

DBCG

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP
INFORMATIONSBLAG NR 35
JUNI 2003

Repræsentantskabsmødet den 13. januar 2003

Formandsberetning - DBCG 2002	2
DBCG's tak til Mogens Blichert-Toft	3
DBCG hjemmeside---tilmeld dig dbcg's nyhedsgruppe.....	4
Status for registrering i dbcg-databasen og allokering til dbcg-protokoller 2002.....	5
Status for BIG 1-98 (DBCG 97c).....	12
Status for SBG 2000-1 (DBCG 99b og 99d).....	15
Adjuverende Herceptin. Hera-protokollen	16
Forretningsorden for Kirurgisk Udvalg – DBCG	19
Patologisk anatomi i forbindelse med DCIS rekommandationer.....	20
Indrapportering af HER2-status til DBCG.....	22
DBCG's statutter	23
DCTB. Danish Centre for Translational Breast Cancer Research.....	24
Mammarekonstruktion.....	26
Status for sentinel node.....	29
Projekt vedrørende morbiditet ved sentinel node.....	32
Rapport fra DBCG's radioterapiudvalg.....	34

Addendum I: DBCG's statutter

Addendum II: DBCG's publikationsliste

Formandsberetning - DBCG 2002

Mogens Blichert-Toft

DBCG har nu i god ro og orden passeret sit 25-års jubilæum som landsdækkende organisation for diagnostik og behandling af cancer mammae. Gennem årene er det lykkedes at opbygge et velfungerende tværfagligt samarbejde mellem de mange discipliner, som varetager den samlede funktion. Udover den rent faglige indsats fremstår DBCG endvidere som et anerkendt rådgivende organ over for offentlige myndigheder og instanser, ligesom organisationen også har haft indflydelse på de overordnede politiske beslutningsprocesser, der har ført til en mere hensigtsmæssig placering af funktionen i den nye sygehusstruktur på landsplan.

Fremfor alt har etableringen af de brystkirurgiske klinikker som en amtsfunktion forbedret mulighederne for en opgradering af de kirurgiske standarder og implementering af ressourcekrævende nye diagnostiske og kirurgiske metoder. Mammakirurgen kan desuden indgå med større faglig styrke i det integrerede tværfaglige samarbejde, som er en forudsætning for en tidssvarende diagnostik og behandling af brystkræft. Der er således også her i landet skabt de ønskede forudsætninger for en struktur, der mere hensigtsmæssigt imødekommer de seneste internationale anbefalinger som fremført af EUSOMA (European Society of Mastology).

Det har i en årrække været et ønske, at mammakirurgien i lighed med andre kirurgiske specialer, der varetager canceroperationer, omfattes af et uddannelseskrav, som sikrer den kirurgiske standard. Med Sundhedsstyrelsens nye regler for etablering af specialer og subspecialer (fagområder) er der nu mulighed for, at ønsket kan gå i opfyldelse. Dansk kirurgisk Selskab har vedtaget, at mammakirurgi etableres som et fagområde under Dansk kirurgisk Selskab med søjletilhørsforhold til specialet Kirurgi. Der nedsættes en arbejdsgruppe, som skal afgrænse fagområdet over for andre kirurgiske specialer og subspecialer, definere det faglige indhold, udarbejde uddannelseskravene for kommende mammakirurger og opstille kravene til de kirurgiske uddannelsesafdelinger. I regi af EUSOMA er et sådant dokument allerede under udarbejdelse med henblik på, at mammakirurgi optages som en såkaldt "division" under "Section of Surgery" i UEMS (Union Européenne des Médecins Spécialistes). En sikring af den kirurgiske standard gennem et specialetilhørsforhold og krav om specialuddannelse er i DBCG's interesse, så også den kirurgiske indsats i lighed med de øvrige discipliner i det tværfaglige samarbejde baseres på særlig ekspertise. En sådan nyskabelse vil også uden tvivl skabe større interesse for kirurger at søge ind i fagområdet.

DBCG er den ældste landsdækkende cancerrelaterede data base, ikke alene her i landet, men også internