk eller medicinsk), kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske forsøg.**

Nye tiltag er i gang inden for fire hovedgrupper af endokrin terapi. Disse omfatter østrogen-receptor modulatorer (tamoxifen derivater), andre specifikke aromatase-inhibitorer end anastrozol og progesteron-receptor modulatorer (anti-progestiner). Ingen af disse behandlinger har dog i randomiserede forsøg demonstreret en signifikant forbedring af recidivfri eller total overlevelse, og behandlingerne kan være mere toksiske end tamoxifen. Indtil der foreligger resultater, som 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 forsøg.**

Yderligere forbedringer i behandlingen af primær operabel brystkræft kan formentlig opnås via en videreudvikling af stråle-, cytotoxiske- og endokrin terapi. Immunoterapi med BCG, levamisol og en række uspecifikke immunostimulerende er testet i randomiserede forsøg. EBCTCG meta-analysen publiceret i 1992 inkluderede 24 forsøg, hvor 6.300 kvinder blev randomiseret til en af de tre behandlinger vs 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 randomiseret til levamisol, og forsøgene indgår i meta-analysen. Der er siden 1992 ikke gennemført forsøg, der kan tænkes at påvirke meta-analysens resultater om immunoterapi, 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, som belyser den adjuverende effekt af trastuzumab ved primær operabel brystkræft. To forsøg med randomisering til kemoterapi plus trastuzumab vs samme kemoterapi alene er initieret i USA. NSABP's protokol B31 forventes at rekruttere 1.000 - 2.700 patienter, der immunhistokemisk har overekspression af ErbB2 (3+), medens NCCTG N9831 forventes at rekruttere cirka 3.000 patienter med amplifikation eller overekspression af ErbB2. Tilsvarende er HERA forsøget initieret af BIG og med dansk deltagelse.

- **Andre former for polykemoterapi, end de i kapitel 6 beskrevne, kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske forsøg.**

Vinorelbine er inagerer i lighed med docetaxel og paclitaxel med mikrotubuli dannelsen og blev i 1990'erne introduceret i behandlingen af fremskreden brystkræft. På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for, at vinorelbine bør inkluderes i den systemiske behandling af primær operabel brystkræft. Randomiserede forsøg med brug af gemcitabin til patienter med operabel brystkræft er startet, men resultaterne af disse og andre forsøg afventes før andre end de i kapitel 6 nævnte kemoterapeutika kan anbefales til patienter med operabel brystkræft.

#### Referencer:

1. Cancer trials. A service of the National Cancer Institute. [www.cancernet.nci.nih.gov](http://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 Opfølgning og kontrol

### 8.1 Resumé af DBCG anbefalinger

#### *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.

#### *Metode*

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

#### *Rekommandationer/konklusion*

- Patienter, der indgår i forsøg (protokoller) eller kvalitetssikringsprogrammer, bør tilbydes et kontrolprogram, der retter sig efter formålet med forsøget. 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, radikalt behandlet for primær brystkræft, har foruden risiko for sequelae efter operation og evt. 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 forsøg (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 forsøg vedrørende registrering af sequelae efter behandling, livskvalitet og recidivopsporing bør følge protokollernes 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 æggestokkræft (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 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 fjernmetastasing, 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 behandling (tamoxifen) (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 ubelejlighed, 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 vs 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 forsøg og kvalitetssikringsprogrammer med veldefinerede og monitorerede endpoints, bør følge et kontrolprogram, der kan besvare forsøgets/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, 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 regionalt 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 rekommandationer. 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 forsøg, 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 den 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 (jf. 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 opfølgingsprogram (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. Dahlström 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, Olivotto 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 < 55 år 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 baggrundsbefolkningen anbefales efterbehandling. Der anvendes nedenstående prognostiske inddeling (*tabel 9.2*).

Tabel 9.2 Risikogrupper

Lavrisikogruppe	Højrisikogruppe
Alder $\geq$ 35 år <u>og</u> Tumorstørrelse $\leq$ 20 mm <u>og</u> Aksillen uden metastaser <u>og</u> Malignitetsgrad I eller ikke-duktalt. carcinom <u>og</u> Østrogen receptor positiv tumor eller ukendt receptorstatus	Alder < 35 år <u>eller</u> Tumorstørrelse > 20 mm <u>eller</u> Metastaser til aksillen <u>eller</u> Malignitetsgrad II - III <u>eller</u> Østrogen receptor negativ tumor

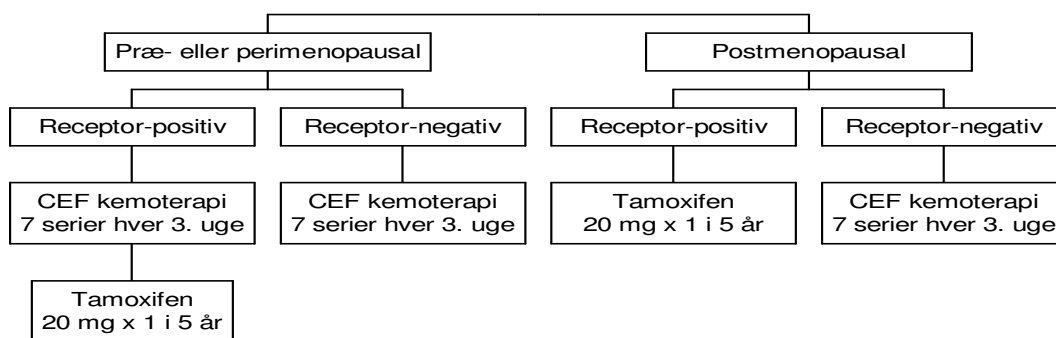
#### 9.1.3 Hvilken medicinsk efterbehandling?

##### 9.1.3.1 Lavrisikogruppe

Ingen medicinsk efterbehandling, kontrol i 10 år.

### 9.1.3.2 Højrisikogruppe

Fig. 9.1



### 9.1.3.3 Undtagelser

Ovenstående er standardbehandlinger, men kvinderne vil ofte tilbydes indgang i klinisk kontrollerede forsøg.

Kvinder  $\geq 70$  år tilbydes ikke kemoterapi pga. relativ dårlig effekt i aldersgruppen.

## 9.2 Strålebehandling

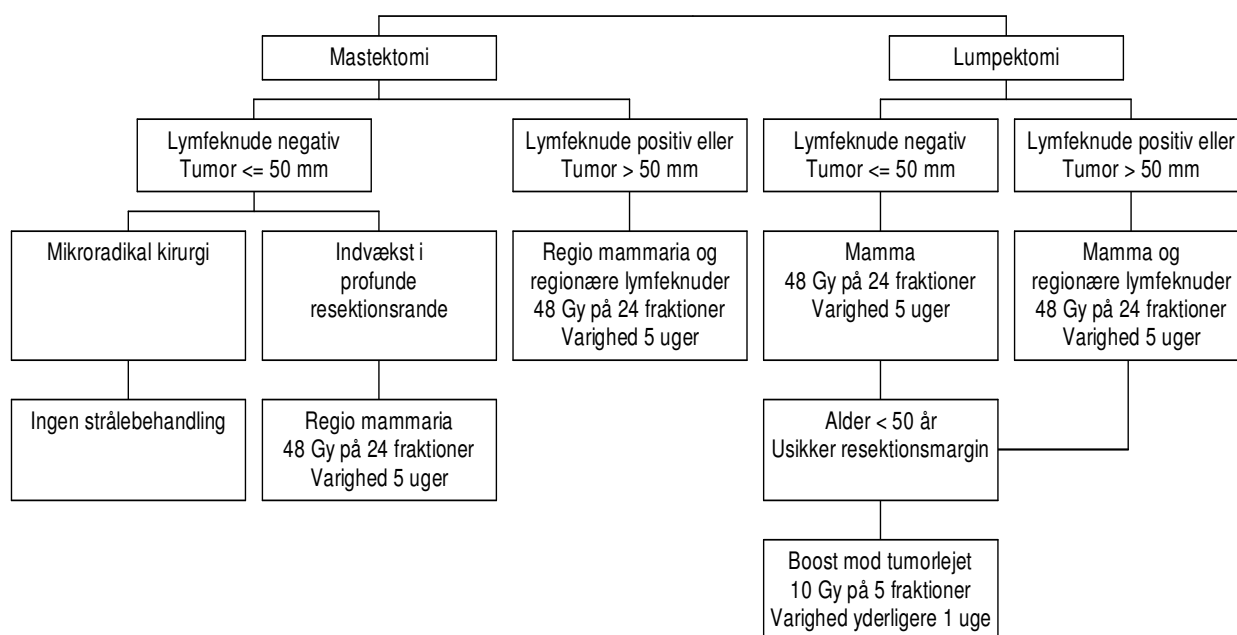
Indikationen for strålebehandling er uafhængig af indikationen for medicinsk efterbehandling og gives først efter afsluttet kemoterapi, hvis operationen er radikal.

### 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?

Fig. 9.2





### 9.3 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

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

Bemærkninger vedr. strålebehandling:

- Ved positive lymfeknuder, medbestråles hele aksillen, hvis der er fjernet < 10 lymfeknuder, eller hvis operationen i aksillen i øvrigt ikke er radikal.
- Ved påvisning af mikrometastaser ≤ 2 mm i en eller flere lymfeknuder gives der ikke strålebehandling efter mastektomi og kun til residuale mamma efter lumpektomi.
- Pga. risiko for stråleskade af hjertet inkluderes de parasternale lymfeknuder ikke hos patienter med venstresidige tumorer, med mindre der er påvist metastaser i disse. På højre side inkluderes de parasternale lymfeknuder så vidt muligt, når der skal gives regional strålebehandling.
- Kvinder > 70 år med tumor > 50 mm eller positive lymfeknuder tilbydes ikke rutinemæssigt regional strålebehandling pga. større risiko for lymfødem og manglende dokumentation af overlevelsesgevinst i aldersgruppen. Strålebehandling bør dog tilbydes ved stor risiko for lokal recidiv (uradikal operation, stor tumor og/eller mange positive lymfeknuder)
- 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 ikke er radikal, gives strålebehandlingen 4-6 uger efter operationen, uanset typen af medicinsk efterbehandling.

## 10 Duktalt carcinoma *in situ* (DCIS) mammae

### 10.1 Indledning

Duktalt carcinoma *in situ* (DCIS) mammae (også kaldet intraduktalt karcinom) er karakteriseret ved forekomst af prolifererende, malignt strukturerede celler begrænset til brystkirtelgange uden lymfisk mikroskopiske tegn på invasion gennem basalmembranen til det omgivende stroma.

DCIS er en præmalign lidelse. Det skønnes, at uden sufficient kirurgisk behandling vil 30 - 50% af DCIS-patienterne udvikle invasive karcinomer - de fleste indenfor en 10-års periode (1). For små, screeningsdetekterede læsioner er spontanforløbet ukendt.

DCIS udgør omkring 5% af alle brystneoplasier i ikke-screenede populationer (1). Hos screenede varierer frekvensen i internationale opgørelser mellem 8% og 26% (2, 3) afhængig af populationens sammensætning og mammografisk teknik. I Fyns Amt og Københavns Kommune var frekvensen af *in situ* karcinomer henholdsvis 16% og 12% i første mammografiscreeningsrunde (4).

### 10.2 Prognose

Prognosen efter behandling for DCIS er *quo ad vitam* god. Mastektomi medfører tæt på 100% lokal sygdomskontrol og brystkræftrelateret overlevelse (1). Efter brystbevarende operation er den kumulerede risiko for død af brystkræft ca 3% efter 10 års observation (5).

Den kumulerede langtidsrisiko for lokalrecidiv efter brystbevarende operation varierer fra 10% til 63% (1). En dansk opgørelse viste 10-års recidivrater på 35% (6). Ca halvdelen af lokalrecidiverne er non-invasive og forekommer typisk tidligt (efter median 2 år), mens de invasive recidiver typisk forekommer sent (efter median 5 år). Invasive recidiver har en ligeså alvorlig prognose som brystkræft i almindelighed (7).

Den kumulerede incidens af kontralateral invasiv brystkræft hos DCIS-opererede er omkring 6,5%, dvs. sammenlignelig med incidensen hos brystkræftopererede (1).

### 10.3 Prognostiske faktorer

Inkomplet kirurgi er den primære risikofaktor for recidiv (8, 9). En retrospektiv opgørelse af 456 DCIS-patienter med 8 års follow-up viste således, at en fri resektionsrand på  $\geq 10$  mm medførte kun 5% risiko for lokalrecidiv uden adjuverende behandling, mens der var 19% recidivrisiko hos patienter med 1 - 9 mm fri margin og 64% recidivrisiko ved  $< 1$  mm fri margin (10).

Store læsioner recidiverer hyppigere efter brystbevarende operation (1, 11). I en undersøgelse af 394 DCIS-patienter var 10-års recidivraterne ca 15% for læsioner med største udstrækning op til 15 mm i diameter, 30% for læsioner fra 15 - 40 mm og 70% for læsioner over 40 mm (12).

Histologisk klassifikation af DCIS på basis af vækstmåde har prognostisk relevans. DCIS af komedo type recidiverer typisk tidligere end non-komedo-DCIS (12), men også non-komedo-DCIS kan undertiden udvise svær cellulær atypi og central nekrotisering (8) medførende et klinisk mere aggressivt forløb (11). DCIS af den rent mikropapillære type er ofte meget ekstensivt udbredt i brystet (13).

Kerne-malignitetsgrad er i nogle analyser en væsentlig prognostisk parameter (14, 15). F.eks. viste en opgørelse af 133 DCIS-patienter behandlet med excision og adjuverende strålebehandling 8-års recidivrater på 0%, 10% og 34% for hhv. grad I, II og III læsioner (14).

## 10.4 Diagnose

I ikke-screenede populationer præsenterer DCIS sig hyppigst som en palpabel knude, ved papiludflåd eller som Paget's disease of the nipple (PDN) (1). Oftest er DCIS ikke-palpabel og påvises ved mammografi som områder med mikroforkalkninger med eller uden bløddelsabnormiteter (1).

Ved mammografisk eller klinisk mistænkt DCIS bør diagnosen stilles histologisk, enten ved grovnålsbiopsi eller åben biopsi. Cytologisk undersøgelse er uegnet til endelig diagnostik af DCIS, idet man ikke sikkert kan adskille non-invasive og invasive neoplasier, hvortil kommer en ret betydelig risiko for falsk negativt resultat (11). Væv bør ikke gå tabt til frysesnit, biokemiske receptoranalyser eller lignende.

## 10.5 Patologiprocedurer

Den patologiske undersøgelse af operationspræparatet (se afsnit 3.5 "DCIS") bør ideelt omfatte vurdering af afstand til nærmeste resektionsrand, læsionens største udstrækning, kerne-malignitetsgrad, tilstedeværelse eller fravær af nekrose, immun-histokemisk receptorstatus, histologisk subtype (mikropapillifer versus andre typer). Den histopatologiske gruppering følger Van Nuys klassifikation (16). Læsionens største udstrækning udmåles histologisk og om muligt også mammografisk, og det største af disse mål anvendes ved behandlingsstratifikation.

Histologisk kan differentialdiagnosen overfor benigne forandringer, herunder atypisk duktal hyperplasi, være vanskelig (17), og også små foci af invasion kan overses. DCIS med mikroinvasion bør klassificeres og behandles som invasiv cancer.

## 10.6 Kirurgisk behandling

Brystbevarende kirurgi udføres med tilstræbt radikalitet som en lumpektomi. Hele det mistænkte område bør fjernes *in toto* med tilstræbt 10 mm fri margin. Præparatet kan røntgenfotograferes for at sikre, at alle mammografisk suspekterte partier er medtaget. Der tilrådes postoperativ unilateral mammografi, hvis der præoperativt er påvist mikroforkalkninger med henblik på vurdering af radikalitet og senere mammografisk follow-up. Postoperativ mammografi bør foregå inden strålebehandlingens start, men tidligst 4 uger efter operation (11).

Mastektomi foretages som en simpel mastektomi. Patienten bør tilbydes ledsagende eller efterfølgende rekonstruktivt indgreb (11). Subkutan mastektomi bør ikke anvendes ved DCIS, da der efterlades betydelige mængder brystkirtelvæv.

Medmindre læsionens udstrækning er meget stor (> 50 mm) og mikroinvasion dermed svær at udelukke, er et aksilindgreb normalt ikke indiceret (11), og lymfeknudemetastaser er sjældne (1).

Traditionelt betragtes DCIS som en unilateral lidelse (11) og kontralateral mastektomi er derfor ikke normalt indiceret.

## 10.7 Postoperativ strålebehandling

En amerikansk, randomiseret undersøgelse omfattende 818 kvinder har vist, at strålebehandling efter brystbevarende operation for DCIS næsten halverer risikoen for lokalt recidiv (18). En tilsvarende undersøgelse i EORTC-regi med randomisering af 1.010 kvinder bekræfter de amerikanske fund med påvisning af 38% reduktion af lokalrecidivrisiko med strålebehandling efter lidt over 4 års follow-up (19). Endelig er der i en undersøgelse fra Storbritannien, Australien og New Zealand med en godt fireårig observationsperiode fundet reduktion i invasiv og *in situ* recidiv på henholdsvis 55 og 64% (20).

Postoperativ strålebehandling må herefter betragtes som værende standard efter lumpektomi for DCIS. Strålebehandling er derimod ikke indiceret efter mastektomi pga. meget lille recidivrisiko.

Der er ikke holdepunkter for, at DCIS bør strålebehandles anderledes end invasiv cancer. Bestrålingen planlægges og doseres derfor i henhold til DBCG type F med tillæg af boost hos kvinder < 50 år (se afsnit 5.1.11 "Type F. Behandling af residuale mamma").

## 10.8 Postoperativ medicinsk behandling

I et amerikansk, randomiseret og placebokontrolleret studium inkluderende 1.804 kvinder resulterede adjuverende antiøstrogen (tbl. tamoxifen 20 mg dagl. i 5 år) - som supplement til excision og strålebehandling - i en næsten halvering af kumulativ 5-årsrisiko for *in situ* karcinom eller invasiv brystkræft (21).

Resultater af en tilsvarende undersøgelse fra Storbritannien, Australien og New Zealand har imidlertid ikke kunnet bekræfte de amerikanske resultater (20), hvorfor DBCG på nuværende tidspunkt ikke anbefaler adjuverende medicinsk behandling ved DCIS.

## 10.9 Behandlingsstratifikation

Adjuverende strålebehandling er standard efter brystbevarende operation for DCIS. De ovenfor omtalte kliniske studier medtager imidlertid patienter med DCIS til eller nær resektionsranden og giver derfor ikke svar på, om adjuverende behandling er nødvendig hos optimalt kirurgisk behandlede. Retrospektive studier indikerer, at en fri margin på > 10 mm medfører meget lav recidivrisiko - især ved samtidig lille læsionsudstrækning og favorabel histologi (22). Denne gruppe patienter har meget lille chance for gavn af adjuverende behandling i form af absolut risikoreduktion. Da bestråling ikke er uden ulemper og risici, er det DBCG's holdning, at strålebehandling efter lumpektomi kan undlades hos denne "lavrisiko-gruppe" - en gruppe, som forventes at udgøre en betragtelig del af screeningsdetekterede DCIS-tilfælde.

Ved DCIS anbefaler DBCG følgende behandlinger:

### 10.9.1 Lumpektomi

Anvendes ved patientønske om brystbevarelse, såfremt flg. præoperative krav alle er opfyldt:

- Ikke multifokal DCIS.
- Forventet kosmetisk tilfredsstillende resultat.
- Patientaccept af efterkontrol og evt. strålebehandling.
- Patientaccept af øget recidivrisiko i forhold til mastektomi.

Lumpektomi efterfølges som standard af strålebehandling i henhold til DBCG type F (se afsnit 5.1.11 "Type F. Behandling af residuale mamma").

Postoperativt krav:

- Opnået  $\geq 5$  mm fri margin.  
Note: Reekscision eller mastektomi anbefales ved opnået  $< 5$  mm fri margin. I udvalgte tilfælde, hvor øvrige postoperative krav er opfyldt, kan reekscision føre til, at patienten kan undgå adjuverende behandling.

Lumpektomi uden adjuverende behandling tilbydes patienter med lav risiko for recidiv.

Postoperative krav (alle skal være opfyldt):

- Største udstrækning af læsionen  $< 20$  mm (målt mammografisk og/eller histologisk).
- Ingen nekrose.
- Kerne-malignitetsgrad I eller II. } Van Nuys gruppe I
- Opnået  $\geq 10$  mm fri margin.
- Patientaccept af manglende adjuverende behandling.

### 10.9.1.1 Simpel mastektomi +/- rekonstruktion

Anvendes primært ved:

- Store, diffuse og/eller multifokale DCIS-læsioner.
- Manglende mulighed for kosmetisk tilfredsstillende resultat ved lumpektomi.
- Manglende accept af efterkontrol og evt. strålebehandling.
- Manglende accept af øget recidivrisiko forbundet med lumpektomi.
- Ung alder kan tale imod lumpektomi (pga. lang restlevetid).
- Kendt risikogivende BRCA1- eller BRCA2-mutation taler imod lumpektomi.

Efter mastektomi er der ikke indikation for adjuverende strålebehandling.

## 10.10 Opfølgning

Patienter behandlede for DCIS bør følges i 10 år med henblik på tidlig påvisning af lokalrecidiv eller kontralateral neoplasie.

- Patienter  $\leq 50$  år: Tilbydes årlig klinisk undersøgelse og mammografi.
- Patienter  $> 50$  år: Tilbydes årlig klinisk undersøgelse samt mammografi hvert 2. år, første gang efter 1 år.

Følgende forhold medfører, at patienter med DCIS ikke indgår i DBCG's in situ follow-up protokol:

- Samtidig invasiv brystcancer.
- Tidligere malign sygdom inkl. cancer mammae (undtaget c. cutis og c. colli uteri in situ).
- Sarkom/phyllodes
- Ikke behandlet jf. DBCG's anbefalinger.

Referencer:

1. Sharma S, Hill ADK, McDermott EW, O'Higgins NJ. Ductal carcinoma in situ of the breast - current management. Eur J Surg Oncol 1997; 23: 191-7.
2. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tyelectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. Cancer 1989; 63: 618-624.
3. Blichert-Toft M, Andersen J, Dyreborg U. Carcinoma in situ mammae. Ugeskr Læg 1990; 152: 1803-6.

4. Mammography Screening Evaluation Group, H S Copenhagen Hospital Corporation. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991 - March 1997. *APMIS* 1998; S83: 1-44.
5. Solin LJ, Recht A, Fourquet A, Kurtz J, Kuske R, McNeese M et al. Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1991; 68: 2337-44.
6. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma *in situ* of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 197-210.
7. Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, Lewinsky BS, Craig PH, Beron PJ, Gamagami P, Waisman JR. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1367-73.
8. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75: 1310-9.
9. Page DL, Simpson JF. Ductal carcinoma in situ - the focus for prevention, screening, and breast conservation in breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1499-1500.
10. Silverstein MJ, Lagios MD, Waisman JR, Martino S, Baron P, Lewinsky BS, Colburn WJ, Gamgami P. Margin width: a critical determinant of local control in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *ASCO* 1998; Abstract.
11. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. The management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Can Med Assoc J* 1998; 158: S27-34.
12. Silverstein MJ, Lagios MD. Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast. *Oncology* 1997; 11: 393-410.
13. The Consensus Conference Committee. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-1802.
14. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, Gierson ED, Colburn WJ, Waisman JR, Gamagami P. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1425-7.
15. Solin LJ, Yeh I-T, Kurtz J, Fourquet A, Rect A, Kuske R, McCormick B, Cross MA, Schultz DJ, Amalric R, LiVolsi VA, Kowalyshyn MJ, Torhorst J, Jacquemier J, Westermann CD, Mazoujian G, Zafrani B, Rosen PP, Goodman RL, Fowble BL. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer* 1993; 71: 2532-42.
16. Silverstein, M. J., Poller, D. N., Waisman, J. R., Colburn, W. J., Barth, A., Gierson, E. D., Lewinsky, B., Gamagami, P., and Slamon, D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345, 1154-1157. 1995.
17. Recht A, van Dongen JA, Fentiman IS, Holland R, Peterse JL. Third meeting of the DCIS working party of the EORTC (Fondazione Cini, Isola S. Giorgio, Venezia, 28 February 1994) - conference report. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1895-1901.
18. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
19. Julien J-P, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, Avril A, Sylvester R, Mignolet F, Bartelink H, van Dongen JA on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
20. Houghton, J., George, W. D., Cuzick, J., Duggan, C., Fentiman, I. S., Spittle, M.; UK Coordinating Committee on Cancer Research; Ductal Carcinoma in situ Working Party; DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised duct carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand. *Lancet* 362, 95-102. 2003.
21. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
22. Ladekarl M, Grau C, Andersen J. Nye behandlingsperspektiver ved duktalt carcinoma in situ mammae. *Ugeskr Læg* 2001; 163: 5014-7.

## 11 Rekommandationer vedr. brystrekonstruktion

### 11.1 Brystrekonstruktion

Brystrekonstruktion efter behandling for brystkræft har været en mulighed for udvalgte patienter i flere årtier (40, 119). Det er dog først med fremkomsten af siliconebrystimplantatet for ca. 30 år siden (30), at metoden, specielt i udlandet, har vundet indpas. Siden er der sket en betydelig produktudvikling indenfor implantatsortimentet (17, 18, 26, 28, 39, 42, 63, 72, 91, 93), samtidig med at de plastikkirurgiske muligheder for vævsflytninger er øget (5, 63, 64, 76, 82, 101, 108, 116). Denne udvikling er også foregået i Danmark (9, 37, 60), hvor der de seneste 15 - 20 år har været en klar udvikling i retning af at flere og flere patienter får udført brystrekonstruktion et år eller mere efter mastektomi for brystkræft (3, 61, 62, 102). Selvom egentlige randomiserede studier savnes, synes en sådan sekundær rekonstruktion ikke at påvirke patientens prognose, og vanskeliggør ikke i væsentlig grad diagnostikken ved mistanke om recidiv, samtidig med at kvindens livskvalitet synes at forbedres (1, 14, 15, 21, 29, 44, 49, 77, 99).

I de seneste 2 årtier er der også fremkommet rapportering om patienter, der får udført primær rekonstruktion i umiddelbar forbindelse med mastektomien (4, 6, 8, 20, 41, 88, 118). Udviklingen på dette område er primært foregået i USA, men har også i Danmark været anvendt af plastikkirurgerne hos udvalgte patienter de sidste 15 - 20 år. Fra Rigshospitalet er publiceret et arbejde, hvor metoden har været anvendt hos en gruppe på 109 patienter med såvel invasiv cancer (heraf ca. 1/3 i højrisikogruppe) som carcinoma in situ (38).

Metoden synes sikker nok i relation til brystkræftbehandlingen (6, 12, 37, 51, 58, 65, 78, 79, 84, 85, 89, 94, 96, 103, 107, 117, 123). Således konkluderer forfatterne i en nylig publiceret engelsk oversigtsartikel (75), at der ikke er evidens for, at metoden rummer en risiko for, at patienten ikke får den relevante onkologiske behandling. Metodens begrænsning er væsentligst knyttet til det forhold, at strålebehandling (95) efter rekonstruktion har en negativ indflydelse på det kosmetiske resultat. Specielt primær rekonstruktion med protese har været anset for mindre egnet hos patienter, der efterfølgende skal modtage strålebehandling (43, 112, 115, 121), men der er også fremkommet oplysninger om mindre gode kosmetiske resultater efter strålebehandling hos patienter, der er primært rekonstrueret med egne væv (13, 111), ganske som det er kendt, at resultatet af en brystbevarende behandling på sigt influeres af den givne strålebehandling. Metodens fordele er imidlertid, at patienten spares for én større operation, at operationen er teknisk lettere, at der er bedre mulighed for et optimalt kosmetisk resultat, og at kvinden undgår de fysiske og psykosociale begrænsninger, som er relateret til at være mastektomeret, medens effekten på livskvaliteten relateret til kræftsygdommen ikke har ladet sig undersøge med konklusivt resultat i større patientmaterialer (1, 33, 44, 67, 83, 97, 99).

#### 11.1.1 DBCG's anbefalinger vedr. brystrekonstruktion

- Alle mastektomerede bør have information om muligheden for og tilbud om sekundær rekonstruktion (som varetages i plastikkirurgisk regi) inden for en toårig periode efter mastektomien.
- Primær rekonstruktion varetages i plastikkirurgisk regi (på landsdelsniveau) efter nærmere aftale med de visiterende/samarbejdende mammakirurgiske enheder og er et område, hvor der sker en fortsat kvalitetsudvikling.

## 11.2 Mål

Tab af brystet er en betydelig psykologisk, social og fysisk belastning (92). Det har betydning for den enkelte kvindes oplevelse af at være truet på livet af en kræftsygdom, kvindens kropsopfattelse (body image) og identitetsfølelse, rolle som sexualpartner, moder og mormoder, oplevelsen af vansir og ulyst ved at deltage i sportslige aktiviteter og offentlig badning (forlegenheden ved den flade thoraxvæg), samt besvær pga. indskrænkede muligheder for tøjvalg.

Målet med at gennemføre en brystrekonstruktion er at imødegå eller eliminere ovennævnte forhold af betydning for kvindens livskvalitet. Med de tilgængelige rekonstruktive teknikker er det muligt i vidt omfang at skabe en efterligning af brystfylden og areola-papilkomplekset, som med hensyn til størrelse, form, placering, ligevægt, ptose, konsistens, tekstur og farve nogenlunde svarer til kontralaterale mamma. Med BH vil kvinden i de fleste tilfælde kunne kamuflere evt. skævheder, uden at risikere pludselige tab af en ekstern protese og være mere frit stillet mht. tøjvalg og fritidsaktiviteter. En væsentlig del af de kvinder, der har gennemført en brystrekonstruktion, oplever en mindre væmmelse/forlegenhed ved egen krop (i spejlsituationen, overfor partner og børn og f.eks. ved offentlig badning), samt at dystre tanker om kræftsygdom og død er mindre påtrængende (33, 46).

## 11.3 Indikationer

Indikationen for at gennemføre en brystrekonstruktion beror på den berørte kvindes ønske/valg på basis af relevant og fyldestgørende information.

Der foreligger ikke videnskabelig dokumentation for, at brystrekonstruktion hverken forbedrer eller forværrer overlevelsen. Derimod synes brystrekonstruktion at højne livskvaliteten (67, 105, 120).

## 11.4 Primær brystrekonstruktion

I relation til brystkræft kan indikationen for primær brystrekonstruktion være:

- neoplasi (led i terapi ved invasiv cancer eller in situ carcinom) eller
- profylakse (kvinder med øget risiko for at udvikle brystkræft).

### 11.4.1 Neoplasi

#### *Invasiv cancer*

Ved invasiv cancer kendes sygdomsstadiet sjældent præcist præoperativt.

Interessen for primær brystrekonstruktion vil naturligt være størst hos yngre og midaldrende kvinder (29, 38). Der er ikke videnskabelige holdepunkter for, at begrænse anvendelsen af primær brystrekonstruktion af biologiske grunde. Når det gælder invasiv cancer, har DBCG ikke overordnet fastlagt indikationerne. Det er op til det enkelte center selv at definere hvilke typer patienter, der kan tilbydes denne form for kirurgi.

For at undgå at senere udvikling af lokalrecidiv og behandlingen heraf vil kompromittere den udførte rekonstruktion, må primær brystrekonstruktion anbefales reserveret til en gruppe af patienter, hvor risikoen for lokalrecidiv i løbet af de første 10 år postoperativt er beskeden. I forbindelse med overvejelser, om en patient kan tilbydes primær rekonstruktion, skal onkologerne inddrages i beslutningen.



### *DCIS*

Ved DCIS (98) kan der, når forandringerne er enten anatomisk udbredte/centralt placeret eller cellulært aggressive, være indikation for at foretage primær brystrekonstruktion. Der foretages sædvanligvis simpel, hudsparende mastektomi uden axilexai- rese (se afsnit 10.6 "Kirurgisk behandling").

#### **11.4.2 Profylakse**

Hos kvinder med øget risiko for at udvikle brystkræft kan der i udvalgte tilfælde være grundlag for at overveje/gennemføre mastektomi, således som det bl.a. fremgår af det program for klinisk og genetisk rådgivning af kvinder med familiær forekomst af cancer mammae, som i 1999 er udformet af DBCG's genetiske udvalg (32) (se kapitel 14 "Genetisk udredning og rådgivning").

Hos kvinder, som efter genetisk rådgivning (16, 24, 31, 36, 50, 52, 71, 80, 104) ønsker forebyggende operation vil primær brystrekonstruktion være et relevant behandlings- tilbud (45, 53, 54).

Det vides (54), at profylaktisk mastektomi nedsætter risikoen for udvikling af brystkræft betydeligt (op mod 90%). Det er imidlertid vanskeligt, præcist at angive risikoen for udvikling af brystkræft hos den enkelte kvinde (86, 114), selvom beregning af den individuelle risiko kan foretages efter forskellige algoritmer (48, 100), der tager hensyn til kvindens alder og kendte risikofaktorer. En øget risiko kan næppe i sig selv afgive indikation for profylaktisk mastektomi og primær brystrekonstruktion. Kvindens ønske, cancerfrygt og eventuelle konkurrerende lidelser/faktorer vil ofte spille afgørende ind (53). Afhængig af risikoens størrelse vil en betydelig overbehandling finde sted, med en ikke helt ubetydelig morbiditetsrisiko.

Muligheden for at indgå i et screeningsprogram og dermed muligheden for, at en evt. cancer opdages i tidligt stadium, som i flertallet af tilfældene vil tillade behandling med lumpektomi, er dog ikke attraktiv for alle, selvom behandlingen er langt skånsommere end (evt. bilateral) primær brystrekonstruktion eller for den sags skyld mastektomi, og selvom risikoen kan nedsættes væsentligt (50%) med antiøstrogen behandling/oophorectomi.

##### **11.4.2.1 Profylaktisk kirurgi**

Tilbuddet om profylaktisk kirurgi bør formentlig være tilgængeligt for den relativt lille gruppe kvinder, som efter moden overvejelse ønsker en sådan behandling, men denne bør foregå protokolleret og på grund af det beskedne antal klienter være centraliseret til de plastikkirurgiske afdelinger, som i forvejen har stor erfaring med primær brystrekonstruktion.

Målgruppen er:

1. Kontralateral "profylaktisk primær brystrekonstruktion" hos kvinder med unilateral mammasygdom:
  - Kvinder, som er genbærere med unilateral DCIS eller invasiv cancer.
  - Kvinder med familiær forekomst af brystkræft (genstatus ej kendt) med unilateral DCIS eller invasiv cancer.
2. Bilateral "profylaktisk primær brystrekonstruktion" hos kvinder med øget risiko for at udvikle brystkræft:
  - Indikationerne fremgår af afsnittet om genetisk udredning i kapitel 14.

## 11.5 Sekundær brystrekonstruktion

I relation til brystkræft kan indikationen for sekundær brystrekonstruktion være forventning om bedre livskvalitet som følge af sekundær brystrekonstruktion efter gennemført mastektomi eller lumpektomi.

### 11.5.1 Postmastektomirekonstruktion

Der foreligger ikke prospektivt randomiserede undersøgelser, der klart viser en forbedret livskvalitet hos kvinder, som har fået foretaget en sekundær brystrekonstruktion. Der foreligger resultater fra en del retrospektive og prospektive opgørelser, som sandsynliggør høj patienttilfredshed med operationen, mindre sygdomsoptagethed og oplevelsen af større frihed (uafhængighed af ekstern protese og større tøjvalgsmulighed). Der foreligger endnu ingen danske arbejder, som belyser disse problemer.

Sekundær brystrekonstruktion kan initieres så snart arrene er modnet 3 - 6 mdr. efter gennemført mastektomi og/eller efter afsluttet cytotoxisk kemoterapi og evt. adjuverende strålebehandling. Sekundær brystrekonstruktion kan rent teknisk næsten altid gennemføres med de til rådighed stående moderne teknikker. Rekonstruktion med protese/ekspansion kan gennemføres såfremt vævene er nogenlunde ubeskadigede af den foretagne mastektomi.

Hvis mastektomifeltet er præget af fibrose, pectoralis major muskulaturen partielt denerveret eller evt. reseceret, mastektomicatricen stram evt. med dybdeadhærener, og/eller der er givet strålebehandling, er det vanskeligt regelmæssigt at opnå acceptable resultater med proteserekonstruktioner. I stedet må det anbefales at anvende protese og lapplastik eller lapplastik alene.

### 11.5.2 Postlumpektomirekonstruktion

I ca. 5% af lumpektomier bliver det kosmetiske resultat utilfredsstillende med betydelig deformation og asymmetri. I sådanne tilfælde kan det være relevant, at foretage en partiel brystrekonstruktion med autologt væv (feltet sjældent egnet til proteseimplantation). Metoderne er principielt de samme, som anvendes ved egentlig brystrekonstruktion. I op mod 10% af tilfældene er der asymmetri af lettere grad, og patienten kan, hvis behovet er tilstede, behandles vha. en kontralateral mammoplastik.

## 11.6 Kontraindikationer

Hvad enten det drejer sig om primær eller sekundær brystrekonstruktion kan følgende kontraindikationer for brystrekonstruktion opstilles:

- avanceret sygdom/inoperabel tumor,
- urealistisk forventning om resultatet,
- psykisk sygdom, som forhindrer Kooperation,
- AT/konkurrerende lidelse, som udgør væsentlig operativ/anæstesiologisk risiko
- adipositas med BMI > 30 (22, 66).

Herudover afhænger rekonstruktions-metoden bl.a. af:

- patientens kropsbygning og bryststørrelse,
- kvaliteten af arret efter en evt. brystkræftoperation,
- om der tidligere er givet strålebehandling,
- om der planlægges strålebehandling,
- om der er egnet hudoverskud i brystregionen,
- om der er egnet hudoverskud på donorstederne for de almindeligt anvendte lap- per til rekonstruktionen,

- cicatricer efter evt. tidligere operationer, med begrænsning af donorsteds muligheder,
- komplicerende sygdomme f.eks. diabetes mellitus, cardio-pulmonale lidelser, vasculær insufficiens, reumatiske/autoimmune lidelser,
- tobaksforbrug (23, 124),
- adipositas med BMI 25 - 30 (66).

Hertil kommer patientens ønsker om rekonstruktion med eller uden protese, placeringen af ar efter anvendelse af eget væv mm.

## 11.7 Metoder

Brystrekonstruktion er en stadielopdelt proces og omfatter flere operationer:

### 3. Rekonstruktion af brystfyldte:

- proteseimplantation
- implantation af expansionsprotese (27, 60, 62)
- autologt væv (lapplastik)\* suppleret med proteseimplantation
- autologt væv (lapplastik)\* uden supplerende protese.

### 4. Rekonstruktion af areola-papil kompleks.

### 5. Evt. korrektion af kontralaterale raske bryst for at skabe symmetri.

\*) De mest anvendte lapper i Danmark er:

- Göteborg-lappen (den laterale, thorakale, fasciokutane lap) (57, 73)
- LD-lappen (den musclocutane **L**atissimus **D**orsi lap)(34, 35)
- TRAM-lappen (**T**ransverse **R**ectus **A**bdominis **M**usclocutaneous flap) (5, 7, 25, 55, 56).

Göteborg-lappen anvendes kun ved sekundær rekonstruktion oftest i kombination med en protese, mens LD-lappen anvendes ved både primær og sekundær rekonstruktion ofte i kombination med protese. TRAM-lappen anvendes ved både primær og sekundær rekonstruktion oftest uden samtidig protese. Der kan under særlige omstændigheder anvendes andre lapper end de nævnte (2, 11, 59, 87).

Ved primær brystrekonstruktion kan hudsparende mastektomi være en integreret del af rekonstruktionen. Herunder sikres primært den nødvendige radikalitet, men et *sine qua non* er også den skånsomme preparation af recipientstedets væv enten for en proteseimplantation eller for en lapplastik, således at helingskomplikationer specielt svt. mastektomilapperne (og dermed risiko for tab af rekonstruktionen eller uensigtsmæssig udsættelse af start på evt. adjuverende onkologisk behandling) eller skader på recipientstedets fødekar for en fri lap minimeres.

Ikke alle patienter ønsker eller behøver alle operationerne og hos nogle kan operationerne hensigtsmæssigt udføres samtidigt. Et rekonstruktionsforløb varer ca. 1/2 - 3/4 år, men kan være længere afhængig af bl.a. rekonstruktionsmetoden og evt. komplikationer ved de enkelte operationer.

### 11.7.1 Bivirkninger og komplikationer.

De almindeligste bivirkninger er smerter og ubehag, sensitivitetstørrelser og ødem omkring arene/operationsfeltet. Generne er stærkest umiddelbart postoperativt og klinger af som regel i løbet af uger til måneder, men kan være permanente i forskellig grad.

De hyppigste komplikationer er:

- sårinfektion (< 2%),
- blødning med hæmatom, som skal udtømmes (< 2%),
- nekrose med forsinket sårheling evt. med fedtnekroser (især ved rekonstruktion med eget væv (stillet TRAM-plastik (69)),
- randnekroser, der opheler spontant ses hos 5 - 15%, partielle lapnekroser der kræver sekundær kirurgi ses hos <5% og totale laptab hos < 1%.

På længere sigt er der risiko for at en brystrekonstruktion ved hjælp af protese kan give anledning til lokale komplikationer. Sommetider sker der en uhensigtsmæssig ardannelse omkring protesen, således at denne ændrer form og konsistens, såkaldt:

- kapselskrumpning, af klinisk betydning hos op til 40% uden strålebehandling i forløbet og hos op til 70% med strålebehandling i forløbet.

Brystproteser er, uanset at de er beregnede til at være livstidsholdbare, udsat for en vis slitage og vil med årene kunne gå i stykker, førende til:

- proteseruptur (incidensen er ikke kendt),
- vævsskrumpninger relateret til strålebehandling med deformation og øget vævskonsistens i det bestrålede operationsfelt (skrumpning af bryst rekonstrueret med eget væv) ses hos < 25%,
- donorstedssequelae (for TRAM-lappens vedkommende evt. bugvægssvaghed (47, 70, 122)).

Disse komplikationer kan behandles, og resultatet kan som regel blive tilfredsstillende, selv om der undervejs opstår komplikationer. Men, i sjældne tilfælde kan rekonstruktionsprocessen mislykkes, således at behandlingen må opgives.

## 11.8 Organisation

Siden DBCG's start i 1977 er der sket en meget positiv udvikling, dels mht. erkendelsen af den betydning, tabet af et bryst kan have for den berørte kvinde (indførelsen af brystbevarende behandling), dels mht. at inddrage de plastikkirurgiske rekonstruktionsmuligheder til gavn for brystkræft-patienten.

Det er dog først indenfor de senere år, at brystrekonstruktion har fundet vej til publikationer vedrørende overordnede organisatoriske retningslinier/anbefalinger om brystkræftbehandling (10, 19, 81, 113). Ifølge anbefalinger fra BASO bør: "All patients should have the opportunity to receive advice on reconstructive breast surgery where appropriate. If this is not available within the Breast Unit the Breast Team should have a recognized line of referral to a breast or plastic surgeon with particular expertise in breast reconstruction." (109, 110).

I Danmark er der enighed om, at brystrekonstruktion er en plastikkirurgisk specialopgave (37), hvilket også fremgår af Sundhedsstyrelsens vejledning om lands-landsdelsfunktioner. Da brystkræftkirurgien er spredt på langt flere afdelinger end plastikkirurgien og ofte ikke findes på samme sygehus, er der behov for, at kvinder med behov for eller ønske om brystrekonstruktion (primær eller sekundær) kan visiteres til de plastikkirurgiske afdelinger, som kan formidle den nødvendige information til patienten, varetage det fulde spektrum af brystrekonstruktioner (med proteser eller ekspansionsproteser, autolog vævsflytning incl. mikrokirurgi) og den nødvendige opfølgende kontrol i samarbejde med onkologisk afdeling. En sådan visitation kan iflg. gældende lov ske indenfor kautionsystemet (landsdelsniveau for primær brystrekon-

struktion og for sekundær brystrekonstruktion med autologt væv; basisniveau for sekundær brystrekonstruktion med protese/ekspansionsprotese).

### **11.8.1 Samarbejdet mellem plastikkirurgiske og brystkirurgiske afdelinger.**

Husaftaler om opgavefordelingen i samarbejdet mellem den plastikkirurgiske afdeling og den brystkirurgiske afdeling ved primær brystrekonstruktion hos kvinder med nydiagnosticeret brystkræft kan indgås, når blot det tilgodeses, at specialitniveauet i forhold til behandling, pleje, kontrol, uddannelse, udvikling af kvalitetssikring og forskning kan opretholdes.

### **11.8.2 DBCG's anbefalinger vedr. organisation**

1. Der skal etableres et **formaliseret samarbejde** mellem den plastikkirurgiske og den brystkirurgiske afdeling. Der skal aftales **visitationsregler og kriterier for henvisning** af patienter til den plastikkirurgiske afdeling, ligesom der skal indgås aftale om en **arbejdsfordeling** mellem de to discipliner.
2. Brystkirurgen har ansvaret for den diagnostiske udredning, den ablative del af indgrebet, opfølgende cancerkontrol herunder visitation til onkologisk afdeling og indberetningen til DBCG. Plastikkirurgen er ansvarlig for det rekonstruktive indgreb og den heraf nødvendige opfølgende kirurgiske kontrol.
3. Hvis særlige lokale forhold er en hindring for et formelt samarbejde mellem en brystkirurgisk og en plastikkirurgisk afdeling – selv indenfor samme hospital, må der udarbejdes klare aftaleregler for visitation, kriterier for henvisninger til de to discipliner, forløbsansvar, samarbejdet med DBCG og patientopfølgningen. Aftalen skal indberettes til DBCG sekretariatet.
4. DBCG må anbefale, at mastektomi med primær brystrekonstruktion samles på ganske få steder for at opretholde ekspertise og sikre træning og uddannelse af plastikkirurgerne. Hertil kommer, at DBCG samarbejdet kræver særlig indsigt og erfaring, som bedst opnås ved samling af funktionen.

### **11.8.3 Rekonstruktionsbehov**

Der optræder i Danmark ca. 3.800 nye tilfælde af brystkræft om året. De fleste behandles primært kirurgisk (ca. 90%) heraf ca. 75% med mastektomi og ca. 25% med lumpektomi. Der findes principielt ingen aldersgrænse for brystrekonstruktion, selvom interessen er størst blandt yngre kvinder (medianalder ca. 48 år, spændvidde 26 - 77 iflg. hidtidige danske erfaringer med brystrekonstruktion).

Ud fra en samlet vurdering kan det skønnes, at ca. 1.000 – 1.200 brystkræftpatienter om året vil være potentielle kandidater til brystrekonstruktion. For tiden gennemføres i hospitalsregi 250 - 300 brystrekonstruktioner om året i Danmark, heraf knap 100 primære rekonstruktioner.

Risikoen for lokalrecidiv bør være begrænset, således at kun en lille del af kvinderne risikerer, at rekonstruktionen kompromitteres af en evt. behandling for lokalrecidiv, men der findes principielt ingen biologisk grænse for at gennemføre brystrekonstruktion relateret til sygdommens aggressivitet/ patientens prognose, når blot canceren er operabel/er under kontrol.

Behovet for brystrekonstruktion relateret til behandling for invasiv brystkræft er, som det fremgår, vanskeligt at vurdere præcist, men vil utvivlsomt være stigende i de nærmeste år, også selvom mammografiscreening skulle blive indført i flere regioner. Hertil kommer et behov relateret til behandlingen af DCIS og relativt sjældne tilfælde af profylaktisk kirurgi.

#### 11.8.4 Patientinformation

I relation til operation for brystkræft, har alle kvinder ret til information om mulighederne for brystrekonstruktion (74). Informationen bør gives på kvalificeret niveau, således at der er mulighed for individuel rådgivning, hvilket kan ske ved at henvise patienterne til konsultation i de plastikkirurgiske afdelinger, der varetager det fulde spektrum af brystrekonstruktioner.

DBCG anbefaler derfor, at der i afdelingerne findes skriftlig generel information om brystkræft og behandlingsmulighederne, som kan udleveres til patienterne tidligt i udredningsforløbet (sædvanligvis i kirurgisk afdeling), samt skriftlig generel information om brystrekonstruktion, som udleveres til de kvinder, som spontant eller efter forespørgsel, udtrykker interesse for denne mulighed og ønsker henvisning til plastikkirurgisk afdeling (kan udleveres enten i kirurgisk eller i plastikkirurgisk afdeling).

Såfremt en patient beslutter sig for primær brystrekonstruktion, er der ofte brug for 1 - 2 konsultationer i plastikkirurgisk afdeling til endelig planlægning af behandlingsstrategi. Herefter medgives patienterne skriftlig information om indlæggelse, operationsdato, den konkrete operation, det forventede forløb og opfølgende kontrol.

#### REFERENCER.

1. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1938-43.
2. Allen RJ, Tucker C. Superior gluteal artery perforator free flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1207-12.
3. Andersen M, Kramhøft M, Krag C. Brystrekonstruktion efter mastektomi. II. Anvendelse af muskulokutan lapplastik uden kunststof protese. *Ugeskr Læg* 1988; 150: 2571-75.
4. Bailey MH, Smith JW, Casas L et al. Immediate breast reconstruction: Reducing the risk. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 845-51.
5. Banic A, Boeckx W, Greulich M, Guelinckx P, Marchi A, Rigotti GH, Tschopp H. Late result of breast reconstruction with the free TRAM flaps: prospective multicentric study. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1195-204.
6. Barreau-Pouhaer L, Zekri A, Lehmann A, Petit JY. Immediate breast reconstruction: indications and technics. Apropos of 120 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. *Ann Chir Plast Esthet* 1989; 34: 97-102.
7. Beasley ME, Hartrampf CR. The pedicled TRAM flap for delayed breast reconstruction. *Plast Surg Techn* 1995; 1: 173-83.
8. Beasley ME. The pedicled TRAM as preference for immediate autogenous tissue breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1994; 21: 191-205.
9. Blichert-Toft M, Hesso I. Kirurgisk behandling af cancer mammae - er der fremskridt? *Ugeskr Læg* 1995; 157: 1011.
10. Blichert-Toft M, Smola MG, Cataliotti L, O'Higgins. Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101-9.
11. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. *Br Plast Surg* 1999; 52: 104-11.
12. Bobin JY, Delay E. Plastic surgery and breast cancer. Are there contraindications to plastic surgery. *Ann Chir Plast Esthet* 1992; 37: 673-81.
13. Bostwick, J. Discussion of "Postoperative adjuvant irradiation: Effects on transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction". *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 318-20.
14. Brandberg Y, Malm M, Blomqvist L. A prospective and randomised study "SVEA", comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life, patient-defined problem areas of life and cosmetic result. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 66-74.
15. Brandberg Y, Malm M, Rutqvist LF, Jonsson E, Blomqvist L. A prospective randomised study (named SVEA) of three methods of delayed breast reconstruction. Study design, patients' preoperative problems and expectations. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1999; 33: 209-16.

16. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
17. Burkhardt BR, Demas CP. The effect of Siltex texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 123-8.
18. Caffee HH. Discussion of "The effect of Siltex texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants". *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 129-30.
19. Cancer guidance sub-group of the clinical outcomes group (NHS). Improving outcomes in breast cancer. The manual. Leeds: NHS Executive, 1996. Cat 96 CCOO21.
20. Castelló JR, Garro L, Nájera A, Mirelis E, Sánchez-Olaso A. Immediate breast reconstruction in two stages using anatomical tissue expansion. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 2000; 34: 167-71.
21. Cederna PS, Yates WR, Chang P, Cram AE, Ricciardelli EJ. Postmastectomy reconstructions: comparative analysis of the psychosocial, functional and cosmetic effects of transverse rectus abdominis musculocutaneous flap versus breast implant reconstruction. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 458-68.
22. Chang DW, Wang B-G, Robb GL, Reece GP, Miller MJ, Evans GRD, Langstein HN, Kroll SS. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 103: 1640-8.
23. Chang DW, Reece GP, Wang B, Robb GL, Miller MJ, Evans GRD, Langstein HN, Kroll SS. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2374-80.
24. Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *New Eng J Med* 2000; 343: 191-8.
25. Clugston PA, Gingrass MK, Azurin D, Fisher J, Maxwell GP. Ipsilateral pedicled TRAM flaps: The safer alternative? *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 77-82.
26. Collis N, Coleman D, Foo ITH, Sharpe DT. Ten-year review of a prospective randomized controlled trial of textured versus smooth subglandular silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 786-91.
27. Collis N, Sharpe DT. Breast reconstruction by tissue expansion. A retrospective technical review of 197 two-stage delayed reconstructions following mastectomy for malignant breast disease in 189 patients. *Br J Plast Surg* 2000; 53: 37-41.
28. Collis N, Sharpe DT. Recurrence of subglandular breast implant capsular contracture: Anterior versus total capsulectomy. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 792-7.
29. Contant CM, van Wersch AM, Wiggers T, Wai RT, van Geel AN. Motivations, satisfaction and information of immediate breast reconstructions following mastectomy. *Patient Educ Couns* 2000; 40: 201-8.
30. Cronin TD, Gerow F. Augmentation mammoplasty: a new "natural feel" prosthesis. In: Transactions 3. International Congress Plastic Surgery. Excerpta Medica. Amsterdam, 1964, 41-9.
31. Croyle RT, Lerman C. Risk communication in genetic testing for cancer susceptibility. *J Natl Cancer Inst* 1999; 25: 59-66.
32. DBCG's genetiske udvalg. Program for klinisk og genetisk rådgivning ved familær forekomst af cancer mammae, november 2002.
33. Dean C, Chetty U. Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy. *Lancet* 1983; 459-62.
34. Delay E, Jorquera F, Lucas R, Lopez R. Sensitivity of breasts reconstructed with the autologous latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 302-9.
35. Dellon AL. Discussion of "Sensitivity of breasts reconstructed with the autologous latissimus dorsi flap". *Plast Reconstr Surg* 2000, 106: 310-2.
36. Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy –the price of fear. *New Eng J Med* 1999; 340: 128-37.
37. Elberg JJ, Blichert-Toft M, Drzewiecki KT. Primær brystrekonstruktion efter mastektomi for cancer mammae. *Ugeskr Læg* 1995; 157: 1013-6.
38. Elberg JJ, Mollerup CL, Dahlstrom KK, Ravnsbaek JD, Drzewiecki KT, Rank FE, Blichert-Toft M. Primary breast reconstruction in connection with mastectomy for breast cancer. Indication, procedure and immediate surgical results. *Ugeskr Læg* 2000; 162: 2550-3.
39. Elkowitz A, Colen S, Slavin S, Seibert J, Weinstein M, Shaw W. Various methods of breast reconstruction after mastectomy: An economic comparison. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 77-83.
40. Elliot LF, Hartrampf CR. Breast reconstruction: Progress in the past decade. *World J Surg* 1990; 14: 763-75.
41. Elliott LF, Eskenazi L, Beegle PH, Podres PE, Drazan L. Immediate TRAM flap breast reconstruction: 128 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 217-27.
42. Evans GRD, Kroll SS. Choice of technique for reconstruction. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 311-6.

43. Evans GRD, Shusterman MA, Kroll SS et al. Reconstruction and the radiated breast: Is there a role for implants? Discussion: Spear SL, Maxwell GP. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1111-8.
44. Francelli S, Leone MS, Berrino P, Passarelli B, Capelli M, Baracco A, Morasso G, Santi PL. Psychological evaluation of patients undergoing breast reconstruction using two different methods: autologous tissue versus prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1213-8.
45. Frost MH, Shaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284: 319-24.
46. Jørgensen S. Primær brystrekonstruktion. Psykologiske forhold. Ph.D.-afhandling, 2001, Københavns Universitet.
47. Futter CM, Webster MH, Hagen S, Mitchell SL. A retrospective comparison of abdominal muscle strength following breast reconstruction with a free TRAM or DIEP flap. *Br J Plast Surg* 2000; 53: 578-83.
48. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
49. Georgiade GS, Riefkohl R, Cox E et al. Long-term clinical outcome of immediate reconstruction after mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 415-22.
50. Gerdes A-MA, Rasmussen K, Gravensen HP, Kronborg O, Qvist N, Holm NV, Axelsson CK, Rose C, Ahrons S, Dyreborg U, Hørder M. Cancergenetisk rådgivningsklinik. *Ugeskr Læg* 1998; 160: 1145-50.
51. Godfrey PM, Godfrey NV, Romita MC. Immediate autogenous breast reconstruction in clinically advanced disease. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1039-44.
52. Gronau KA, Semple JL. A guide to establishing the risk for breast cancer in the plastic surgery patient. *Ann Plast Surg* 2000; 45: 554-9.
53. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *Br Med J* 2001; 322: 1-6.
54. Hartmann LC, Shaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New Eng J Med* 1999; 340: 77-84.
55. Hartrampf CR, Bennet GK. Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient: A critical review of 300 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 508-15.
56. Hartrampf CR. Breast reconstruction with living tissue. Raven Press, New York 1991.
57. Holmstrom H, Lossing C. The kateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 933-43.
58. Kjølner KH, Krag C, Friis S. Silikone brystimplantater og brystkancer. *Ugeskr Læg* 1997; 159:1744-8.
59. Koshima I, Inagawa K, Yamamoto M, Moriguchi T. New microsurgical breast reconstruction using free paraumbilical perforator adiposal flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 61-5.
60. Kraemer O, Andersen M, Siim E. Breast reconstruction and tissue expansion in irradiated versus not irradiated women after mastectomy. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1996; 30: 201-6.
61. Krag C. Breast reconstruction after mastectomy. *Acta Oncologica* 1988; 27: 687-90.
62. Kramhøft M, Andersen M, Krag C. Brystrekonstruktion efter mastektomi. I. Proteseimplantation forudgået af vævseksponation. *Ugeskr Læg* 1988; 150: 2568-71.
63. Kroll SS, Evans GRD, Reece GP et al. Comparison of resource costs between implant – based and TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 364-72.
64. Kroll SS, Evans GRD, Reece GP et al. Comparison of resource costs of free and conventional TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 74-7.
65. Kroll SS, Ames F, Singletary SE et al. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 17-24.
66. Kroll SS, Netscher DT. Complications of TRAM flap breast reconstruction in obese patients. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 886-92.
67. Kroll SS. Immediate breast reconstruction reduces the trauma of mastectomy. *Oncology* 1991; 36: 6-8.
68. Kroll SS. Discussion of "Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps: A prospective multicentric study". *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1205-6.
69. Kroll SS. Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 576-83.
70. Lejour M, Dome M. Abdominal wall function after rectus abdominis transfer. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 1054-61.



71. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996; 275: 1885-92.
72. Little JW, Golembe EV, Fisher JB. The "living bra" in immediate and delayed reconstruction of the breast following mastectomy for malignant and nonmalignant disease. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68: 392-403.
73. Lossing C, Elander A, Holmstrom H. Capsular contracture after breast reconstruction with the lateral thoracodorsal flap. *Aesthetic Plast Surg* 1989; 13: 81-4.
74. Lov om patienters retsstilling, Lov nr. 482 af 1.juli 1998.
75. Malata CM, McIntosh SA, Purushotham AD. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Br J Surg* 2000; 87:1455-72.
76. McCraw JB, Horton CE, Grossman JAI, Kaplan I, McMellin A. An early appraisal of the methods of tissue expansion and the transverse rectus abdominis musculocutaneous flap in reconstruction of the breast following mastectomy. *Ann Plast Surg* 1987; 18: 93-102.
77. McGrath MH, Stevens L. Discussion of "A prospective and randomised study "SVEA", comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life, patient-defined problem areas of life and cosmetic result". *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 75-6.
78. Mellemkjær L, Kjølner K, Friis S, McLaughlin JK, Høgsted C, Winther JF, Breiting V, Krag C, Kjær SK, Blot WJ, Olsen JH. Cancer occurrence after cosmetic breast implantation in Denmark. *Int J Cancer* 2000; 88: 301-6.
79. Morrow M. Discussion of "Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: A 13-year review". *Plast Reconstr Surg* 1994; 93 107-8.
80. Møller P, Evans G, Haites N et al. Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: Consensus statement from the Biomed 2 Demonstration Programme on inherited breast cancer. *Disease Markers* 1999; 15: 207-11.
81. National Kræftplan: Status og forslag til initiativer i relation til kræftbehandlingen. Sundhedsstyrelsen, februar 2000.
82. Nieminen T, Asko-Seljavaara S, Suominen E, Kuokkanen H, von Smitten K. Free microvascular TRAM flaps: Report of 185 breast reconstructions. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1999; 33: 295-300.
83. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM. Quality of life after breast carcinoma surgery. A comparison of three surgical procedures. *Cancer* 201; 91: 1238-46.
84. Noguchi M, Fukushima W, Ohta N, Koyaaski N, Thomas M, Miyazaki I, Yamada T, Nakagawa M. Oncological aspects of immediate breast reconstruction in mastectomy patients. *J Surg Oncol* 1992; 50: 241-6.
85. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rose D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstructions. A 13-year review. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 96-106.
86. Olsen JH, Seersholm N, Boice JD, Kjær SK, Fraumani JF. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer – a population-based incidence study. *Br J Cancer* 1999; 79: 673-9.
87. Paletta CE, Bostwick J, Nahai F. The inferior gluteal free flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 875-85.
88. Petit JY, Barreau-Pouhaer L, Lê MG, Lehman A, Rietjens M. Reconstruction mammaire immediate. *Ann Chir* 1989; 45: 383-8.
89. Petit JY, Lê MG, Rietjens M, Contesso G, Lehman A, Mouriessse H. Does long-term exposure to gel-filled silicone implants increase risk of relapse after breast cancer. *Tumori* 1998; 84: 525-8.
90. Petit JY, Rietjens M, Garusi C, Greuze M, Perry C. Integration of plastic surgery in the course of breast conserving surgery for cancer to improve cosmetic results and radicality in tumor excision. *Rec Result Cancer Res* 1998; 152: 202-11.
91. Pouhaer LB, Sarfati I, Missana MC, Petit JY, Lê MG. Cosmetic result and complications in breast cancer patients after total mastectomy with circular incision and immediate reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1324-7.
92. Poulsen B, Gravensen HP, Beckman J, Blichert-Toft M. A comparative study of post-operative psychosocial function in women with primary operable breast cancer randomized to breast conservation therapy or mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 327-34.
93. Rheingold LM, Yoo RP, Courtiss EH. Experience with 326 inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 118-22.
94. Ross AC, Rusnak CH, Hill MK, Naysmith JD, Taylor SL, Dunlop V, Hayashi AH. An analysis of breast cancer surgery after free transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap reconstruction. *Am J Surg* 2000; 179: 412-6.
95. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer* 1968; 22: 767-72.

96. Sandelin K, Billgren AM, Wickman M. Management, morbidity and oncologic aspects in 100 consecutive patients with immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 159-65.
97. Schover LR, Yetman RJ, Tuason LJ, Meisler E, Esselstyn CB, Grundfest-Broniattowski S, Dowden RV. Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image and sexual function. *Cancer* 1995; 75: 54-64.
98. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman P and the Consensus Conference Committee. The consensus conference on the treatment of In situ ductal carcinoma of the breast, 22-25 april 1999. *The Breast* 2000; 9: 177-86.
99. Shain WS, Wellish DK, Pasnau RO, Landsverk J. The sooner the better: a study of psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. *Am J Psych* 1985; 142: 40-6.
100. Shrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283: 617-24.
101. Shusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: Why the free TRAM over the conventional TRAM flap? *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 255-60.
102. Siim E, Krag C. Brystrekonstruktion efter mastektomi. *Ugeskr Læg* 1988; 150: 714-7.
103. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Mor P, Troyan SL, Goldwyn RH. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: on risks and aesthetic results in patients with early stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 49-62.
104. Solomon JS, Brunnicardi CF, Friedman JD. Evaluation and treatment of BRCA-positive patients. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 714-9.
105. Stevens LA, McGrath MH, Druss RG et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 619-24.
106. Stranz G, Petri E, Hergert M. Breast-saving therapy and primary reconstruction with latissimus dorsi flap combined with radiotherapy. *Zentralbl Gynaekol* 1999; 121: 479-83.
107. Styblo TM, Lewis MM, Carlson GW, Murray DR, Wood WC, Landry JL, Hughes L, Nahai F, Bostwick J. Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer with transverses rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flaps. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 375-80.
108. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987; 40: 113-24.
109. 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.
110. The Breast Surgeons Group of the British Association of Surgical Oncology (BASO). Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(suppl. A): 1-13.
111. Tran NV, Evans GRD, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, Robb GL. Postoperative adjuvant irradiation: Effects on transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 313-7.
112. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after Immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 56-8.
113. Vejledning om diagnostisk udredning af patienter med symptomer på eller hvor der er rejst mistanke om brystkræft, 2.reviderede udgave oktober 1999, Sundhedsstyrelsen.
114. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, Meijlers-Heijlboer EJ, Klijn JGM. Contralateral breast-cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 384-6.
115. von Smitten K, Sundell B. The impact of adjuvant radiotherapy and cytotoxic chemotherapy on the outcome of immediate breast reconstruction by tissue expansion after mastectomy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 119-23.
116. Watterson PA, Bostwick J, Hester R, Bried JT, Taylor GI. TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:1185-94.
117. Wey PD, Highstein JB, Borah GL. Immediate breast reconstruction in the high-risk adjuvant's? *Ann Plast Surg* 1997; 38: 342-4.
118. Wickman M, Jurell G, Sandelin K. Technical aspects of immediate breast reconstruction – two year follow-up of 100 patients treated consecutively. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1998; 32: 265-73.
119. Wickman M. Breast reconstruction, past achievements, current status and future goals. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995; 29: 81-100.
120. Wilkins EG, Cederna PS, Lowery JC, Davis JA, Kim HM, Roth RS, Goldfarb S, Izenberg PH, Houin HP, Shaheen KW. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1014-25.

121. Young VL. Discussion of "Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 59-60.
122. Zienovicz RJ, May JW. Hernia prevention and aesthetic contouring of the abdomen following TRAM flap breast reconstruction by the use of polypropylene mesh. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1346-50.
123. Zimmerman RP, Mark RJ, Kim AI, Walton T, Sayah D, Juillard G, Nguyen M. Radiation tolerance of transverse rectus abdominis myocutaneous free flaps used in immediate breast reconstruction. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 381-5.
124. Zimmermann-Nielsen E, Dahl M-B, Graversen HP. Konsekvens af tobaksrygning på incidens af randnekrose efter mastektomi. *Ugeskr Læg* 1997; 159: 4974-6.

## **12 Inoperabel brystkræft**

Kapitlet er under udarbejdelse.

## **13 Lokoregionalt recidiv**

Kapitlet er under udarbejdelse.

## 14 Udredning og behandling af brystkræft i forbindelse med graviditet

### 14.1 Resume af DBCG's anbefalinger

#### *Formål*

At sikre en optimal udredning og behandling til kvinder, der får påvist brystkræft i forbindelse med en graviditet.

#### *Metode*

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

#### *Anbefalinger*

Anbefalingerne afhænger af, om kvinder ønsker at gennemføre graviditeten, og af gestationsalderen på tidspunktet for diagnosen af brystkræft.

#### *Diagnostik og kirurgi*

- Tumorer, der påvises i brystet under graviditet, bør vurderes klinisk og evt. udredes vha. ultralydsscanning og biopsi.
- Patienter, der ønsker abort, anbefales kirurgisk-, medicinsk- og strålebehandling i henhold til DBCG's generelle retningslinier.
- Den kirurgiske behandling af brystkræft hos gravide patienter bør som hovedregel følge DBCG's generelle kirurgiske retningslinier.

#### *Strålebehandling*

- Strålebehandling frarådes under graviditet, men anbefales i henhold DBCG's retningslinier efter afslutning af graviditeten.
- Amning frarådes, hvis strålebehandling er indiceret.

#### *Kemoterapi*

- Kemoterapi bør ikke gives under 1. trimester, men bør, hvis indiceret, gives i 2. og 3. trimester, så snart operationssåret er helet.
- DBCG's retningslinier for anbefaling af kemoterapi efterfølges, uafhængigt af om patienten er gravid på diagnosetidspunktet.
- Anthracyclinbaseret kemoterapi f.eks. cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF) anbefales som standard til patienter, der får påvist brystkræft under en graviditet, når kemoterapi er indiceret.
- Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 til 9 serier, når behandlingen (f.eks. CEF) administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.
- Amning frarådes under kemoterapi.

#### *Endokrin terapi*

- Tamoxifen bør ikke gives under graviditet; men bør, hvis indiceret, gives efter afsluttet graviditet til patienter med hormonreceptor positive tumorer.
- DBCG's retningslinier vedrørende tamoxifen efterfølges, fraset tidspunktet for starten af behandlingen, uafhængigt af om patienten er gravid på diagnosetidspunktet.

#### *Graviditet efter behandling for brystkræft*

- Graviditet efter endt behandling for brystkræft påvirker ikke patientens prognose.

## 14.2 Indledning

De fleste undersøgelser af brystkræft, diagnosticeret hos gravide kvinder, bygger på små patientserier, med deraf følgende usikkerhed omkring resultater og konklusioner. Litteraturen på området er gennemgået af Petrek (1). De gravide patienter med brystkræft har generelt mere fremskreden sygdom på diagnosetidspunktet. Dette tilskrives en betydelig diagnostisk forsinkelse hos de gravide, fordi almindelige graviditetsrelaterede ændringer i mamma maskerer de voksende tumorer (2). Det kan dog også skyldes en vækstinduktion, udløst af de fysiologiske ændringer i forbindelse med en graviditet. Alderen ved første graviditet er stigende, og samtidig er incidensen af brystkræft stigende i den fertile alder. Det må derfor forventes, at andelen af patienter, der får påvist brystkræft under en graviditet, også er stigende. Den tilgængelige viden om behandlingens betydning for både mor og barn er yderst begrænset. Kvinden bør informeres om de forskellige behandlingsmuligheder, under hensyn til om graviditeten gennemføres eller afbrydes.

## 14.3 Diagnostik og kirurgi

- **Tumorer, der påvises i brystet under graviditet, bør vurderes klinisk og evt. udredes vha. ultralydsscanning og biopsi.**
- **Patienter, der ønsker abort, anbefales kirurgisk-, medicinsk- og strålebehandling i henhold til DBCG's generelle retningslinier.**
- **Den kirurgiske behandling af brystkræft hos gravide patienter bør som hovedregel følge DBCG's generelle kirurgiske retningslinier.**

Oftest er det patienten selv, der påviser en tumor i brystet under graviditeten. Jf. to mindre patientserier er en uøm tumor det første tegn på brystkræft hos 80 – 95% af de gravide kvinder (1, 3). En case-kontrol undersøgelse har vist, at sensitiviteten af mammografi er reduceret til 68% under graviditet, medens sensitiviteten af ultralydsundersøgelse er bevaret (93%) (4). Mammografi er således mindre velegnet under en graviditet, men er ikke kontraindiceret, da stråledosis til fosteret er under 01 cGy.

Generelt skal den gravide kvinde med brystkræft behandles efter de gældende kirurgiske retningslinjer. Det vil sige, at den kirurgiske behandling afhænger af sygdomsstadium og kvindes præferencer. Som det fremgår andetsteds, er strålebehandling dog kontraindiceret, hvorfor dette må tages i betragtning, hvis der vælges brystbevarende behandling.

Der foreligger ikke i litteraturen valide undersøgelser omkring brugen af sentinel node diagnostik hos gravide. På grund af denne manglende viden har sentinel node teknikken i henhold til DBCG's retningslinjer indtil nu været kontraindiceret. Beregninger af den strålemængde, et foster udsættes for ved sentinel node diagnostik, har vist at dette problem er negligabelt (5). En undersøgelse af stråledosis målt på kirurgens finger og mave har ligeledes vist, at strålingsmængden er så beskeden, at gravide kvinder gerne må have omgang med brystkræftpatienter, der modtager sentinel node diagnostik (personlig meddelelse, endnu ikke publiceret). Brugen af sentinel node under graviditeten betragtes indtil videre som uafklaret, og den enkelte patient bør vejledes i lyset heraf.

## 14.4 Strålebehandling

- **Strålebehandling frarådes under graviditet, men anbefales i henhold DBCG's retningslinier efter afslutning af graviditeten.**
- **Amning frarådes, hvis strålebehandling er indiceret.**

Gravide kvinder ekskluderes fra kliniske undersøgelser, og selv i retrospektive opgørelser er antallet af patienter for lille til, at der kan drages valide konklusioner. Behandlingen af gravide kvinder med brystkræft baseres derfor alene på generalisering af evidens fra undersøgelser hos ikke-gravide brystkræftpatienter.

Risikoen for kræft i barnealderen forøges ifølge kohorteundersøgelser ved eksposition for ioniserende stråling in utero i forbindelse med diagnostiske procedurer (6; 7). En tilsvarende effekt er observeret hos overlevende efter atombomber, og har ført til generel anbefaling af, at in utero eksposition for ioniserende stråling bør undgås (8). Det er derimod uafklaret, om in utero eksposition for ioniserende stråling også øger risikoen for kræft i voksenalderen (9). Strålebehandling bør derfor udsættes til efter fødslen.

Hos en gravid kvinde fører strålebehandling af mamma i 1. trimester til, at fosteret får en dosis på mellem 0,04 og 0,15 Gy mod cirka 2 Gy i slutningen af graviditeten. Hovedbidraget kommer som spredt stråling via moderens væv, medens kun et meget lille bidrag kommer direkte fra acceleratoren (10). Der er publiceret flere kasuistikker, omhandlende normale børn født af mødre, der har modtaget strålebehandling. Risikoen for kræft er dog forøget med 6,57 årlige tilfælde for hver 0,01 Gy givet til 10.000 børn (11), og strålebehandling bør derfor undgås under graviditet.

Fissurer og infektion ses ofte i forbindelse med amning, ligesom brystets form og størrelse ændres under amning. Laktationen tilrådes derfor afbrudt med medicinsk behandling umiddelbart efter fødslen hos patienter, der skal i strålebehandling.

## 14.5 Kemoterapi

- **Kemoterapi bør ikke gives under 1. trimester, men bør, hvis indiceret, gives i 2. og 3. trimester, så snart operationssåret er helet.**
- **DBCG's retningslinier for anbefaling af kemoterapi efterfølges, uafhængigt af om patienten er gravid på diagnosetidspunktet.**
- **Anthracyklinbaseret kemoterapi f.eks. cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF) anbefales som standard til patienter, der får påvist brystkræft under en graviditet, når kemoterapi er indiceret.**
- **Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 til 9 serier, når behandlingen (f.eks. CEF) administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.**
- **Amning frarådes under kemoterapi.**

For den medicinsk behandling gælder i lighed med strålebehandling, at der ikke er gennemført kliniske undersøgelser, og behandlingsprincipperne baseres derfor alene på indirekte evidens. Alle former for cytotoxisk terapi, der anvendes ved brystkræft, har en teratogen effekt. Den teratogene effekt er dog hovedsagelig begrænset til 1. trimester, medens risikoen tilsyneladende er meget begrænset i 2. og 3. trimester. En gennemgang af 210 indberetninger til National Cancer Institute viste, at der var fødselsdefekter hos 52 af børnene, og alle fraset to var hos børn af mødre, der havde fået kemoterapi i 1. trimester af graviditeten (12). Tilsvarende har Doll rapporteret, at risikoen for malformationer falder fra 16% ved kemoterapi i 1. trimester til 1,3% ved kemoterapi senere i graviditeten (13). Der er kun publiceret én prospektiv patientserie, som omfatter 24 gravide brystkræft patienter, der modtog adjuverende kemoterapi med cyklofosamid, doxorubicin og fluorouracil i 2. eller 3. trimester (14). Ingen af børnene havde fødselsdefekter, og komplikationerne omfattede tidlig fødsel (3 patienter).



ter), forbigående høj Apgar score (2 børn), lav fødselsvægt (1 barn), hyalin membran sygdom (1 barn) og forbigående leukocytose (1 barn).

Metotrexat medfører en risiko for såvel abort som fødselsdefekter og er derfor kontraindiceret under graviditet (12; 15). Tilsvarende er ikke observeret for fluorouracil. Der er kun en enkelt kasuistik, hvor et normalt barn er født efter behandling af moderen med et taxoid i 3. trimester. Flere kemoterapeutika udskilles i modermælken, og amning bør undlades under kemoterapi.

Langtidseffekten af kemoterapi i fostertilværelsen er ukendt. En lille retrospektiv opgørelse har ikke vist nogen påvirkning på barnets udvikling og vækst, men tillader ikke definitive konklusioner (16).

## 14.6 Endokrin terapi

- **Tamoxifen bør ikke gives under graviditet; men bør, hvis indiceret, gives efter afsluttet graviditet til patienter med hormonreceptor positive tumorer.**
- **DBCG's retningslinier vedrørende tamoxifen efterfølges, fraset tidspunktet for starten af behandlingen, uafhængigt af om patienten er gravid på diagnositidspunktet.**

Der er kasuistiske meddelelser om medfødte misdannelser efter brug af tamoxifen under graviditet (17; 18). Langtidseffekten af eksposition for tamoxifen in utero er ukendt, men eksposition for diethylstilbestrol har medført en øget risiko for gynækologisk cancer. Den ringe viden og store usikkerhed bør føre til, at behandling med tamoxifen udskydes til efter graviditetens afslutning. I praksis er dette ikke noget problem, idet patienterne i 2. og 3. trimester modtager kemoterapi, og behandling med tamoxifen anbefales generelt udskudt til efter afsluttet kemoterapi. Betydningen af brug af tamoxifen under amning er ukendt.

## 14.7 Graviditet efter behandling for brystkræft

- **Graviditet efter endt behandling for brystkræft påvirker ikke patientens prognose.**

Den generelle udsættelse af tidspunktet for graviditet blandt kvinder i den vestlige verden har medført, at stadig flere kvinder, der er blevet behandlet for brystkræft, søger rådgivning vedrørende gennemførelse af et svangerskab. Gennemførelse af et svangerskab, med deraf følgende voldsom østrogenpåvirkning efter endt behandling for brystkræft, kunne teoretisk set være risikabelt. De fleste studier, vedrørende kvinder, der har gennemført graviditet efter behandling for brystkræft, er baseret på små patientserier. Alle studier viser, at graviditet efter behandling for brystkræft ikke har en negativ indflydelse på prognosen. Tre nyere og større case-kontrol designede studier bekræfter, at graviditet efter endt behandling ikke påvirker prognosen (19 - 21). Dette bekræftes ligeledes i en dansk populationsbaseret undersøgelse (22). Man kan derfor ikke ubetinget fraråde brystkræftpatienter til at blive gravide. Man må dog erkende, at kvinder, der er behandlet for brystkræft, har en betydelig overdødelighed, og dette må tages i betragtning, når et par, der planlægger en graviditet, skal rådgives (23).

### Referencer

1. Petrek JA. Breast cancer and pregnancy. Monogr Natl Cancer Inst 1994; 16: 113-121.
2. Lambe M, Ekborn A. Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy? BMJ 1995; 311: 1607-8.

3. Ribiero GG, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986; 73: 607.
4. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of a case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1143-9.
5. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27(6): 623-32.
6. Stewart A, Web J, Giles D, Hewitt D. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 1956; 2: 447.
7. Harvery EB, Boice JD, Honeyman M, Fannery JT. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985; 312: 541.
8. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997; 70: 130.
9. Boice JD, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999; 59(4): 227-33.
10. National Council on Radiation Protection and Measurements. Report no. 39. Basic radiation protection criteria. Washington: US Government Printing Office 1971.
11. Greskovich JF, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27(6): 633-45.
12. Shahin M, Sorosky J. The use of antineoplastic agents in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl J, eds. *Drug therapy in pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
13. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5): 337-46.
14. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standard protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-61.
15. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy during pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74(2): 207-20.
16. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Huntingt)* 2001; 15(1): 39-46.
17. Cullins SL, Prijian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271(24): 1905-6.
18. Tewari K, Bonebraker RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350: 183.
19. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 818-23.
20. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG et al. Pregnancy after Breast Carcinoma. *Cancer* 1999; 85:2424-2432.
21. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1671-5.
22. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350(9074): 319-22.
23. Petrek JA, Moore A. Breast cancer treatment in pregnant or postpartum women and subsequent pregnancy in breast cancer survivors: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 691-701.

## 15 Genetisk udredning og rådgivning

### 15.1 Udredning og rådgivning

Kræft skyldes en ophobning af mutationer i gener forårsaget af genetiske- eller miljøfaktorer. En medfødt mutation i et enkelt gen kan alene føre til en meget høj risiko for brystkræft (carcinoma mammae) og æggestokkræft (carcinoma ovarii), som det er tilfældet ved risikogivende mutation i BRCA1 og BRCA2. Risikoen for bryst- og æggestokkræft kan dog også være øget som følge af mutationer i forskellige lavpenetrante gener. Hos patienter med brystkræft har risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 en prædiktiv værdi, idet disse patienter har en meget høj risiko for en ny primær kræftknode i brystet og æggestokkene. Beregningen af risikoen for bryst- og æggestokkræft er behæftet med en betydelig usikkerhed. Eksakte slægtsoplysninger og molekylærgenetiske analyser kan dog via den genetiske rådgivning give den enkelte kvinde et beslutningsgrundlag for profylakse og tidlig diagnostik.

#### 15.1.1 Familiehistorien som risikofaktor

Den epidemiologiske viden om familiær brystkræft er begrænset. Ofte er familieoplysningerne ikke verificerede, ligesom valideringen af cancerdiagnosen ofte er mangelfuld, og de epidemiologiske studier indeholder derfor en risiko for bias (1, 2). Med risikoberegningerne kan familier med en moderat øget risiko identificeres, medens den individuelle risiko skal fortolkes med store forbehold. Betydende risikofaktorer i sådanne familier er: Ung alder på diagnostetidspunktet, flere primære cancers, inklusiv multifokal og bilateral cancer samt 2 eller flere 1. gradsslægtninge med bryst- eller æggestokkræft. Den relative risiko er associeret til slægtningsens alder på diagnostetidspunktet, men reduceres kun til 1,4 for en kvinde, hvis mor fik diagnosticeret ensidig brystkræft efter 60 års alderen (3).

#### 15.1.2 Genetisk rådgivning

Genetisk rådgivning ved risiko for arvelig bryst- og æggestokkræft omfatter genetisk udredning, rådgivning og risikovurdering, molekylærgenetisk testning og henvisning til et klinisk undersøgelsesprogram (4, 5, 6, 7).

Arvelig bryst- og æggestokkræft omfatter adskillige, sjældne arvelige cancersyndromer, hvor der ofte forekommer flere kræftformer i samme syndrom. Indenfor de store kræftsygdomme som bryst- og æggestokkræft findes undergrupper, hvor forekomsten af kræft er arveligt betinget.

Den genetiske rådgivning er ofte en tværfaglig funktion, idet udredning af familieanamnese og den samlede risikovurdering foregår på de klinisk genetiske afdelinger, de molekylærgenetisk analyser foregår på forskellige laboratorier, og de kliniske undersøgelser foregår på de relevante hospitalsafdelinger eller hos praktiserende speciallæger. Formålet med molekylærgenetisk testning er bl.a. at kunne frikende ca. halvdelen af personerne for at have øget kræft risiko. Formålet med de kliniske undersøgelser er at påvise evt. cancer så tidligt, at prognosen er tilsvarende bedre. Håbet er, at der i fremtiden kommer bedre profylaktiske muligheder.

Det skal understreges, at genetisk rådgivning for arvelig bryst- og æggestokkræft foregår på en ikke-opsøgende vis, og kun familier, der selv udtrykker ønsket, bør henvises. Henvisninger til genetisk rådgivning modtages fra almen praksis, hospitalsafdelinger og speciallægepraksis, når et af de følgende kriterier er opfyldt:

Patienten er førstegradsslægtning (eller andengradsslægtninge via en mand) til:

- En patient der fik påvist brystkræft før 40 års alderen.
- En patient der har haft både bryst- og æggestokkræft.
- To førstegradsslægtninge med brystkræft før 50 år eller æggestokkræft.
- Tre førstegradsslægtninge med brystkræft helst over mindst to generationer, hvoraf mindst én fik påvist sygdommen før 50 års alderen.
- En mand med brystkræft.
- En person i hvis familie der forekommer en mutation, der medfører øget risiko for bryst- og/eller æggestokkræft.

Henvisninger fremsendes til den regionale klinisk genetiske afdeling:

- J. F. Kennedy Institutet: Københavns Amt
- Københavns Universitet, IMBG: Frederiksborg Amt
- Odense Universitetshospital: Fyns og Sønderjyllands Amter.
- Rigshospitalet: H:S, Bornholms Amt, Roskilde Amt, Vestsjællands Amt, Storstrøms Amt samt Færøerne og Grønland.
- Vejle Sygehus: Vejle og Ribe Amter.
- Århus Kommunehospital: Århus, Nordjyllands, Ringkøbing og Viborg Amter.

Når henvisning er modtaget, indsamles relevante familieoplysninger, hvilket omfatter indhentning af, oftest gamle, hospitalsjournaler og dødsattester. Dette kræver skriftlig fuldmagt fra de pågældende familiemedlemmer, og såfremt de er afdøde fra en nær slægtning. Dette er et tidskrævende og omfattende arbejde, som foretages i tæt samarbejde med familien.

Når alle oplysninger er indsamlet, optegnes et stamtræ, og det vurderes, om det kan dreje sig om arvelig kræft og evt. et kendt syndrom. Dette har betydning bl.a. for risikovurdering, kandidatgen og klinisk undersøgelsesprogram. Vurdering af sandsynligheden for arvelig bryst- og æggestokkræft syndromet foretages primært vha. stamtavlen. Arvelig bryst- og æggestokkræft er karakteriseret ved forekomst af kræft i flere generationer og ved, at typisk halvdelen af søstrene udvikler enten bryst- og/eller æggestokkræft (oftest i en ung alder). Dispositionen til kræft kan nedarves via mænd, som sjældent selv udvikler kræft. Hvis familien ikke opfylder kriterierne for arvelig bryst- og æggestokkræft, kan det enten dreje sig om en familie med moderat risiko eller sporadisk forekomst. Denne vurdering bygger især på anvendelsen af resultater fra en række store udenlandske epidemiologiske undersøgelser og endvidere også ved brug af computermodeller.

Personen/familien tilbydes derefter genetisk rådgivning, hvor der informeres om de indsamlede data, evt. analyser, beregninger og risikovurderinger, herunder prognose og evt. terapeutiske muligheder.

Hvis der findes indikation for molekylærgenetisk analyse, forelægges denne mulighed for familien Disse analyser er tidskrævende, og der kan gå flere måneder, inden svar foreligger. Det er ikke altid muligt at påvise en mutation i familien, og i sådanne familier kan molekylærgenetisk testning ikke anvendes ved risikovurderingen. Molekylærgenetiske analyser kræver blodprøve fra en kræftpatient, som har høj risiko for at have en risikogivende mutation, og det er ofte ikke patienten, som har ønsket genetisk rådgivning. Kun i 20 - 30% af de familier, hvor der foretages genetisk analyse, lykkes det at påvise den sygdomsfremkaldende mutation. Dette skyldes, at de eksisterende analysemetoder ikke har 100% følsomhed, hvilket vil sige, at det i dag ikke er muligt at påvise alle mutationer, som er tilstede. Det kan også skyldes, at der i den undersøgte

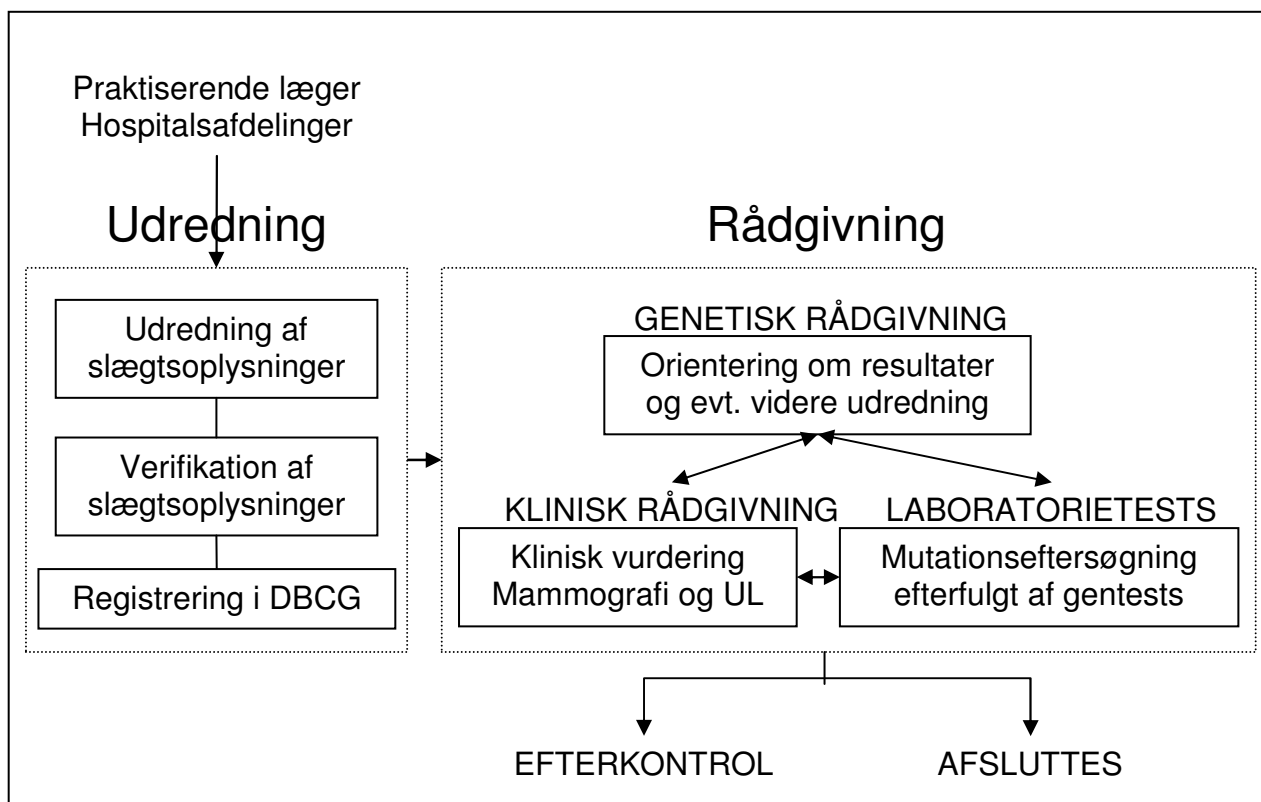
familie forekommer en mutation i et endnu ukendt gen (se senere afsnit om molekylærgenetisk analyse).

Hvis en mutation påvises i familien, kan raske slægtninge tilbydes genetisk testning på en blodprøve (præsymptomatisk testning, prædiktiv testning). Nære slægtninge (søskende, forældre, børn) vil have 50% risiko for at have arvet denne mutation. Hvis en person frikendes for at have arvet "familiens mutation", har den pågældende samme risiko for kræft som resten af befolkningen, og der er derfor ikke indikation for at tilbyde et klinisk undersøgelsesprogram.

En genetisk testning omfatter typisk tre samtaler, hvor første samtale omhandler information om testen mm., ved anden samtale tages blodprøven, og ved tredje samtale formidles resultatet. Evt. kan første og anden samtale kombineres. Personer med mutationer tilbydes en opfølgende samtale, og muligheden for samtaler med psykolog diskuteres.

Genetisk rådgivning ved risiko for arvelig bryst- og æggestokkræft omfatter generelt hele familien, hvilket kan medføre problemer i familien. Ofte har alle familiemedlemmer ikke samme interesse i information om deres kræftrisiko. Det er derfor vigtigt, at den primært henviste person selv har udtrykt ønske om genetisk rådgivning, og de intrafamilære forhold takles da oftest også uden problemer (se senere afsnit om psykosociale aspekter).

### 15.1.3 Flowdiagram over genetisk rådgivning



### 15.1.4 Molekylærgenetisk analyse

Hvis der ved genetisk rådgivning findes indikation for molekylærgenetisk analyse, tilbydes familien denne mulighed. I dag er det kun muligt at tilbyde genetisk analyse, hvis den risikogivende mutation primært identificeres hos en nulevende patient med

bryst- eller æggestokkræft. Alternativt kan nedfrosset væv anvendes, og her foretrækkes benignt væv.

Eftersøgningen af gener hvor mutationer disponerer til bryst- og æggestokkræft, er primært sket i store familier med mange afficerede slægtninge, og har ført til identifikation af flere relevante gener. I klinisk praksis er det dog BRCA1 og BRCA2 der indtil videre undersøges rutinemæssigt.

#### **15.1.4.1 BRCA1 og BRCA2**

Det første "brystkræftgen", BRCA1 blev lokaliseret til kromosom 17's lange arm i 1990, og genet blev isoleret i 1994 (8, 9). BRCA2 blev lokaliseret til kromosom 13 i 1994, og indenfor 1 år var genet isoleret (10). Kvinder der er bærere af medfødte BRCA1 eller BRCA2 mutationer har en ekstrem høj livstidsrisiko for bryst- og/eller æggestokkræft. Alle de kvindelige bærere får dog ikke kræft, ligesom risikoen kun er moderat forøget hos mænd. Dette fænomen er også kendt fra andre dominant arvelige sygdomme (nedsat penetrans). Årsagen er ukendt, men teoretiske overvejelser omfatter samspil med andre gener, livsstil og miljø. Vi har dog en kraftig formodning om, at den nedsatte penetrans skyldes at en række andre somatiske mutationer er nødvendige, før en celle undergår malign transformation. BRCA1 mutationer er påvist hos 15 – 20 % af patienter med en positiv slægtshistorie for brystkræft, og 60 – 80 % af patienter med både bryst- og æggestokkræft i familien (11, 12). Livstidsrisikoen for brystkræft har hos bærere af BRCA1 mutationer varieret mellem 56% og 87% i forskellige undersøgelser (13, 14, 15). Den mediane alder på diagnosetidspunktet for brystkræft er 42 år hos BRCA1 mutationsbærere, hvilket er 20 år tidligere end hos patienter med spontane tumorer (16). Livstidsrisikoen for æggestokkræft varierer mellem 20 og 60% og det er uafklaret om æggestokkræft debutere tidligere i livet hos mutationsbærere (15, 17).

Mutationer i BRCA2 er formentlig ansvarlig for en mindre del af de arvelige brystkræfttilfælde end mutationer i BRCA1. Den mediane alder på diagnosetidspunktet er 49 år, hvilket er højere end hos bærere af BRCA1 mutationer men lavere end for de spontane tilfælde (18). Livstidsrisikoen for brystkræft varierer i forskellige undersøgelser mellem 28 og 85 % (19). Livstidsrisikoen for æggestokkræft er øget hos bærere af BRCA2 mutationer (10 – 27%), men er lavere end for bærere af BRCA1 mutationer. Hos mandlige bærere af BRCA2 mutationer er livstidsrisikoen for brystkræft beregnet til 6%, hvilket er 100 gange større end hos mænd i baggrundsbefolkningen.

BRCA1 og BRCA2 bærere har muligvis også en moderat øget risiko for andre kræftsygdomme, herunder tarmkræft, blærehalskirtelkræft, bygspytkirtelkræft og malignt melanom (20).

#### **15.1.4.2 TP53, hCHK2, PTEN, STK11 med flere**

Mutationer i andre gener øger også risikoen for brystkræft, men kvantitativt har disse en mindre betydning end BRCA1 og BRCA2 (21). Mutationer i disse gener øger samtidigt risikoen for kræftformer, hvor der ikke er mulighed for profylakse eller tidlig diagnostik og molekylærgenetiske analyser udføres derfor ikke rutinemæssigt på andre gener end BRCA1 og BRCA2.

Brystkræft er en del af Li-Fraumeni syndrom, der ofte skyldes en medfødt mutation i TP53. Bærere af TP53 mutationer får ofte flere kræftsygdomme i barndommen eller tidligt i voksenalderen, inklusiv brystkræft, sarkomer, hjernetumorer, og leukæmier (22). En mindre del af Li-Fraumeni patienterne og patienter fra familier med melanom/pancreas-/brystkræft syndromet er bærere af en mutation i hCHK2 (23). Patienter

med Cowdens syndrom får en række hudmanifestationer, tarmpolypper og thyreoideaadenocarcinomer på grund af en medfødt mutation i gen, der koder for en phosphatase- og tensinhomolog (PTEN). Bærere af PTEN mutationer har også en øget risiko for bryst- og æggestokkræft (24). Medfødte mutationer i serine-threonin kinase genet (STK11/LBK1) er årsagen til Preutz-Jegher syndromet med hamartøse polypper i tyndtarmen og pigmenterede maculae i mundhulen og på læber, fingre og tæer. Bærere af STK11/LBK1 mutationer har også en massivt øget risiko for brystkræft (25).

#### 15.1.4.3 ATM

Ataxia-telangiectatica (A-T) er en autosomal recessiv arvelig sygdom, der skyldes mutationer i begge kopier af ATM genet. Risikoen for kræft er forøget 50 til 150 gange hos patienter med A-T, der samtidig er kendetegnet ved tidlig indsættende ataxi, immuninkompetence og radio-hypersensitivitet (26). Derimod er det uafklaret om kræft risikoen er øget hos personer, der er heterozygote for mutation i ATM. Der er publiceret fire kohorteundersøgelser, som samstemmende påviser en øget risiko for brystkræft hos kvindelige slægtninge til A-T patienter. En samlet analyse af de publicerede kohorteundersøgelserne viser en relativ risiko på 2,4 (95% CI; 1,3 – 3,3), og baseres totalt på 67 A-T patienter (27, 28, 29, 30). Den eneste publicerede case-kontrol undersøgelse støtter imidlertid ikke resultaterne fra de meget små kohortesudier (31). To af 202 (1%) undersøgte raske kontroller var heterozygote for ATM mutation, mod 2 ud af 401 (0,5%) patienter med tidlig debut af brystkræft. I 99 A-T familier var 25 ud 33 patienter med brystkræft heterozygote ATM bærere mod forventet 14,9 (Odds ratio 3,8; 95% CI 1,7 – 8,4) (32). Den relative rate af heterozygote ATM bærere var mod forventet højst hos brystkræftpatienter, der var ældre end 60 år på diagnostidspunktet.

Generelt gælder for alle disse cancersyndromer, at der ses genetisk heterogenitet, hvilket vil sige, at der kan forekomme mutationer i flere gener end de ovenfor nævnte. En række af disse gener er endnu ikke identificeret.

Endvidere har de i dag anvendte analysemetoder ikke 100% følsomhed overfor ukendte mutationer. Det betyder, at det ikke altid er muligt at påvise en mutation, som f.eks. kan være lokaliseret i et intron eller regulatoriske sekvenser, eller hvis det drejer sig om deletioner/insertioner/duplikationer i genet.

På grund af disse forhold er det i dag kun muligt at påvise mutationer i BRCA-generne i 20-30% af familierne med arvelig bryst- og æggestokkræft.

Hvis mutationen er påvist i familien, ved man at den anvendte teknik har 100% følsomhed for den aktuelle mutation. Det er derfor muligt at tilbyde raske familiemedlemmer genetisk testning, hvilket benævnes præsymptomatisk testning eller prædiktiv testning.

Genetisk analyse af især BRCA-generne er kompliceret af, at disse gener er store. Analysetiden varierer afhængig af det anvendte apparatur, således at analysetiden ved primær mutationsscreening varierer fra ca. 3 måneder til 1 år. Det anbefales, at der skal være mindst 10% sandsynlighed for påvisning af BRCA1-2 mutation, inden denne analyse tilbydes familien.

Ved analyse for en kendt mutation (præsymptomatisk testning) er svartiden kun ca. 1 måned, idet der her kun analyseres for familiens kendte mutation.

Prisen for molekylærgenetisk analyse varierer afhængig af, hvilket gen, der analyseres og afhængig af, om det er mutationsscreening eller analyse for en kendt mutation.

For tiden tilbydes BRCA-analyse af tre laboratorier i Danmark:  
Klinisk Genetik afd. KKA, Odense Universitetshospital,  
Klinisk Biokemisk afd., Skejby Sygehus,  
Klinisk Biokemisk afd., Rigshospitalet.

Det er vigtigt, at den molekylærgenetiske analyse foretages som led i genetisk rådgivning.

### 15.1.5 Klinisk rådgivning og kontrol

Klinisk rådgivning og kontrol tilbydes personer der ønsker det, og som:

- er bærere af mutationer BRCA1 eller BRCA2,
- opfylder udvælgelseskriterierne på PERSON skemaet,
- har en livstidsrisiko for brystkræft på 15% eller derover i mindst én af de epidemiologiske modeller.

Kontrollen fortsætter indtil personen fylder 70 år, kan indgå i en befolkningscreening, udvikler brystkræft, gennemgår profylaktisk kirurgi, dør eller indtil personen ikke ønsker yderligere kontrol.

#### Referencer:

1. Koch, M. and Hill, G. B. Problems in establishing accurate family history in patients with ovarian cancer of epithelial origin. *Cancer Detect.Prev.* 10:279-283; 1987.
2. Kerber, R. A. and Slattery, M. L. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J.Epidemiol.* 146:244-248; 1997.
3. Harris, J. R., Lippman, M. E., Veronesi, U. and Willett, W. Breast cancer (1). *N.Engl.J.Med.* 327:319-328; 1992.
4. Hoskins, K. F., Stopfer, J. E., Calzone, K. A., Merajver, S. D., Rebbeck, T. R., Garber, J. E. and Weber, B. L. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 273:577-585; 1995.
5. Vogel, V. G. Management of patients at high risk for breast cancer. BlackwellScientific Publications; 2001;
6. Offit, K. Clinical Cancer Genetics. Wiley-Liss; 1998;
7. Hodgson, S. V. and Maher, E. R. A practical guide to human cancer genetics. Cambridge University Press; 1999;
8. Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B., Morrow, J. E., Anderson, L. A., Huey, B. and King, M. C. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-1689; 1990.
9. Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L. M. and Ding, W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71; 1994.
10. Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C., Micklem, G. and et.al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-792; 1995.
11. Couch, F. J., DeShano, M. L., Blackwood, M. A., Calzone, K., Stopfer, J., Campeau, L., Ganguly, A., Rebbeck, T. and Weber, B. L. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 336:1409-1415; 1997.
12. Peto, J., Collins, N., Barfoot, R., Seal, S., Warren, W., Rahman, N., Easton, D. F., Evans, C., Deacon, J. and Stratton, M. R. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer [see comments]. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:943-949; 1999.
13. Fodor, F. H., Weston, A., Bleiweiss, I. J., McCurdy, L. D., Walsh, M. M., Tartter, P. I., Brower, S. T. and Eng, C. M. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J.Hum.Genet.* 63:45-51; 1998.
14. Easton, D. F., Ford, D. and Bishop, D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am.J.Hum.Genet.* 56:265-271; 1995.



15. Struewing, J. P., Tarone, R. E., Brody, L. C., Li, F. P. and Boice, J. D., Jr. BRCA1 mutations in young women with breast cancer [letter]. *Lancet* 347:1493; 1996.
16. Easton, D. F., Narod, S. A., Ford, D. and Steel, M. The genetic epidemiology of BRCA1. *Breast Cancer Linkage Consortium* [letter]. *Lancet* 344:7611994.
17. Struewing, J. P., Hartge, P., Wacholder, S., Baker, S. M., Berlin, M., McAdams, M., Timmerman, M. M., Brody, L. C. and Tucker, M. A. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 336:1401-1408; 1997.
18. Skolnick, M. H., Frank, T., Shattuck-Eidens, D. and Tavtigian, S. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Pathol.Biol.(Paris)* 45:245-249; 1997.
19. Warner, E., Foulkes, W., Goodwin, P., Meschino, W., Blondal, J., Paterson, C., Ozcelik, H., Goss, P., Allingham-Hawkins, D., Hamel, N., Di Prospero, L., Contiga, V., Serruya, C., Klein, M., Moslehi, R., Honeyford, J., Liede, A., Glendon, G., Brunet, J. S. and Narod, S. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:1241-1247; 1999.
20. Gayther, S. A., Mangion, J., Russell, P., Seal, S., Barfoot, R., Ponder, B. A., Stratton, M. R. and Easton, D. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat.Genet.* 15:103-105; 1997.
21. Kerangueven, F., Essioux, L., Dib, A., Noguchi, T., Allione, F., Geneix, J., Longy, M., Lidereau, R., Eisinger, F. and Pebusque, M. J. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 10:1023-1026; 1995.
22. Harris, C. C. and Hollstein, M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. [Review]. *N.Engl.J.Med.* 329:1318-1327; 1993.
23. Bell, D. W., Varley, J. M., Szydlo, T. E., Kang, D. H., Wahrer, D. C., Shannon, K. E., Lubratovich, M., Verselis, S. J., Isselbacher, K. J., Fraumeni, J. F., Birch, J. M., Li, F. P., Garber, J. E. and Haber, D. A. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 286:2528-2531; 1999.
24. Liaw, D., Marsh, D. J., Li, J., Dahia, P. L., Wang, S. I., Zheng, Z., Bose, S., Call, K. M., Tsou, H. C., Peacocke, M., Eng, C. and Parsons, R. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat.Genet.* 16:64-67; 1997.
25. Boardman, L. A., Thibodeau, S. N., Schaid, D. J., Lindor, N. M., McDonnell, S. K., Burgart, L. J., Ahlquist, D. A., Podratz, K. C., Pittelkow, M. and Hartmann, L. C. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann.Intern.Med.* 128:896-899; 1998.
26. Swift, M., Reitnauer, P. J., Morrell, D. and Chase, C. L. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.* 316:1289-1294; 1987.
27. Swift, M., Morrell, D., Massey, R. B. and Chase, C. L. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.* 325:1831-1836; 1991.
28. Inskip, H. M., Kinlen, L. J., Taylor, A. M., Woods, C. G. and Arlett, C. F. Risk of breast cancer and other cancers in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Br.J.Cancer* 79:1304-1307; 1999.
29. Janin, N., Andrieu, N., Ossian, K., Lauge, A., Croquette, M. F., Griscelli, C., Debre, M., Bressac-de-Paillerets, B., Aurias, A. and Stoppa-Lyonnet, D. Breast cancer risk in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br.J.Cancer* 80:1042-1045; 1999.
30. Olsen, J. H., Hahnemann, J. M., Borresen-Dale, A. L., Brondum-Nielsen, K., Hammarstrom, L., Kleinerman, R., Kaariainen, H., Lonnqvist, T., Sankila, R., Seersholm, N., Tretli, S., Yuen, J., Boice, J. D., Jr. and Tucker, M. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. *J.Natl.Cancer Inst.* 93:121-127; 2001.
31. FitzGerald, M. G., Bean, J. M., Hegde, S. R., Unsal, H., MacDonald, D. J., Harkin, D. P., Finkelstein, D. M., Isselbacher, K. J. and Haber, D. A. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat.Genet.* 15:307-310; 1997.
32. Athma, P., Rappaport, R. and Swift, M. Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet.Cytogenet.* 92:130-134; 1996.

## 15.2 Intervention hos raske risikopersoner

### 15.2.1 Brystkræft

#### 15.2.1.1 Resume

##### *Formål*

At sikre alle kvinder med arvelig disposition til brystkræft et optimalt tilbud om forebyggelse og tidlig diagnose af brystkræft.

### Metode

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

### Anbefalinger

Anbefalingerne afhænger af om kvinden tilhører en familie med moderat øget livstidsrisiko (15 – 30%) eller en høj livstidsrisiko (> 30%) dvs. er bærer af en risikogivende mutation i BRCA1 og BRCA2 generne eller har slægtsoplysninger der tyder på dominant arvelig disposition til bryst- og/eller æggestokkræft:

- Bryst selv-undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Klinisk brystundersøgelse anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne fremgår detaljeret af Tabel 1.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 1.
- MR scanning kan anvendes som en komponent i den klinisk billeddiagnostiske mammaundersøgelse, men anbefales ikke som eneste screeningsmetode udenfor forsøgsprotokoller.
- Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos kvinder med en høj livstidsrisiko (> 30%), der har gennemført et genetisk rådgivningsforløb.
- Salpingo-oophorektomi kan reducere risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko ( $\leq$  30%) anbefales salpingo-oophorektomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko (> 30%) bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.
- Hormonal kontraseption fører på kort sigt til en lille øgning af risikoen for brystkræft hos kvinder i baggrundsbefolkningen. Samme effekt opnås formentlig hos kvinder med arvelig disposition til brystkræft. Hormonal kontraseption reducerer formentlig samtidig risikoen for æggestokkræft. Effekten på restlevetiden er ukendt.
- Det er uafklaret om hormonal substitution efter menopausen påvirker risikoen for brystkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for brystkræft.
- Det er uafklaret om Tamoxifen, Raloxifen eller andre østrogen receptor modulatorer reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1/2 mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for brystkræft med 35 – 40% hos kvinder med moderat øget risiko (15 – 30%) for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for brystkræft medfører en levetidsgevinst.

#### 15.2.1.2 Screening

- **Bryst selv-undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.**

Bryst selv-undersøgelse (BSU) kan ske enten som et led i en generel egenomsorg eller som led i en systematisk screening. Sidstnævnte forudsætter oplæring i metoden og høj selvdisciplin. Ved BSU overlades ansvaret for tidlig opsporing af brystkræft til den enkelte kvinde, hvilket kan føre til skyldfølelse hos kvinder der senere får påvist brystkræft.

To publicerede randomiserede undersøgelser af oplæring i BSU versus kontrol, har ikke vist en gavnlig effekt af BSU på dødeligheden af brystkræft eller sygdomsstadie på diagnosetidspunktet (1, 2). Oplæring i BSU medførte diagnosticering af flere benigne læsionerne i screeningsgruppen, medens antallet af brystkræfttilfælde var ens. Resultaterne af kohorteundersøgelser i baggrundsbefolkningen har samtidig været

modstridende (3). Værdien af BSU er ikke belyst hos specifikke risikogrupper, herunder kvinder med arvelig disposition til brystkræft.

Oplæring i bryst selv-undersøgelse er uden evidens og kan ikke anbefales som screeningsmetode, men kan heller ikke frarådes som led i en generel egenomsorg.

- **Klinisk brystundersøgelse anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne fremgår detaljeret af Tabel 1.**
- **Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 1.**

Den kliniske mammografi er hjørnestenen i den diagnostiske udredning af patienter med brystkræft og omfatter foruden røntgenundersøgelsen også klinisk undersøgelse og evt. ultralydskanning. Detaljerede retningslinier fremgår af DBCG's retningslinier for diagnostisk udredning ([www.dbcg.dk](http://www.dbcg.dk)) af kvinder med mammasymptomer. Screeningsmammografi udføres på forud fastlagte tidspunkter og består alene af røntgenundersøgelse uden samtidig klinisk undersøgelse. Anbefalingerne omfatter afhængig af alder og risiko enten ingen mammascreening, røntgen alene eller klinisk mammografi.

Ved klinisk brystundersøgelse (KBU) alene påvises i screeningsundersøgelser af baggrundsbefolkningen op til 10% asymptomatiske brystkræfttilfælde (4, 5). Der er ikke gennemført randomiserede undersøgelser, der belyser værdien af KBU hos specifikke risikogrupper inklusiv BRCA1/2 bærere.

En meta-analyse publiceret i 1995 (6) var basis for den seneste NIH konsensuskonference, hvor man konkluderede, at screeningsmammografi (SMAM) reducerer dødeligheden af brystkræft med 25 til 30% hos kvinder i alderen 50 til 69 år (7). Gøtzsche og Olsen har i en senere meta-analyse anført, at den anvendte form for randomisering ikke udelukker, at resultatet i nogle af undersøgelserne skyldes bias (8). Gøtzsche og Olsen rettede især kritik mod den svenske Two-County undersøgelse fra Kopparberg og Östergötland, men andre har været uenige i kritikken (9). En komplet opfølgning over 29 år af hele populationen af kvinder i alderen 20 til 69 år i Kopparberg og Östergötland bekræfter de tidligere resultater, og modgår mistanken om bias (10). Langtidsopfølgningen viser en reduktion i dødeligheden af brystkræft på 63% hos de kvinder der modtog tilbuddet om SMAM, og en reduktion i dødelighed af brystkræft på 50% hos de kvinder, der blev inviteret til at deltage i screening. Effekten af screening kan være underrapporteret i Two-County undersøgelsen som følge af, at man kun anvendte en røntgenoptagelse, intervaller på 3 år, og ikke alle kvinderne fulgte de planlagte intervaller. Baseret især på Two-County undersøgelsen (11) blev konsensus ved NIH konferencen i 1997, at en yderligere 17% reduktion i dødeligheden kan opnås efter 15 år ved start af mammografiscreening hos kvinder i 40 års alderen (12). Fortsættelse af mammografiscreening fra 70 til 79 års alderen kan kun forventes at have en meget lille effekt på dødeligheden af brystkræft i baggrundsbefolkningen (13).

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der belyser værdien af mammografiscreening (KBMU eller SMAM) hos bærere af mutationer i BRCA1/2 eller hos kvinder med dominant arvelig disposition. Observationelle studier viser samstemmende, at mammografiscreening af kvinder under 50 år med familiær disposition fører til diagno-

sticering af flere tilfælde af brystkræft end forventet, og hovedparten diagnosticeres i et tidligt stadie (14, 15, 16).

Væsentlige ulemper ved mammografi omfatter forekomsten af falsk positive og falsk negative svar, strålerisiko og psykosociale bivirkninger. Både sensitiviteten og specificiteten af mammografi er ringere hos kvinder under 50 år på grund af kirtelvævs tæthed. Resultatet bliver flere falsk negative og falsk positive undersøgelser, og ved flere samtidige risikofaktorer tilnærmes den samlede risiko 100% ved årlige mammografier i ni år (17). Ioniserende stråling øger risikoen for brystkræft, og risikoen afhænger af alder og den kumulative dosis. Herudover kan arvelig disposition til brystkræft skyldes en defekt DNA reparation, hvilket så samtidigt kan øge følsomheden overfor ioniserende stråling. Regneeksempler viser en samlet gevinst ved mammografiscreening, men indskærper samtidig, at der kan være grund til bekymring (18, 19). I et af regneeksemplerne er der specifikt taget udgangspunkt i kvinder med familiær disposition, og forfatterne konkluderer, at risikoen er specielt høj ved screening før 30 års alderen, eller før 40 års alderen, hvis følsomheden er øget på grund af den arvelige disposition (20).

Ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) (21) og NIH (7) samt i Europa (Biomed2) (22) er enige om at anbefale, at kvindelige bærere af BRCA1/2 mutationer bør starte årlig KBMU i aldersintervallet 25 – 35 år. Endvidere er der enighed om, at den samme kliniske enhed i videst mulige omfang bør forestå alle kontrollerne, og at tidligere undersøgelser skal bruges til sammenligning. Intervallerne mellem kontrollerne og mammografi-metoden bør endvidere afhænge af personens alder og risiko jævnfør Tabel 1.

- **MR scanning kan anvendes som en komponent i den klinisk billeddiagnostiske mammaundersøgelse, men anbefales ikke som eneste screeningsmetode udenfor forsøgsprotokoller.**

Hos kvinder med meget tæt kirtelvæv kan det være vanskeligt at tolke mammografien. BRCA1/2 er formentlig involveret i reparationen af DNA skader og der er derfor en teoretisk risiko for, at ioniserende stråling udgør en større risiko hos bærere af BRCA1/2 mutationer. Meget tidlige rapporter tyder på højere sensitivitet og specificitet af MR skanning end af mammografi (23). Forskningsprojekter der evaluerer MR og ultralydsskanning med specielt høj opløselighed bør derfor prioriteres højt. Specielt bør værdien af disse teknikker undersøges hos kvinder med tæt kirtelvæv.

Estimeret livstidsrisiko for kvinder i familien			
	Baggrundsrisiko (< 15%)	Moderat risiko (15 - 30%)	Høj risiko (> 30%)
<b>&lt; 50 år</b>			
Basismammografi	Ved symptomer	40 års alderen <sup>1</sup>	30 års alderen <sup>1</sup>
Opfølgning	Ingen	KBMU årligt	KBMU årligt KBU halvårligt <sup>2</sup>
<b>50 - 69 år</b>			
Opfølgning	Bopælsafhængigt	SMAM hvert 2. år	KBMU årligt KBU halvårligt
<b>&gt; 69 år</b>			
Opfølgning	Ingen	Ingen	SMAM hvert 2. år

<sup>1</sup> Dog fem år før første tilfælde i familien debuterede.

KBU: Klinisk brystundersøgelse,

KBMU: Klinisk billeddiagnostisk mammaundersøgelse,

SMAM: Screeningsmammografi.

<sup>2</sup> KBU udføres både som del af KBMU og ved den gynekologiske undersøgelse.

### 15.2.1.3 Profylaktisk kirurgi

- **Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos kvinder med en høj livstidsrisiko (> 30 %) der fastholder ønsket efter at have gennemført et genetisk rådgivningsforløb.**

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der kan belyse værdien af profylaktisk mastektomi hos bærere af mutationer i BRCA1/2, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for brystkræft. Der er heller ikke publiceret større prospektive undersøgelser af uselekerede kohorter med præsymptomatisk evaluering af sygdomsrisikoen. Ved profylaktisk mastektomi fjernes kun mellem 90 og 95% af kirtelvævet, og kasuistiske meddelelser har bekræftet at brystkræft kan forekomme efter profylaktisk kirurgi. En total mastektomi indebærer fjernelse af hele brystvorten og delvis aksildissektion af hensyn til processus aksilliaris. Den totale mastektomi medfører derfor risiko for bevægindskrænkning i skulderen og lymfødem af armen. Ved subcutan mastektomi efterlades en større del af kirtelvævet, hvilket formentlig fører til en mindre reduktion af risikoen for brystkræft.

Værdien af profylaktisk mastektomi er alene søgt belyst i meget små prospektive serier af kvinder, der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2 (24). Kort tids opfølgning og meget få forsøgspersoner medfører, at der endnu ikke kan drages konklusioner fra de prospektive undersøgelser. To retrospektive undersøgelser har vurderet værdien af profylaktisk mastektomi. På Mayo klinikken identificerede man de kvinder, der over en 30 årig periode havde fået foretaget profylaktisk mastektomi. I undersøgelsen indgik der 214 kvinder, som på baggrund af slægtsoplysningerne blev vurderet til at have en høj risiko for brystkræft, samt 425 kvinder, som på baggrund af Gail modellen havde en moderat øget risiko for brystkræft. Opgørelsen blev baseret på en sammenligning med den forventede hyppighed af brystkræft hos søstre til højrisiko

gruppen og den forventede hyppighed beregnet i Gail modellen for gruppen med moderat øget risiko. I begge grupper medførte profylaktisk mastektomi en 90% reduktion af risikoen for brystkræft (25). Ved mutationseftersporing i højrisikogruppen er der identificeret 28 bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2, og ingen af disse har fået påvist brystkræft (26). I en Italiensk undersøgelse blev 1244 kvinder, der havde fået foretaget profylaktisk mastektomi, identificeret retrospektivt, og hyppigheden af brystkræft var lavere i studiegruppen end i baggrundsbefolkningen (27). Indikationen for indgrebet kunne dog ikke rekonstrueres ud fra journaloplysningerne. Brystreduktion har i en efterundersøgelse af 7.720 danske kvinder ført til en 39 - 50% reduktion af risikoen for brystkræft (28). Tilsvarende resultater er genfundet af andre (29, 30).

Selvom de retrospektive undersøgelser giver evidens (niveau 3B) for at profylaktisk mastektomi reducerer risikoen for brystkræft hos risikopersoner, kan profylaktisk mastektomi ikke anbefales generelt. Dødeligheden af brystkræft kan være mindre i en nutidig kohorte af patienter med brystkræft, som følge af mammografiscreening og væsentlige forbedringer introduceret i behandling over de seneste 10 år. Dødeligheden af brystkræft var i Breast Cancer Detection Demonstration Project mindre end 20% efter 20 år og den justerede overlevelse var tilsvarende 85,1% (31). Den selvoplevede risiko kan dog være skræmmende, og kvinder, der efter afsluttet genetisk rådgivning fastholder ønsket om profylaktisk mastektomi, bør ikke forhindre adgang til indgrebet.

- **Salpingo-oophorektomi kan reducere risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko ( $\leq 30\%$ ) anbefales salpingo-oophorektomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko ( $> 30\%$ ) bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.**

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der kan belyser værdien af salpingo-oophorektomi hos bærere af mutationer i BRCA1/2, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for brystkræft. I en prospektiv undersøgelse af 170 kvindelige bærere af risikogivende BRCA mutationer valgte 98 at få foretaget profylaktisk salpingo-oophorektomi, medens 72 valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125 bestemmelse. Efter en median opfølgning på 24 måneder var der diagnosticeret 3 med c. mammae og 1 med peritoneal cancer i interventionsgruppen, mod henholdsvis 8 med c. mammae og 4 med c. ovarii i screeningsgruppen (32). Tid til debut af de relevante kræftsygdommen var i en multivariat analyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0,74). Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor salpingo-oophorektomi medførte en 50 % (95% CI: 33 – 84%) reduktion i forekomsten af brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1 mutationer (33), og effekten var interessant nok også tilstede hos kvinder, der modtog hormonsubstitution efter operationen. Resultatet er også i overensstemmelse med store kohortestudier, der har vist en tilsvarende reduktion af risikoen for brystkræft efter salpingo-oophorektomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen (34, 35).

Salpingo-oophorektomi har en række bivirkninger, herunder øget risiko for osteoporose og hjertesygdomme samt hedestigninger, søvnbesvær og dyspareuni. Der er evidens for, at salpingo-oophorektomi reducerer risikoen for brystkræft (niveau 3a), men de langsigtede bivirkninger er uafklarede. Patienter med en høj risiko for brystkræft bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.

#### 15.2.1.4 Behandling med østrogener og SERM's

- **Hormonal kontraktion fører på kort sigt til en lille øgning af risikoen for brystkræft hos kvinder i baggrundsbefolkningen. Samme effekt opnås formentlig hos kvinder med arvelig disposition til brystkræft. Hormonal kontraktion reducerer formentlig samtidig risikoen for æggestokkræft. Effekten på restlevetiden er ukendt.**

ICRF meta-analysen publiceret i 1996 omfatter individuelle data fra 100.239 raske kvinder og 53.297 patienter med brystkræft fra 54 kohortestudier (36). Meta-analysen viser, at der er en lille øgning af den relative risiko for brystkræft hos kvinder, der aktuelt bruger, eller som indenfor 10 år har brugt hormonal kontraktion. Effekten af hormonal kontraktion var uafhængig af om kvinderne havde familiær disposition til brystkræft. Patienter med brystkræft, der er bærere af BRCA1/2 mutationer har endvidere oftere brugt oral hormonal kontraktion end patienter uden mutationer (37). Efter kontrol for alder og fødselskohorte viste en retrospektiv undersøgelse af 426 familier, at søstre og døtre af patienter med brystkræft havde en øget risiko for brystkræft, hvis de havde brugt hormonal kontraktion (38). Effekten var afhængig af hormonal kontraktion var anvendt i 1975 eller tidligere (RR 3,3; 95% CI 1,5 – 7,2), versus efter (RR 0,9; 95% CI 0,2 – 4,5).

Ved rådgivning af kvinder med arvelig disposition til bryst- og æggestokkræft bør denne tage udgangspunkt i en samlet vurdering af risikoen for såvel brystkræft som risikoen for æggestokkræft og andre helbredsaspekter forbundet med brugen af hormonal kontraktion.

- **Det er uafklaret om hormonal substitution efter menopausen påvirker risikoen for brystkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for brystkræft.**

Hormonal substitution af postmenopausale kvinder er uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper. En meta-analyse baseret på 51 undersøgelser viser en relativ risiko for brystkræft på 1,35 (95% CI: 1,21 – 1,49) hos kvinder i baggrundsbefolkningen, der efter menopausen har brugt hormonal substitution i mere end 5 år (39). Hos patienter, der får brystkræft efter hormonal substitution, er sygdommen ofte mindre udbredt på diagnosetidspunktet. Hos en lille gruppe af kendte bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2 førte hormonal substitution efter oophorektomi ikke til modifikation i effekten af oophorektomien på risikoen for brystkræft (33). Det er usikkert om familiær forekomst af brystkræft øger risikoen for brystkræft efter brug af hormonal substitution.

- **Det er uafklaret om Tamoxifen, Raloxifen eller andre østrogen receptor modulatorer reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1/2 mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for brystkræft med 35 – 40% hos postmenopausale kvinder med moderat øget risiko (15 – 30%) for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for brystkræft medfører en levetidsgevinst.**

Tamoxifen har en kombination af østrogen agonistiske 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 (40). Tamoxifen halverer endvidere risikoen for modsidig brystkræft (41, 39). Samtidig er toksiciteten ringe, hvilket indtil videre har ført til fire store randomiserede undersøgelser, der belyser den forebyggende

værdi af Tamoxifen. I NSABP P-1 blev 13.388 kvinder randomiseret til Tamoxifen 20 mg dagligt eller kontrol. Undersøgelsen viste en 48% reduktion i forekomsten af brystkræft efter en middel observationstid på 42 måneder (42). To Europæiske undersøgelser har dog ikke kunnet genfinde resultatet (43, 44), og en fjerde undersøgelse er endnu ikke afsluttet (IBIS-1). Resultaterne er samlet i en meta-analyse, som viser en samlet 35 – 40% reduktion i forekomsten af brystkræft (45). De allerede publicerede undersøgelser har primært inkluderet postmenopausale kvinder med en moderat øget risiko for brystkræft. Det er endnu uafklaret om Tamoxifen forebygger brystkræft i højrisikogruppen. Bærere af BRCA1 mutationer får ofte hormonreceptor negative tumorer, som formentlig ikke forebygges af Tamoxifen.

MORE undersøgelsen (Multiple Outcome Raloxifen Evaluation) havde brystkræft som et sekundært endpoint. Undersøgelsen omfattede postmenopausale kvinder med osteoporose og i placebogruppen var raten af brystkræft 3,6 per 1.000 kvindeår mod 0,9 per 1.000 kvindeår i Raloxifen gruppen. Totalt er sammenligningen dog baseret på 40 tilfælde af brystkræft, og den forbyggende effekt overfor brystkræft var ikke undersøgelsens hovedformål (46). MORE undersøgelsens resultater tillader derfor ikke en anbefaling af Raloxifen, trods en høj statistisk styrke (og dermed grad 1c evidens).

## 15.2.2 Æggestokkræft

### 15.2.2.1 Resume

#### *Formål*

At sikre alle kvinder med arvelig disposition til æggestokkræft et optimalt tilbud om forebyggelse og tidlig diagnose.

#### *Metode*

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

#### *Anbefalinger*

- Kvinder med dominant arvelig disposition til ovariecancer bør informeres om fordele og ulemper ved årlig screening med CA125 og vaginal ultralydsskanning (VUS). Kvinder der ønsker screening bør tilbydes dette fra 30 års alderen eller fra 5 år før det første tilfælde af ovariecancer i familien.
- Gynækologisk undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Kvinder der er bærere af en risikogivende BRCA1 eller BRCA2 mutation bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorektomi og om fordele og ulemper ved hormonal substitution.
- Det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Det er uafklaret om fertilitetsfremmende hormonbehandling påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Der er uafklaret om hormonal substitution eller behandling med østrogen receptor modulatorer påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for sygdommen, men hvis risikoen modificeres er effekten lille.

### 15.2.2.2 Screening for æggestokkræft

- **Kvinder med dominant arvelig disposition til ovariecancer bør informeres om fordele og ulemper ved screening med CA125 og vaginal ultralydsskanning (VUS). Kvinder der ønsker screening bør tilbydes dette fra 30 års alderen eller fra 5 år før det første tilfælde af ovariecancer i familien.**



- **Gynækologisk undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.**

Ovariecancer giver ofte kun få symptomer hvorfor sygdommen ofte er fremskreden og har en dårlig prognose på diagnosetidspunktet. Helbredelsesmulighederne er gode i meget tidlige sygdomsstadier, og interessen for screening har derfor været stigende specielt hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen. Hovedproblemet med screening for æggestokkræft er, at der mangler en veldokumenteret valid screenings-test. De bedst undersøgte strategier er baseret på en kombination af tumormarkører i serum og ultralydsskanning. Validiteten af to tests tillader ikke, at de anvendes alene, men anvendt i en multimodal strategi har de en potentiel mulighed for at udgøre en valid screeningsmetode. Det er ikke belyst om screening for æggestokkræft fører til større angst for sygdommen, eller til fravalg af evt. profylakse.

Der er ikke gennemført randomiserede undersøgelser, der kan belyse værdien af screening for æggestokkræft hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen. I en serie på 180 kvinder med familiær disposition til æggestokkræft, har man på det Norske Radiumhospital anvendt VUS og CA125 ved screening. I første screeningsrunde blev der påvist 4 borderline tumorer og 5 maligne epitheliale tumorer (1 stadie I og 4 stadie III). CA125 var forhøjet hos en patient med en borderline tumor og hos 3 af de 4 patienter med stadie III tumorer (47). Samme resultat er fundet i andre små og ukontrollerede undersøgelser af screening i risikogrupper (48), medens der i andre ikke er påvist ovariecancer (49,50).

Den relativt lave hyppighed af æggestokkræft i baggrundsbefolkningen begrænser formentlig udbyttet ved screening yderligere. En systematisk gennemgang af alle prospektive screeningsundersøgelser konkluderede i 1998, at screening kan føre til tidlig diagnose af æggestokkræft (51). Screening med CA125 og VUS førte til at henholdsvis 50% (95% C.I. 22-77) og 75% (95% C.I. 35-97) blev diagnosticeret i stadie I. Ved årlig screening er sensitiviteten af CA125 cirka 80%, medens VUS har en sensitivitet tæt på 100%. Raten af falsk positive er 0,1 – 0,6% for CA125 og 1,2 – 2,5% for VUS. Mellem 3 og 12% af kvinderne vil blive genindkaldt til yderligere undersøgelser og 0,5 - 1% af kvinderne vil få komplikationer i forbindelse med kirurgi. De tilgængelige undersøgelser gav ikke holdepunkter for en forlænget ovariecancer specifik overlevelse ved screening med CA125 og/eller VUS enten alene eller i kombination. To randomiserede undersøgelser, der er publiceret efter 1998, har inkluderet henholdsvis 21.935 og 14.469 kvinder, men har alligevel ikke den nødvendige styrke. Jacobs et al. randomiserede 21.935 postmenopausale kvinder til kontrol versus screening årligt med CA125 i tre år. Kvinder med CA125 koncentrationer over 30 U/ml fik efterfølgende foretaget VUS. Screening førte til en signifikant længere levetid hos de kvinder, der fik påvist æggestokkræft, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. æggestokkræft. Der blev udført 5 operationer for hver cancer, der blev påvist (52). Van Nagell et al. randomiserede 14.469 kvinder til årlig VUS versus kontrol. Ved positive fund blev VUS gentaget efter 4 – 6 uger, og ved vedvarende fund blev der suppleret med CA125 og farve-doppler VUS. Der blev udført 10 operationer for hver af de 17 cancers, der blev påvist i VUS gruppen (53). Screening førte også i denne undersøgelse til en signifikant længere levetid hos de kvinder, der fik påvist æggestokkræft, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. æggestokkræft (53). UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS) er efterfølgende initieret i januar 2001, og forventes at rekruttere 200.000 postmenopausale kvinder. En randomiseret undersøgelse organiseret af NCI i USA forventes at rekruttere 74.000 kvinder, der randomiseres til screening for ovarie- lunge- og kolorektalcancer versus kontrol. Ved screening for ovariecancer anvendes CA125 og VUS.

Serum CA125 er den bedst beskrevne og mest anvendte tumormarkør ved screening for æggestokkræft. En bedre specificitet kan muligvis opnås via nyere assays (54), og algoritmer der tager hensyn til personens alder, ændringen i CA125 og den absolutte værdi (55). Specielt kan nyere tumormarkører vise sig velegnede hos præmenopausale kvinder med høje CA125 værdier (56). Benigne lidelser kan medføre forhøjet CA125, og CA125 er kun forhøjet hos 50 – 60% af patienterne med tidlig ovariecancer (54).

På trods af den åbenlyse mangel på data er ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) (21) og NIH (57) samt i Europa (Biomed2) (22) enige om, at kvinder med dominant arvelig disposition til ovariecancer bør tilbydes årlig screening for ovariecancer med VUS og CA125 (niveau 5 evidens).

Screening for cancer ovarie fører med kombinationen af vaginal ultralydskanning og CA125 til en tidligere diagnose af ovariecancer, men det er usikkert om dette også fører til en levetidsgevinst. Værdien af screening er teoretisk størst hos kvinder med høj risiko for ovariecancer, og kvinder med dominant arvelig disposition til ovariecancer bør informeres om fordele og ulemper ved screening med CA125 og VUS.

### 15.2.2.3 Profylaktisk kirurgi

- **Kvinder der er bærere af en risikogivende BRCA1 eller BRCA2 mutationer bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorektomi med hormonal substitution.**

Der er ikke gennemført randomiserede undersøgelser der belyser om salpingo-oophorektomi reducerer risikoen for æggestokkræft eller cancer tubae uterinae hos kvinder med risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 eller hos kvinder der er arveligt disponeret til de to kræftsygdomme. Efter en median opfølgning på 24 måneder blev der i en prospektiv undersøgelse påvist et tilfælde af peritoneal cancer hos 98 kvindelige bærere af risikogivende BRCA mutationer, mod fire tilfælde af æggestokkræft hos 72 der valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125. Forskellen er ikke statistisk signifikant, men den totale reduktion i c. mammae og relevant gynækologisk cancer var signifikant (32). Tid til debut af de relevante kræftsygdommen var i en multivariatanalyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0.74). Flere små patientserier antyder at profylaktisk ovariektomi medfører en nedsættelse af risikoen for æggestokkræft. Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor der er påvist en 90 – 95% reduktion i risikoen for relevant gynækologisk cancer ved (salpingo) - oophorektomi hos bærere af risikogivende mutationer (58) (niveau 4 evidens). I overensstemmelse med dette er der påvist små og kliniske ikke erkendelige æggestokkræft hos 9 – 18% ved profylaktisk ovariektomi hos bærere af risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 (59, 60). Der er dog en forhøjet risiko for cancer i peritoneum, selv efter ovariektomi (61, 62) ligesom risikoen for cancer kan være forhøjet i tubae uterinae, hvis de efterlades in situ (63,64).

Det optimale alderstidspunkt for et evt. profylaktisk indgreb ikke er velbelyst. Indtil 40 års alderen er risikoen for æggestokkræft lav, selv hos høj-risiko kvinder, og udskydelse indtil den naturlige menopause medfører, at mange af de negative konsekvenser kan undgås. Hvis kvinden med indgrebet samtidigt ønsker størst mulig reduktion af risikoen for c. mammae (se afsnittet om brystkræft) skal ovariektomien formentlig gennemføres omkring 35 års alderen (33). Internationalt er der ikke konsensus vedrø-

rende omfanget af det kirurgiske indgreb. Salpingo-oophorektomi er ikke væsentlig mere belastende en oophorectomi, og bør foretrækkes af hensyn til risikoen for c. tubae uterinae. Som hovedregel bør salpingo-oophorektomi udføres laproskopisk. Endelig er det en gynækologisk specialopgave at vurdere om total hysterio-salpingo-oophorektomi bør anbefales pga. anden samtidig gynækologisk lidelse.

I et case-kontrol studie er hos bærere af risikogivende BRCA1 mutationer fundet en reduktion i risikoen for æggestokkræft efter sterilisation (OR 0,39;  $p = 0,002$ ), men en tilsvarende effekt kunne ikke påvises hos bærere af risikogivende mutationer i BRCA2 (65).

#### 15.2.2.4 Hormonal behandling

- **Det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for sygdommen.**
- **Det er uafklaret om fertilitetsfremmende hormonbehandling påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for sygdommen.**

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der belyser om brugen af p-piller modificerer risikoen for æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer eller hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen i øvrigt. I en case-kontrol undersøgelse er brug af p-piller relateret til udviklingen af æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer (66). Undersøgelsen konkluderer, at brug af p-piller muligvis reducerer risikoen for æggestokkræft (OR 0,5; 95% CI; 0,3 – 0,8). Risiko reduktionen var relateret til varigheden af p-pille brug (60% efter 6 års anvendelse). Resultatet er dog ikke genfundet i en anden case-kontrol undersøgelse, hvor brug af p-piller ikke reducerer risikoen for æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer (67). En risikoreduktion for æggestokkræft blev derimod genfundet hos brugere af p-piller, der ikke fik påvist risikogivende BRCA mutationer. I retrospektive befolkningsundersøgelser er der også vist en reduktion i risikoen for æggestokkræft efter brug af p-piller. COCG meta-analysen publiceret i 1992 viser en reduktion i risikoen på 34% hos kvinder, der har brugt p-piller og på 70% ved brug i mere end 6 år (68, 69).

Der findes i litteraturen ingen data, der kan bruges som baggrund ved rådgivning om fertilitetsfremmende hormonbehandling til bærere af risikogivende BRCA mutationer. I en meta-analyse af otte case-kontrol studier konkluderes det, at de biologiske årsager til infertilitet formentlig også kan indebære en øget risiko for æggestokkræft, medens fertilitetsfremmende hormonbehandling formentlig ikke indebærer en risiko (70). Bærere af risikogivende BRCA mutationer kan derfor tilbydes fertilitetsfremmende hormonbehandling efter forudgående information og samtykke.

- **Der er uafklaret om hormonal substitution eller behandling med østrogen receptor modulatorer påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj eller moderat øget risiko for sygdommen, men hvis risikoen modificeres er effekten lille.**

Hormonal substitution af postmenopausale kvinder er uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper. Der er ikke publiceret undersøgelser, der belyser betydningen af hormonal substitution for udviklingen af æggestokkræft hos kvinder, der er bærere af risikogivende BRCA mutationer. I en meta-analyse publiceret i 2000 baseret på 15 case-kontrol og 2 kohorte undersøgelser er

der ingen association mellem hormonal substitution og risikoen for æggestokkræft (71). Der var dog en betydelig heterogenitet i meta-analysen og resultatet skal derfor tages med forbehold. En tidligere meta-analyse publiceret i 1998, konkluderede derimod, at hormonal substitution forøger risikoen for ovariecancer (OR 1.15; 95% CI: 1,05 – 1,27) især ved brug i mere end 10 år (OR 1,27; 95% CI: 1,0 – 1,61) (72). Den største publicerede kohorteundersøgelse inkluderede 211.581 postmenopausale kvinder, og af disse døde 944 af ovariecancer under en samlet observationstid på 14 år. Brug af østrogen substitution i 10 år eller længere var forbundet med en øget risiko for ovariecancer (73). Det er således usikkert om familiær forekomst af æggestokkræft øger risikoen for æggestokkræft ved brug af hormonal substitution. Et svensk case-kontrol studie viser, at risikoen for ovariecancer øges ved substitution med kontinuerlig østrogen og ved sekventiel gestagen. Derimod synes kontinuerlig gestagen ikke at øge risikoen for ovariecancer (74).

I en meta-analyse baseret på 55 randomiserede undersøgelser og 37.000 patienter behandlet med adjuverende Tamoxifen for primær brystkræft er der fraset endometriecancer ikke påvist en øget risiko for død af sekundære cancere (40). Der foreligger ikke undersøgelser, der belyser risikoen for ovariecancer ved behandling med Raloxifen eller andre SERM's.

Risikoen for ovariecancer påvirkes formentlig ikke af op til 10 års hormonal substitution eller behandling med SERM's i op til 5 år. Risikoen for brystkræft bør dog også indgå i informationen af patienter med arvelig ovariecancer, jævnfør afsnittet om intervention ved arvelig disposition til brystkræft.

#### Referencer:

1. Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, Ray R, Qin Q, Presley R, Porter P: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 89:355-365; 1997
2. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, Mikhailov EA: Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study. *Eur J Cancer* 29A:2039-2046; 1993
3. Ellman R, Moss SM, Coleman D, Chamberlain J: Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer: ten year findings. *Br J Cancer* 68:208-212; 1993
4. Shapiro S: Report on the International Workshop on Information Systems in Breast Cancer Detection. *Cancer* 64:2645-2650; 1989
5. Miller AB, Baines CJ, Turnbull C: The role of the nurse-examiner in the National Breast Screening Study. *Can J Public Health* 82:162-167; 1991
6. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL: Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 273:149-154; 1995
7. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, Linver M, Pressman P, McGinnis L, Smith RA: American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 47:150-153; 1997
8. Gotzsche PC, Olsen O: Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129-134; 2000
9. Duffy SW: Interpretation of the breast screening trials: a commentary on the recent paper by Gotzsche and Olsen. *The Breast* 1-4; 2001
10. Tabar L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA: Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 91:1724-1731; 2001
11. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafstrom LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Save-Soderbergh J: The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 80:2091-2099; 1997
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 89:1015-1026; 1997

13. Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR: Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 282:2156-2163; 1999
14. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, Ernster V, Urban N, Cutter G, Rosenberg R, Ballard-Barbash R: Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* 133:855-863; 2000
15. Lucassen A, Watson E, Eccles D: Evidence based case report: Advice about mammography for a young woman with a family history of breast cancer. *BMJ* 322:1040-1042; 2001
16. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, van Geel AA, Menke M, Verhoog LC, van den OA, Obdeijn IM, Klijn JG: Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 19:924-930; 2001
17. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, Kreuter W, Elmore JG, Gelfand AE, Fletcher SW: Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst* 92:1657-1666; 2000
18. Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE: Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 82:220-226; 2000
19. Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ: Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 5:81-87; 1998
20. Law J: Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol* 70:62-69; 1997
21. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 277:997-1000; 1997
22. Moller P, Evans G, Haites N, Vasen H, Reis MM, Anderson E, Apold J, Hodgson S, Eccles D, Olsson H, Stoppa-Lyonnet D, Chang-Claude J, Morrison PJ, Bevilacqua G, Heimdal K, Maehle L, Laloo F, Gregory H, Preece P, Borg A, Nevin NC, Caligo M, Steel CM: Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: consensus statement from the Biomed 2 Demonstration Programme on Inherited Breast Cancer. *Dis Markers* 15:207-211; 1999
23. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH: Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 215:267-279; 2000
24. Klijn JG, Janin N, Cortes-Funes H, Colomer R: Should prophylactic surgery be used in women with a high risk of breast cancer? *Eur J Cancer* 33:2149-2159; 1997
25. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer [see comments]. *N Engl J Med* 340:77-84; 1999
26. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1/2 mutation. *Proc AACR* 42: 2001
27. Pennesi VR, Capozzi A: Subcutaneous mastectomy, an interim report on 1244 patients. *Ann Plast Surg* 1984:340-340; 1984
28. Boice JD, Jr., Friis S, McLaughlin JK, Mellekjaer L, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr., Olsen JH: Cancer following breast reduction surgery in Denmark. *Cancer Causes Control* 8:253-258; 1997
29. Brown MH, Weinberg M, Chong N, Levine R, Holowaty E: A cohort study of breast cancer risk in breast reduction patients. *Plast Reconstr Surg* 103:1674-1681; 1999
30. Brinton LA, Persson I, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr.: Breast cancer risk in relation to amount of tissue removed during breast reduction operations in Sweden. *Cancer* 91:478-483; 2001
31. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH: Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 47:134-149; 1997
32. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346:1609-1615; 2002
33. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL: Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1475-1479; 1999
34. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA: Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 33-35; 1995
35. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA: Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 70:150-154; 1997

36. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 347:1713-1727; 1996
37. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L: Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 57:3678-3681; 1997
38. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS, Sellers TA: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 284:1791-1798; 2000
39. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350:1047-1059; 1997
40. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451-1467; 1998
41. Cuzick J, Baum M: Tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet* 2:282; 1985
42. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388; 1998
43. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352:98-101; 1998
44. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P: Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 352:93-97; 1998
45. Cuzick J, Howell A: A brief review of the breast cancer prevention trials. *Eur J Cancer* 36 Suppl 4:S51-S53; 2000
46. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 281:2189-2197; 1999
47. Dorum A, Kristensen GB, Abeler VM, Trope CG, Moller P: Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 32A:1645-1651; 1996
48. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJ, Collins WP: Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 306:1025-1029; 1993
49. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G, Smrt C, Chen MD, Lopez E, Walla CA, Garber C, Cane P, Sarti DA, .: A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results. *Am J Obstet Gynecol* 169:494-501; 1993
50. Muto MG, Cramer DW, Brown DL, Welch WR, Harlow BL, Xu H, Brucks JP, Tsao SW, Berkowitz RS: Screening for ovarian cancer: the preliminary experience of a familial ovarian cancer center. *Gynecol Oncol* 51:12-20; 1993
51. Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA: Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2:i-84; 1998
52. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH: Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 353:1207-1210; 1999
53. Van NJ, Jr., Depriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ: The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 77:350-356; 2000
54. Verheijen RH, Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P: CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 9:117-124; 1999
55. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjøvall K, Einhorn N, Chang Y, Bast RC, Jr., Knapp RC: Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer* 76:2004-2010; 1995
56. Crump C, McIntosh MW, Urban N, Anderson G, Karlan BY: Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1107-1111; 2000
57. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273:491-497; 1995
58. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346:1616-1622; 2002

59. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, Berkowitz RS, Muto MG: Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 18:2728-2732; 2000
60. Casey MJ, Bewtra C, Hoehne LL, Tatpati AD, Lynch HT, Watson P: Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecol Oncol* 78:278-287; 2000
61. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF, Jr.: Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 2:795-797; 1982
62. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA: Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 71:582-588; 1993
63. Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH, Jacobs IJ, Menko FH, Kenemans P: Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol* 76:45-50; 2000
64. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J, Narod SA: A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 80:341-345; 2001
65. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen SL: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 357:1467-1470; 2001
66. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA: Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 339:424-428; 1998
67. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, Ben Baruch G, Fishman A, Menczer J, Ebbers SM, Tucker MA, Wacholder S, Struwing JP, Friedman E, Piura B: Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345:235-240; 2001
68. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Halpern J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1175-1183; 1992
69. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1184-1203; 1992
70. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH: Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 155:217-224; 2002
71. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC: A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 53:367-375; 2000
72. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D: Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92:472-479; 1998
73. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 285:1460-1465; 2001
74. Riman T, Dickman PW, Correia N, Norlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR: Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 94:497-504; 2002

## 15.3 Intervention hos patienter med bryst – og æggestokkræft

### 15.3.1 Patienter med brystkræft

#### 15.3.1.1 Resume

##### *Formål*

At sikre alle kvinder med arvelig bryst – og æggestokkræft et optimalt tilbud om behandling, efterkontrol og forebyggelse af sekundære cancere.

##### *Metode*

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

### Anbefalinger

- **Brystbevarende kirurgi anbefales til patienter fra familier med moderat øget risiko for brystkræft (livstidsrisiko på 15 % – 30%), og til alle patienter med arvelig disposition der er fyldt 60 år under forudsætning af patienten i øvrigt er egnet til indgrebet.**
- Patienter under 60 år der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft bør informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.
- DBCG's retningslinier for postoperativ strålebehandling modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.
- Patienter der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft bør informeres om risikoen for æggestokkræft og om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.
- DBCG's retningslinier for adjuverende kemoterapi modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.
- Behandling med Tamoxifen i 5 år anbefales til alle patienter med ensidig arvelig brystkræft og østrogen receptor positiv tumor. Raloxifen og andre østrogen receptor modulatorer kan ikke anbefales udenfor randomiserede undersøgelser.
- Patienter med arvelig brystkræft bør informeres om risikoen for sekundær bryst- og æggestokkræft ligesom overvejelser omkring sekundær profylakse bør indgå i planlægningen af den primære behandling.
- Patienter med arvelig brystkræft anbefales at følge DBCG's generelle program for efterkontrol. Samtidigt anbefales patienter med unilateral brystkræft fortsat at følge DBCG's program for tidlig diagnostik af arvelig bryst- og æggestokkræft medmindre patienten vælger profylaktisk kirurgi.
- Patienter under 60 år, der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om muligheden for profylaktisk modsidig mastektomi.
- Patienter med arvelig brystkræft bør informeres om fordele og ulemper ved hormonal substitution, specielt i forbindelse med oophorektomi og Tamoxifen.

#### 15.3.1.2 Kirurgi

- **Brystbevarende mammakirurgi anbefales til patienter fra familier med moderat øget risiko for brystkræft (livstidsrisiko på 15 % – 30%), og til alle patienter med arvelig disposition der er fyldt 60 år under forudsætning af patienten i øvrigt er egnet til indgrebet.**
- **Patienter under 60 år der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft bør informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.**

En meta-analyse publiceret i 1997 viser, at brystbevarende kirurgi ikke forringer overlevelsen hos patienter, der er egnede til dette indgreb (1). DBCG's kirurgiske retningslinier indeholder en nærmere gennemgang, samt kriterier for udvælgelse til brystbevarende kirurgi. Der er dog rejst tvivl, om resultaterne fra de randomiserede undersøgelser tvangfrit kan generaliseres til patienter med arvelig brystkræft. Der er ikke gennemført undersøgelser, hvor randomiseringen er stratificeret for BRCA1/2 mutationsstatus eller familiær disposition. BRCA1/2 status og familiær disposition er heller ikke fastlagt retrospektivt i større og uselektede subgrupper fra de randomiserede undersøgelser. Indirekte retrospektive sammenligninger antyder, at overlevelsen ikke forringes hos patienter med arvelig brystkræft, men det er nødvendigt at vurdere resultaterne kritisk i betragtning af den mulige risiko for bias og den ringe materialestørrelse. En nærmere vurdering af en række andre hændelser kan dog støtte udarbejdelsen af



kliniske retningslinier i fraværet af definitive overlevelseshdata. Primært omfatter disse 1) indirekte sammenligninger af overlevelsen, 2) risikoen for lokalt recidiv i brystet, 3) risikoen for en sekundær cancer i den tilbageværende del af brystet, 4) risikoen for sekundær cancer i det andet bryst, 5) risikoen for komplikationer efter strålebehandling. Der er dog et betydeligt overlap imellem de fem punkter, ligesom mængden og kvaliteten af data er meget varierende.

Prognosen er analyseret i adskillige små opgørelse, der alle har inkluderet mindre end 100 bærere af BRCA1/2 mutationer, og med varierende kontrolgrupper (2). Studierne er ikke konklusive hverken hver for sig eller samlet, og bedre designede kohortestudier afventes.

Et lokalt recidiv kan ikke entydigt adskilles fra en ny primær tumor i brystet, uanset om evalueringen baseres på kronologiske, histopatologiske eller molekylærbiologiske data (3, 4, 5). En samlet opgørelse af DBCG-82TM og EORTC-10801 tyder på, at en tumor i brystet der diagnosticeres mere end 5 år efter den primære tumor med en rimelig sikkerhed kan klassificeres som en ny primær tumor (6). Ingen af patienterne i de to undersøgelser havde et lokalt recidiv mere end 5 år efter primær mastektomi, og hos patienter primært randomiseret til lumpektomi var langt hovedparten af de tumorer, der blev påvist efter mere end 5 år, lokaliseret i klar afstand fra primære tumor (7). EBCTCG meta-analysen publiceret i 2000 har ligeledes vist, at raten af isolerede ipsilaterale tumorer tilnærmes raten af kontralaterale tumorer 5 til 8 år efter den primære operation (8). Ung alder på diagnosetidspunktet er et særkendetegn for arvelig brystkræft, og netop ung alder er også en veletableret risikofaktor for lokalt recidiv efter brystbevarende kirurgi (1). Hos kvinder, der var under 36 år på diagnosetidspunktet, var risikoen for recidiv eller ny tumor ni gange forøget (95% CI; 3,7 – 22,8) efter lumpektomi i den fælles DBCG-EORTC opgørelse, og samtidig var risikoen for fjernrecidiv fordoblet (7). Der er ikke etableret en sammenhæng imellem lokalt recidiv og familiær disposition (9, 10, 11). Undersøgelserne er dog alle retrospektive, kontrolgrupperne er konstruerede og er kun dimensioneret til at påvise endog meget store forskelle. En række af publikationer fra Yale-New Haven har fokuseret på sammenhænge imellem arvelig disposition og risikoen for lokalt recidiv efter brystbevarende mammakirurgi. New Haven undersøgelserne inkluderer 984 – 1.152 patienter med 112 - 136 lokale recidiver fra samme database. Baseret på uverificerede slægtsoplysninger fra 52 patienter med lokalt recidiv, der var i live på opgørelsestidspunktet, konkluderer forfatterne, at der ikke er nogen association mellem familiær disposition og lokalt recidiv (11). Undersøgelsen inkluderer dog kun 11 patienter, hvor slægtsoplysningerne er forenelig med dominant arvegang af brystkræft i familien. I en senere opgørelse klassificeres 136 lokale recidiver som enten en ny primær tumor (70 patienter), et lokalt recidiv (60 patienter) eller ukendt (6 patienter) på baggrund af histologisk subtype, lokaliseringen og flow cytometri. Mutationseftersporing viser at 17 ud af de 136 patienter med lokalt recidiv er bærere af BRCA1/2 mutationer, og de 17 mutationsbærere klassificeres alle som havende en ny primær tumor (12, 13). I en serie fra Rotterdam var 5 års raten for lokalrecidiv den samme hos 18 bærere af BRCA1 mutationer (14%), ved sammenligning med 90 matchede kontroller (14).

Efter en brystbevarende operation er det vanskeligt, at adskille en sekundær tumor fra et recidiv, jævnfør det forrige afsnit. En tumor, der diagnosticeres mere end 5 år efter den primære operation, er med stor sandsynlighed en ny primær tumor, men ses kun sjældent i baggrundspopulationen af patienter med brystkræft. I den fælles DBCG-EORTC opgørelse havde kun 36 ud af 1.772 patienter et lokalt recidiv efter mere end 5 år. Efter lumpektomi havde 2,5% en ny tumor i brystet mere end 5 år efter den pri-

mær operation versus 1,6% efter mastektomi, og forskellen var ikke signifikant. Det er ikke belyst, om bærere af en BRCA1 eller BRCA2 mutation har en højere risiko for nye primære tumorer efter lumpektomi.

Det er usikkert, om resultaterne af brystbevarende kirurgi hos patienter med arvelig brystkræft er den samme som i baggrunds patientpopulationen. Hos patienter over 60 år med arvelig brystkræft og hos patienter over 40 år med moderat øget risiko (15 – 30%) er risikoen for sekundær brystkræft formentlig ikke væsentlig øget. Hos patienter under 60 år, som er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller som tilhører en familie med dominant arvegang af brystkræft eller bryst- og æggestokkræft, kan det ikke udelukkes, at et brystbevarende indgreb øger patientens risiko for en ny primær tumor i brystet (niveau 5 evidens). Patienter, der tilhører sidstnævnte gruppe, bør derfor informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.

### 15.3.1.3 Adjuverende behandling

- **DBCG's retningslinier for postoperativ strålebehandling modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.**

BRCA1/2 er formentlig involveret reparation af DNA skader, hvilket har ført til teorier om, at toksiciteten af strålebehandling kunne være forøget hos bærere af mutation i BRCA1 eller BRCA2. I en retrospektiv undersøgelse var der ingen forskel på tidlige eller sene bivirkninger ved strålebehandling i tilknytning til brystbevarende operation hos 71 bærere af en BRCA1/2 mutation og 213 kvinder med brystkræft uden kendte mutationer (15). I en efterundersøgelse af 21 bærere af BRCA1/2 mutationer fra 12 familier var den akutte toksicitet af postoperativ strålebehandling ikke øget (16). Ved mutationseftersporing i BRCA1/2 hos 22 patienter med svær toksicitet efter postoperativ strålebehandling blev der ikke identificeret bærere af risikogivende mutationer (17). Forekomsten af sene bivirkninger er ikke belyst. De tre undersøgelser er små, og de to er uden en relevant kontrolgruppe. Undersøgelserne udelukker derfor ikke, at toksiciteten af strålebehandling kan være forøget hos mutationsbærere.

- **Patienter der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft bør informeres om risikoen for æggestokkræft og om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.**

Ovariektomi har hos præmenopausale kvinder med primær brystkræft og østrogen-receptor positive tumorer en effekt, der er sammenlignelig med visse former for kombinationskemoterapi (CMF, 1c evidens), og kan anbefales til kvinder, der ikke ønsker kemoterapi (18, 19) (1a evidens). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ovariektomi er sammenlignelig med effekten af anthracyklinbaseret kemoterapi (CEF), eller om ovariektomi givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen. [DBCG's retningslinier for endokrin behandling](#) indeholder en nøje gennemgang af emnet.

En omfattende epidemiologisk undersøgelse fra det danske cancerregister viser, at patienter med debut af brystkræft før 40 års alderen har en høj risiko for sekundær æggestokkræft, SIR 6,0 (95% CI 3,7 – 9,2) (20). Den høje risiko skyldes formentlig, at andelen af arvelige brystkræfttilfælde er høj i denne aldersgruppe. Især bærere af en risikogivende mutation i BRCA1 og til dels også bærere af en mutation i BRCA2 har en høj risiko for senere æggestokkræft. Kirurgisk salpingo-oophorektomi reducerer formentlig risikoen for æggestokkræft, medens det er uafklaret om aktinisk- og kemisk kastration reducere risikoen tilsvarende.

- **DBCG's retningslinier for adjuverende kemoterapi modificeres ikke, som følge af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2 og ATM generne.**

BRCA1 og BRCA2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder da også, at en mutation i BRCA1 eller BRCA2 har betydning for flere cytotoksiske stoffers evne til at inducere apoptose (21, 22). Resultaterne er dog ikke konklusive, og må anses for præliminære, indtil der fremkommer kontrollerede kliniske undersøgelser over emnet.

- **Behandling med Tamoxifen i 5 år anbefales til alle patienter med ensidig arvelig brystkræft og østrogen receptor positiv tumor. Raloxifen og andre østrogen receptor modulatorer kan ikke anbefales udenfor randomiserede undersøgelser.**

EBCTCG analysen publiceret i 1998 dokumenterer, at Tamoxifen reducerer recidivraten og dødeligheden hos alle kvinder med primær brystkræft, når tumoren er østrogen receptor positiv eller har ukendt receptorstatus (23). Fem års behandling med Tamoxifen reducerer samtidigt risikoen for modsidig brystkræft med 47% (SD 9;  $2p < 0.00001$ ). DBCG's retningslinier for medicinsk behandling indeholder en nøje gennemgang af emnet. Et case-kontrol studie viser, at den beskyttende effekt af Tamoxifen formentlig også er tilstede hos patienter med arvelig brystkræft (24). Hos patienter, der modtog behandling med Tamoxifen, var risikoen for modsidig brystkræft reduceret med 50%, og den beskyttende effekt var også tilstede hos patienter, der fik foretaget ovariektomi og/eller fik kemoterapi (24). Effekten af Raloxifen og andre selektive østrogen receptor modulatorer er ikke belyst hos patienter med primær brystkræft.

Patienter med arvelig brystkræft og hormonreceptor positive tumorer anbefales 5 års behandling med Tamoxifen. Behandling med andre SERM's kan ikke anbefales.

#### 15.3.1.4 Sekundære maligne lidelser

- **Patienter med arvelig brystkræft bør informeres om risikoen for sekundær bryst- og æggestokkræft ligesom overvejelser omkring sekundær profylakse bør indgå i planlægningen af den primære behandling.**

Forekomsten af sekundære maligne lidelser kan skyldes arv af sygdomsdisponerende mutationer, fælles miljøfaktorer, behandlingen eller tilfældige sammenfald. Epidemiologiske undersøgelser fra Danmark (25, 26, 20), England (27), Finland (28), Slovenien (29) og USA (30) har alle vist en højere øget forekomst af maligne sygdomme specielt hos yngre patienter med brystkræft. I den første opgørelse fra Cancerregisteret (25) medtog man ikke oplysninger om sekundær brystkræft og opdelte ikke patienterne i aldersgrupper. En senere opgørelse fra Cancerregister (20) har vist en kumulativ risiko for sekundære maligne sygdomme på 31% efter 25 år, hos patienter, der fik diagnosticeret brystkræft før 40 års alderen. En moderat øget risiko blev endvidere påvist for lunge- og leverkræft. Ioniserende stråling er karcinogen og medfører i både terapeutiske og diagnostiske doser en risiko for kræftsygdomme. Selv efter terapeutiske doser har risikoen dog ikke kvantitativ betydning i epidemiologiske undersøgelser. Det må fortsat anses for uafklaret om strålebehandling øger risikoen for kontralateral brystkræft (31, 32, 33). Tamoxifen øger risikoen for sekundær livmoderkræft (23), men selv om risikorationen er 2,58 er den absolutte risiko stadig lille som følge af den lave hyppighed i baggrundsbefolkningen. Risikoen for bryst- og æggestokkræft er samtidigt forøget hos mødre og søstre til patienter, der fik påvist brystkræft før 40 års alderen (20, 34).

Risikoen for sekundær bryst- og æggestokkræft er forøget hos patienter med arvelig brystkræft/familiær disposition (1b evidens). Derimod er det usikkert, om risikoen for andre sekundære tumorer er øget hos patienter med arvelig brystkræft.

- **Patienter med unilateral arvelig brystkræft anbefales at fortsætte i DBCG's program for tidlig opsporing af brystkræft medmindre patienten vælger profylaktisk kirurgi.**
- **Patienter under 60 år der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft bør informeres om muligheden for profylaktisk modsidig mastektomi.**

Risikoen for modsidig eller kontralateral brystkræft synes øget hos patienter med arvelig disposition. I lighed med samsidige tumorer, kan en modsidig tumor enten repræsentere et recidiv eller en sekundær tumor. I en retrospektiv undersøgelse af BRCA1/2 bærere fra Rotterdam var den aktuariske risiko for modsidig brystkræft 27% hos 74 patienter, der var 40 år eller yngre, 52% hos 50 patienter i alderen 41 – 50 år, 15% hos 29 patienter i alderen 51 – 60 år og 0% hos 11 patienter, der var ældre end 60 år (35). Den aktuariske risiko for modsidig brystkræft var i en multicenter retrospektiv undersøgelse 20% efter 5 år hos 71 BRCA1/2 bærere, sammenlignet med 2% i en matched kontrolgruppe (36). I en ligeledes retrospektiv undersøgelse af 305 Askenazi jødiske kvinder var hyppigheden af modsidig brystkræft ligeledes forøget (RR = 3,5; 95% CI: 1,8 – 8,7) (37). De tre retrospektive undersøgelser antyder, at risikoen for modsidig brystkræft er høj hos BRCA1/2 bærere. Livstidsrisikoen for modsidig brystkræft er ikke fastlagt i undersøgelser af veldefinerede populationer, men angives ofte som værende 50% hos BRCA2 bærere (BCLC 1999) og 65% hos BRCA1 bærere (38). Epidemiologiske undersøgelser har antydet, at bærere af ATM mutationer har en øget risiko for at udvikle modsidig brystkræft efter strålebehandling. Ingen af 57 patienter der udviklede modsidig brystkræft efter strålebehandling var dog bærere af trunkerende ATM mutationer (39). De publicerede arbejder giver ikke mulighed for at vurdere en eventuel interaktion mellem den genetiske disposition og behandlingen. Tamoxifen øger risikoen for sekundær livmoderkræft, men reducerer samtidigt risikoen for sekundær brystkræft. Hos præmenopausale kvinder reducerer ovariectomi risikoen for sekundær brystkræft, uanset om metoden er kirurgisk, aktinisk eller kemisk (kemoterapi).

Værdien af profylaktisk modsidig mastektomi er kun vurderet i en retrospektiv undersøgelse fra Mayo klinikken. Hos 829 patienter, der var behandlet med dobbeltsidig mastektomi for unilateral brystkræft, observerede forfatterne 5 modsidige cancere mod forventet 55,8 svarende til en risikoreduktion på 91% hos præmenopausale patienter og 87,4% hos postmenopausale patienter (40). Resultaterne svarer til resultaterne opnået med profylaktisk bilateral mastektomi.

De foreliggende men sparsomme data tyder på, at risikoen for modsidig brystkræft er forøget hos specielt yngre patienter med arvelig brystkræft. Indirekte og meget usikre sammenligninger baseret på retrospektive data antyder endvidere, at risikoen kan reduceres ved profylaktisk kirurgi. Patienter med arvelig brystkræft og høj risiko for modsidig brystkræft (< 60 år) bør informeres om muligheden for profylaktisk modsidig mastektomi, men der er ikke evidens for at anbefale dette. Patienter med bevarede mammae anbefales at fortsætte med mammografiscreening.

### 15.3.1.5 Kontraception og HRT

- **Det er usikkert om hormonal kontraception påvirker prognosen hos patienter med operabel primær c. mammae ligesom det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for æggestokkræft.**

Der er hos patienter med brystkræft ikke gennemført randomiserede undersøgelser med hormonal kontraception. Retrospektive undersøgelser har ikke demonstreret en negativ effekt ved brug af hormonal kontraception på diagnosetidspunktet (41), men der er end ikke retrospektive data der kan belyse betydningen af hormonal kontraception efter den primære kirurgi.

- **Patienter med arvelig brystkræft informeres om fordele og ulemper ved hormonal substitution, specielt i forbindelse med oophorektomi og Tamoxifen.**

Hormonal substitution (HRT) medfører en lille øgning af risikoen for brystkræft, svarende til 2,3% årligt for nuværende brugere, men effekten forsvinder hurtigt efter ophør med HRT (42). Brugere af HRT har dog samtidigt en bedre prognose efter brystkræft, og den samlede effekt på overlevelsen er således uafklaret (43, 44). HRT anbefales sædvanligvis ikke hos kvinder med brystkræft. En række mindre case-serier har rapporteret lave recidivrater hos brystkræftpatienter, der var HRT brugere (45, 46, 47, 48, 49, 50), ligesom fem ud af seks kohortestudier ikke har vist en øgning af recidivrisikoen. Kun to af studierne har dog inkluderet mere end 50 HRT brugere, og disse to studier har samstemmende vist en overlevelsesgevinst hos brugere af HRT (51, 52). Der er en række metodologiske problemer forbundet med fortolkningen af observationelle studier, og i de aktuelle studier kan hverken selektionsbias eller confounding fuldstændig udelukkes. En endelig afklaring af betydningen af HRT kan kun fås fra randomiserede undersøgelser, men det har desværre vist sig næsten umuligt at rekruttere brystkræftpatienter i Danmark til HABITS protokollen. Det er ikke muligt på en teoretisk baggrund at afgøre om HRT har en speciel betydning for prognosen hos patienter med arvelig brystkræft, og dette er heller ikke belyst i kliniske undersøgelser.

Patienter med arvelig brystkræft informeres om fordele og ulemper ved hormonal substitution, specielt i forbindelse med oophorektomi og Tamoxifen. På nuværende tidspunkt kan HRT hverken anbefales eller frarådes.

### 15.3.2 Patienter med æggestokkræft

#### 15.3.2.1 Resume

##### *Formål*

At sikre alle kvinder med arvelig bryst – og æggestokkræft et optimalt tilbud om behandling, efterkontrol og forebyggelse sekundære cancere.

##### *Metode*

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

##### *Anbefalinger*

- Total abdominal hysterectomi, bilateral salpingo-oophorektomi, omentectomi samt optimal cytoreduktion anbefales til alle patienter med invasiv æggestokkræft.
- Retningslinierne for postoperativ kemoterapi er uafhængig af familiær disposition til æggestokkræft eller kendt risikogivende mutation i BRCA1 eller BRCA2.

- Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales, at følge det generelle program for efterkontrol til patienter med æggestokkræft.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til tidlig opsporing af senere brystkræft hos patienter med tidlige stadier af æggestokkræft (FIGO stadie I – II), der har en øget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske aspekter er de samme som for raske risikopersoner.
- Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos patienter med tidlig æggestokkræft og en høj livstidsrisiko (> 30%) for brystkræft.
- Der er uafklaret om hormonal substitution medfører en øget risiko for sekundær brystkræft hos patienter med arvelig æggestokkræft.

### 15.3.2.2 Kirurgi

- **Total abdominal hysterectomi, bilateral salpingo-oophorektomi, omentectomi samt optimal cytoreduktion anbefales til alle patienter med invasiv æggestokkræft.**

Ved kræft, der alene er lokaliseret i æggestokkene (stadie 1a og 1b), er der international konsensus om at anbefale total hysterectomi og bilateral salpingo-oophorektomi (53, 54). Dette indgreb kan kombineres med en fuldstændig stadieinddeling. Værdien af den primære kirurgiske behandling er ikke belyst i randomiserede kliniske undersøgelser, og den internationale konsensus baseres derfor i vid udstrækning på ekspertudsagn. Patienter med sygdomsspredning udenfor æggestokkene anbefales radikal kirurgisk cytoreduktion (55, 53).

Præmenopausale patienter med lokaliseret ensidig æggestokkræft (stadie 1a), grad 1 - 2 og non-clear celle histologi anbefales ofte ensidig salpingo-oophorektomi, hvis patienten har et graviditetsønske. Risikoen for modsidig æggestokkræft er formentlig øget, når sygdommen udvikles på baggrund af arvelig disposition, men der foreligger ingen undersøgelser, der belyser denne problemstilling. Såfremt patienten ønsker et fertilitetsbevarende indgreb, bør hun informeres om, at risikoen for æggestokkræft i det bevarede ovarium er ukendt og muligvis forøget. Efter afsluttet graviditet bør patienten tilbydes fjernelse af ovariet og uterus.

### 15.3.2.3 Kemoterapi

- **Retningslinierne for postoperativ kemoterapi modificeres ikke, som følge af familiær disposition eller en risikogivende mutation i BRCA1 eller BRCA2.**

Hos patienter med æggestokkræft baseres valget af medicinsk behandling alene på prognosen (53, 54, 55). Kemoterapi med paclitaxel plus cisplatin anbefales til tidligere ubehandlede patienter med FIGO stadie II, III og IV (niveau 1 evidens) (56, 57). Tumorcelle differentiering og cystruptur har en væsentlig prognostisk betydning hos patienter i FIGO stadie I (58), og hos meget unge patienter har småcellet æggestokkræft en dårlig prognose (59). BRCA1 og BRCA2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder, at mutationer i BRCA1 kan have betydning for specielt effekten af taxanernes evne til at inducere apoptose (21, 22). Det er dog meget usikkert om resultaterne har en klinisk relevans.

### 15.3.2.4 Efterkontrol og profylakse

- **Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales, at følge det generelle program for efterkontrol til patienter med æggestokkræft.**

Værdien af kontrolundersøgelser efter afsluttet behandling for æggestokkræft er ikke vurderet i kontrollerede kliniske undersøgelser, og følgelig er der heller ikke en international konsensus på dette område (54, 55). Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales på denne baggrund, at følge den behandlende afdelings overordnede strategi for efterkontrol.

- **Mammografi anbefales som screeningsmetode til tidlig opsporing af senere brystkræft hos patienter med tidlige stadier af æggestokkræft der har en øget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske aspekter er de samme som for raske risikopersoner.**

Det er usikkert om tidlig opsporing af sekundær brystkræft kan medføre en levetidsgavninst hos patienter med arvelig æggestokkræft (Ingen evidens). Teoretisk kan patienter med god prognose sidestilles med raske kvinder, der er arveligt disponerede. Patienter med æggestokkræft forventes dog kun i ringe grad, at have psykosociale bivirkninger af mammografiscreening. Der henvises til afsnittet om [Intervention hos raske risikopersoner](#) for en nærmere gennemgang af fordele og ulemper, samt alder for første mammografi, intervaller mellem screeningerne og de tekniske aspekter i øvrigt.

- **Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos patienter med tidlig æggestokkræft og en høj livstidsrisiko (> 30%) for brystkræft.**

Der foreligger ikke undersøgelser, der kan belyse værdien af profylaktisk mastektomi hos patienter med arvelig æggestokkræft. Patienter med æggestokkræft i stadie I – II og samtidig favorabel histo-patologi kan sidestilles med raske arveligt disponerede kvinder, hvor retrospektive undersøgelser giver evidens (niveau 3B) for at profylaktisk mastektomi reducerer risikoen for brystkræft (60, 61). Dødeligheden af brystkræft kan dog være endog meget begrænset i en kohorte af patienter med arvelig æggestokkræft, på grund af konkurrerende dødsårsager samt mammografiscreening og tidssvarende behandling af brystkræft. Den selvoplevede risiko kan være skræmmende, og patienter, der er recidivfrie 1 år efter afsluttet behandling, og som efter klinisk rådgivning fastholder ønsket om profylaktisk mastektomi, bør ikke forhindres adgang til indgrebet.

### 15.3.2.5 Hormonal substitution

- **Der er usikkert om hormonal substitution medfører en øget risiko for senere brystkræft hos patienter med arvelig æggestokkræft.**

Oophorektomi reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder, der er arveligt disponerede for sygdommen (62, 63), og denne effekt ser også ud til at være tilstede hos kvinder, der efterfølgende modtager hormonal substitution. Tilsvarende viser store kohortestudier, at salpingo-oophorektomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen medfører en reduktion af risikoen for brystkræft (64, 65).

Referencer:

1. Morris, A. D., Morris, R. D., Wilson, J. F., White, J., Steinberg, S., Okunieff, P., Arriagada, R., Le, M. G., Blichert-Toft, M. and van Dongen, J. A. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J.Sci.Am* 3:6-12; 1997.
2. Phillips, K. A., Andrulis, I. L. and Goodwin, P. J. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different? *J.Clin Oncol* 17:3653-3663; 1999.

3. Anastassiades, O., Iakovou, E., Stavridou, N., Gogas, J. and Karameris, A. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases. *Am J.Clin Pathol.* 99:238-243; 1993.
4. Noguchi, S., Kasugai, T., Miki, Y., Fukutomi, T., Emi, M. and Nomizu, T. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2- associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 85:2200-2205; 1999.
5. Westman-Naeser, S., Bengtsson, E., Eriksson, O., Jarkrans, T., Nordin, B. and Stenkvist, B. Multifocal breast carcinoma. *Am J.Surg.* 142:255-257; 1981.
6. van Tienhoven, G., Voogd, A. C., Peterse, J. L., Nielsen, M., Andersen, K. W., Mignolet, F., Sylvester, R., Fentiman, I. S., van der, S. E., van Zijl, K., Blichert-Toft, M., Bartelink, H. and van Dongen, J. A. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur.J.Cancer* 35:32-38; 1999.
7. Voogd, A. C., Nielsen, M., Peterse, J. L., Blichert-Toft, M., Bartelink, H., Overgaard, M., van Tienhoven, G., Andersen, K. W., Sylvester, R. J. and van Dongen, J. A. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J.Clin Oncol* 19:1688-1697; 2001.
8. Anonymous Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355:1757-1770; 2000.
9. Chabner, E., Nixon, A., Gelman, R., Hetelekidis, S., Recht, A., Bornstein, B., Connolly, J., Schnitt, S., Silver, B., Manola, J., Harris, J. and Garber, J. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J.Clin Oncol* 16:2045-2051; 1998.
10. Haas, J. A., Schultz, D. J., Peterson, M. E. and Solin, L. J. An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience. *Cancer J.Sci.Am* 4:308-315; 1998.
11. Harrold, E. V., Turner, B. C., Matloff, E. T., Pathare, P., Beinfeld, M., McKhann, C., Ward, B. A. and Haffty, B. G. Local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a correlation with age and family history. *Cancer J.Sci.Am* 4:302-307; 1998.
12. Smith, T. E., Lee, D., Turner, B. C., Carter, D. and Haffty, B. G. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 48:1281-1289; 2000.
13. Haffty, B. G., Ward, B. A., Matloff, E., Alvarez-Franco, M., Glazer, P. M., Turner, B. C. and Bale, A. Patients with germline BRCA1/2 mutations treated by lumpectomy and radiation therapy (L+RT) have similar risks of ipsilateral and contralateral second primary tumors. *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 20:a2522000.
14. Verhoog, L. C., Brekelmans, C. T., Seynaeve, C., van den Bosch, L. M., Dahmen, G., van Geel, A. N., Tilanus-Linthorst, M. M., Bartels, C. C., Wagner, A., van den, O. A., Devilee, P., Meijers-Heijboer, E. J. and Klijn, J. G. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 351:316-321; 1998.
15. Pierce, L. J., Strawderman, M., Narod, S. A., Oliviotto, I., Eisen, A., Dawson, L., Gaffney, D., Solin, L. J., Nixon, A., Garber, J., Berg, C., Isaacs, C., Heimann, R., Olopade, O. I., Haffty, B. and Weber, B. L. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J.Clin Oncol* 18:3360-3369; 2000.
16. Gaffney, D. K., Brohet, R. M., Lewis, C. M., Holden, J. A., Buys, S. S., Neuhausen, S. L., Steele, L., Avizonis, V., Stewart, J. R. and Cannon-Albright, L. A. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother.Oncol* 47:129-136; 1998.
17. Leong, T., Whitty, J., Keilar, M., Mifsud, S., Ramsay, J., Birrell, G., Venter, D., Southey, M. and McKay, M. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 cancer predisposition genes in radiation hypersensitive cancer patients. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 48:959-965; 2000.
18. Stewart, H. J. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 117-120; 1992.
19. Ejlersen, B., Dombernowsky, P., Mouridsen, H. T., Kamby, C., Kjaer, M., Rose, C., Andersen, K. W., Jensen, M. B., Bengtsson, N. O. and Bergh, J. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 18:66a-66a; 1999.
20. Olsen, J. H., Seersholm, N., Boice, J. D., Jr., Kruger, K. S. and Fraumeni, J. F., Jr. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer-- a population-based incidence study. *Br.J.Cancer* 79:673-679; 1999.
21. Ren, Q., Potoczek, B., Krajewski, S., Krajewska, M., Basu, A., Haldar, S., Reed, J. C. and Turner, B. C. Transcriptional Regulation of the BCL-2 Gene by Wild Type BRCA1 is Important in Regula-



- ting Response to DNA Damage-Induced Apoptosis. *Proceedings of the AACR* 42:2991-2991; 2001.
22. Cass, I., Varkey, T., Baldwin, R. L., Moslehi, R., Narod, S. A., Leuchter, R. S., Lagasse, L. D. and Karlan, B. Y. Improved chemosensitivity and survival in BRCA1 and BRCA2 heterozygotes with ovarian cancer. *Proceedings of the AACR* 42:1069-1069; 2001.
  23. Anonymous Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451-1467; 1998.
  24. Narod, S. A., Brunet, J. S., Ghadirian, P., Robson, M., Heimdal, K., Neuhausen, S. L., Stoppa-Lyonnet, D., Lerman, C., Pasini, B., de los, R. P., Weber, B. and Lynch, H. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 356:1876-1881; 2000.
  25. Ewertz, M. and Mouridsen, H. T. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. *Natl.Cancer Inst.Monogr* 68:325-329; 1985.
  26. Andersson, M., Storm, H. H. and Mouridsen, H. T. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 83:1013-1017; 1991.
  27. Evans, H. S., Lewis, C. M., Robinson, D., Bell, C. M., Moller, H. and Hodgson, S. V. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br.J.Cancer* 84:435-440; 2001.
  28. Teppo, L., Pukkala, E. and Saxen, E. Multiple cancer--an epidemiologic exercise in Finland. *J.Natl.Cancer Inst.* 75:207-217; 1985.
  29. Volk, N. and Pompe-Kirn, V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control* 8:764-770; 1997.
  30. Harvey, E. B. and Brinton, L. A. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl.Cancer Inst.Monogr* 68:99-112; 1985.
  31. Boice, J. D., Jr., Harvey, E. B., Blettner, M., Stovall, M. and Flannery, J. T. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 326:781-785; 1992.
  32. Storm, H. H., Andersson, M., Boice, J. D., Blettner, M., Stovall, M., Mouridsen, H. T., Dombernowsky, P., Rose, C., Jacobsen, A. and Pedersen, M. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 84:1245-1250; 1992.
  33. Obedian, E., Fischer, D. B. and Haffty, B. G. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *J.Clin Oncol* 18:2406-2412; 2000.
  34. Peto, J. and Mack, T. M. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat.Genet.* 26:411-414; 2000.
  35. Verhoog, L. C., Brekelmans, C. T., Seynaeve, C., Meijers-Heijboer, E. J. and Klijn, J. G. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br.J.Cancer* 83:384-386; 2000.
  36. Pierce, L. J., Strawderman, M., Narod, S. A., Oliviotto, I., Eisen, A., Dawson, L., Gaffney, D., Solin, L. J., Nixon, A., Garber, J., Berg, C., Isaacs, C., Heimann, R., Olopade, O. I., Haffty, B. and Weber, B. L. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J.Clin Oncol* 18:3360-3369; 2000.
  37. Robson, M., Levin, D., Federici, M., Satagopan, J., Bogolminy, F., Heerdt, A., Borgen, P., McCormick, B., Hudis, C., Norton, L., Boyd, J. and Offit, K. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:2112-2117; 1999.
  38. Easton, D. F., Ford, D. and Bishop, D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J.Hum.Genet.* 56:265-271; 1995.
  39. Shafman, T. D., Levitz, S., Nixon, A. J., Gibans, L. A., Nichols, K. E., Bell, D. W., Ishioka, C., Isselbacher, K. J., Gelman, R., Garber, J., Harris, J. R. and Haber, D. A. Prevalence of germline truncating mutations in ATM in women with a second breast cancer after radiation therapy for a contralateral tumor. *Genes Chromosomes.Cancer* 27:124-129; 2000.
  40. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., McDonnell, S. K., Woods, J. E., Meyers, J. L., Couch, F. J., Frost, M. H., Sellers, T. A. and Jenkins, R. B. Contralateral prophylactic mastectomy (CMP) in women with a personal and family history of breast cancer (BC). *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 20:a298; 2000.
  41. Sauerbrei, W., Blettner, M., Schmoor, C., Bojar, H. and Schumacher, M. The effect of oral contraceptive use on the prognosis of node positive breast cancer patients. German Breast Cancer Study Group. *Eur.J.Cancer* 34:1348-1351; 1998.
  42. Anonymous. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350:1047-1059; 1997.

43. Schairer, C., Gail, M., Byrne, C., Rosenberg, P. S., Sturgeon, S. R., Brinton, L. A. and Hoover, R. N. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:264-270; 1999.
44. Willis, D. B., Calle, E. E., Miracle-McMahill, H. L. and Heath, C. W., Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 7:449-457; 1996.
45. Stoll, B. A. Hormone replacement therapy for women with a past history of breast cancer. *Clin Oncol (R.Coll.Radiol.)* 2:309-312; 1990.
46. Powles, T. J., Hickish, T., Casey, S. and O'Brien, M. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 342:60-61; 1993.
47. Wile, A. G., Opfell, R. W. and Margileth, D. A. Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J.Surg.* 165:372-375; 1993.
48. Vassilopoulou-Sellin, R., Theriault, R. and Klein, M. J. Estrogen replacement therapy in women with prior diagnosis and treatment for breast cancer. *Gynecol.Oncol* 65:89-93; 1997.
49. Brewster, W. R., DiSaia, P. J., Grosen, E. A., McGonigle, K. F., Kuykendall, J. L. and Creasman, W. T. An experience with estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *Int.J.Fertil.Womens Med.* 44:186-192; 1999.
50. Guidozi, F. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 64:59-63; 1999.
51. Eden, J. A., Bush, T., Nand, S. and Wren, B. G. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause.* 2:67-72; 1995.
52. O'Meara, E. S., Rossing, M. A., Daling, J. R., Elmore, J. G., Barlow, W. E. and Weiss, N. S. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J.Natl.Cancer Inst.* 93:754-761; 2001.
53. Anonymous. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273:491-497; 1995.
54. Kerbrat, P., Lhomme, C., Fervers, B., Guastalla, J. P., Thomas, L., Tournemaine, N., Basuyau, J. P., Cohen-Solal, C., Duvillard, P., Bachelot, T., Ray, I., Voog, E. and Dauplat, J. Ovarian cancer. *Br.J.Cancer* 84:18-23; 2001.
55. Berek, J. S., Bertelsen, K., du, B. A., Brady, M. F., Carmichael, J., Eisenhauer, E. A., Gore, M., Grenman, S., Hamilton, T. C., Hansen, S. W., Harper, P. G., Horvath, G., Kaye, S. B., Luck, H. J., Lund, B., McGuire, W. P., Neijt, J. P., Ozols, R. F., Parmar, M. K., Piccart-Gebhart, M. J. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann.Oncol* 10 Suppl 1:87-92; 1999.
56. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F., Kucera, P. R., Partridge, E. E., Look, K. Y., Clarke-Pearson, D. L. and Davidson, M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.* 334:1-6; 1996.
57. Piccart, M. J., Bertelsen, K., James, K., Cassidy, J., Mangioni, C., Simonsen, E., Stuart, G., Kaye, S., Vergote, I., Blom, R., Grimshaw, R., Atkinson, R. J., Swenerton, K. D., Trope, C., Nardi, M., Kaern, J., Tumolo, S., Timmers, P., Roy, J. A., Lhoas, F. et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J.Natl.Cancer Inst.* 92:699-708; 2000.
58. Vergote, I., De Brabanter, J., Fyles, A., Bertelsen, K., Einhorn, N., Sevelde, P., Gore, M. E., Kaern, J., Verrelst, H., Sjøvall, K., Timmerman, D., Vandewalle, J., Van Gramberen, M. and Trope, C. G. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 357:176-182; 2001.
59. Tsai, J. Y., Saigo, P. E., Brown, C. and LaQuaglia, M. P. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial neoplasia in patients age < 21 years. *Cancer* 91:2065-2070; 2001.
60. Klijn, J. G., Janin, N., Cortes-Funes, H. and Colomer, R. Should prophylactic surgery be used in women with a high risk of breast cancer? *Eur.J.Cancer* 33:2149-2159; 1997.
61. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., Crotty, T. P., Myers, J. L., Arnold, P. G., Petty, P. M., Sellers, T. A., Johnson, J. L., McDonnell, S. K., Frost, M. H. and Jenkins, R. B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 340:77-84; 1999.
62. Guidozi, F. and Daponte, A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 86:1013-1018; 1999.
63. Rebbeck, T. R. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J.Clin Oncol* 18:100S-103S; 2000.
64. Struewing, J. P., Watson, P., Easton, D. F., Ponder, B. A., Lynch, H. T. and Tucker, M. A. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr*33-35; 1995.

65. Schairer, C., Persson, I., Falkeborn, M., Naessen, T., Troisi, R. and Brinton, L. A. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int.J.Cancer* 70:150-154; 1997.

## 15.4 Psykosociale og etiske aspekter

### 15.4.1 Risiko-opfattelse

For mange kvinder medfører familiær forekomst af brystkræft øget bevidsthed om sygdommen. Øget bevidsthed kan føre til tidlig opsporing, men kan også medføre fortrængning af symptomer på brystkræft. Kræft er en meget frygtet sygdom, hvilket medfører, at mange kvinder overvurderer risikoen for sygdommen, hvilket igen kan påvirke livskvaliteten (1). Når risikoen for brystkræft overvurderes, medfører dette ofte et overforbrug af sundhedsydelse (2). Ekstrem overvurdering eller undervurdering kan påvirke personen psykisk således, at færre følger tilbuddet om regelmæssige kontroller (3).

Denne selvurdering af risikoen kan påvirkes med rådgivning af kvinder fra familier med bryst- og æggestokkræft (4). Genetisk rådgivning giver bedre muligheder for korrekt risikovurdering, bl.a. pga. muligheden for genetisk testning. Genetisk rådgivning medfører ikke øget risiko for psykiske problemer, og det er vist, at især kræft-relateret bekymring mindskes hos kvinder, som før genetisk rådgivning overvurderede deres egen kræftisiko (3). Gruppen af kvinder, som udviser størst kræft-relateret bekymring, er kvinder, som i teenagealderen har mistet deres mor pga. brystkræft (3).

### 15.4.2 Præsymptomatisk genetisk testning

Præsymptomatisk testning af raske personer indeholder potentielt andre problemstillinger end ved genetisk testning af patienter med kræft. Ens selvopfattelse kan ændres fra at være en rask person til en syg patient, idet tal for sygdomsrisiko mere eller mindre opfattes som risiko for død. Personen kan i værste fald opfatte det som en 100%'s "garanti" for tidlig død pga. cancer.

Kvinder, der tester positiv for en mutation, og som ikke har personlig eller familiær erfaring med cancer, udviser størst grad af cancer-relateret bekymring, men ikke generel øget bekymring/stress i forbindelse med præsymptomatisk testning (5, 6). Nogle undersøgelser tyder på, at mutations-positive kvinder føler angst umiddelbart efter, at testresultatet er oplyst, men at de en måned efter ikke har øget hyppighed af depressioner og lign. (7, 8).

En del mutations-positive kvinder føler, at testresultatet letter beslutningen om at følge de regelmæssige kontroller eller muligvis at vælge profylaktisk operation. En nyere undersøgelse har vist, at kvinder med meget høj risiko for brystkræft, der vælger bilateral profylaktisk mastektomi med rekonstruktion, oftest er særdeles tilfredse med deres valg (9).

Fordele og ulemper ved præsymptomatisk testning kan omhandle følgende:

*Mulige fordele ved mutations-positivt testresultat:*

- Fjerner uvished om cancerisiko
- Bedre overlevelse pga. tidlig diagnose
- Familiemedlemmer med øget risiko kan identificeres
- Hjælp til planlægning af videre behandling (regelmæssige kontroller/profylaktisk operation)
- Ændret levevis (sund kost, motion, rygestop, realisering af fremtidsdrømme etc.)

*Mulige problemer ved mutations-negativt testresultat:*

- Emotionelle problemer (frygt, angst, depression, skyld)
- Ændrede familierelationer
- Planlægning af videre handling bliver nødvendig

*Mulige fordele ved mutations-negativt testresultat:*

- Lettelse
- Mutationen kan ikke videreføres til børnene
- Samme cancerrisiko som befolkningen

*Mulige ulemper ved mutations-negativt testresultat:*

- Falsk tryghed (cancerrisiko som befolkningen)
- Mindre opmærksom på symptomer på cancer
- Ændrede familierelationer
- Skyld overfor mutationspositive familiemedlemmer

### **15.4.3 Information af familien**

Information af familiemedlemmer med øget risiko for cancer foregår oftest primært af den henviste person fulgt op af tilbud om genetisk rådgivning. I situationer, hvor kommunikationen i familien ikke er optimal, kan det være vanskeligt at sørge for tilstrækkelig information af familiemedlemmer, som er en forudsætning for, at de kan træffe et valg om yderligere oplysning og evt. kontroller, og så samtidig sikre personens autonomi (og ret til ikke at vide) (10).

Sundhedspersonalet er på den ene side forpligtet til at informere personer med øget risiko om muligheden for at forebygge og/eller tidlig diagnostik af en sygdom med deraf følgende bedre overlevelse – og på den anden side tavshedspligten omkring den primært henviste person.

Hvis familien ikke er enige om brugen af genetisk testning, kan der opstå konflikter. Hvis f.eks. en mor eller far ikke vil testes, og datteren ønsker at benytte testen, er det umuligt at tilgodese begge parter ret til selvbestemmelse. Disse situationer løses oftest via genetisk rådgivning, men der eksisterer ikke lovgivning på området.

### **15.4.4 Prænatal diagnostik**

Nogle familier efterspørger muligheden for prænatal diagnostik, og en undersøgelse har vist, at 30% af kvinder under 40 år ville være interesseret i prænatal diagnostik, hvis de selv var mutations-positive. 22% ville være mindre tilbøjelige til at få børn, hvis de selv var mutations-positive, og 17% var usikre på, om de ville fortsætte en graviditet, hvis de var mutations-positive (11).

Etisk Råd udgav i 2000 en redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik ved bl.a. bryst- og æggestokkræft, hvori det anbefales, at personen er myndig (dvs. 18 år), før gentesten tilbydes (10), hvilket følger aktuelle praksis både nationalt og internationalt. Det kan hævdes, at dette står i modsætning til muligheden for fri abort.

### **15.4.5 Genetisk diskrimination**

Lovgivningen forbyder oplysning om genetisk testning til forsikringselskaber og til arbejdsgiver. Ved ansøgning om f.eks. førtidspension kan ansøger kræves oplysning om genetisk testning. Dette står i modsætning til forholdet ved ansøgning om privat pensionsordning (10). Ved adoptionsansøgning er forholdet uafklaret.

### 15.4.6 Patientforening

Der er oprettet en patientforening: Foreningen for arvelig bryst- og æggestokkræft (HBOC), c/o Albert Juhl Jørgensen, Egevang 7, Brejning, 7080 Børkop, email: [hboc@worldonline.dk](mailto:hboc@worldonline.dk), hjemmeside: [www.hboc.dk](http://www.hboc.dk).

#### Referencer:

1. Gagnon, P., Massie, M. J. and Kash, K. M. Perception of breast cancer risk and psychological distress in women attending a surveillance program. *Psyco-Oncology* 5:259-269; 1996.
2. Lerman, C. and Schwartz, M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 28:145-155; 1993.
3. Hopwood, P., Shenton, A., Lalloo, F., Evans, D. G. and Howell, A. Risk perception and cancer worry: an exploratory study of the impact of genetic risk counselling in women with a family history of breast cancer. *J.Med.Genet.* 38:139; 2001.
4. Lerman, C., Lustbader, E., Rimer, B., Daly, M., Miller, S., Sands, C. and Balshem, A. Effects of individualized breast cancer risk counseling: a randomized trial. *J.Natl.Cancer Inst.* 87:286-292; 1995.
5. Carter, C. L. and Hailey, B. J. Psychological issues in genetic testing for breast cancer. *Women Health* 28:73-91; 1999.
6. Lerman, C., Narod, S., Schulman, K., Hughes, C., Gomez-Caminero, A., Bonney, G., Gold, K., Trock, B., Main, D., Lynch, J., Fulmore, C., Snyder, C., Lemon, S. J., Conway, T., Tonin, P., Lenoir, G. and Lynch, H. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 275:1885-1892; 1996.
7. Croyle, R. T., Smith, K. R., Botkin, J. R., Baty, B. and Nash, J. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol.* 16:63-72; 1997.
8. Lerman, C., Schwartz, M. D., Narod, S. and Lynch, H. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. *J.Consult.Clin.Psychol.* 65:414-420; 1996.
9. Hatcher, M. B., Fallowfield, L. and A'Hern, R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ* 322:762001.
10. Det Etske Råd. Gen-undersøgelser af raske: redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. 2000.
11. Lerman, C., Seay, J., Balshem, A. and Audrain, J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J.Med.Genet.* 57:385-392; 1995.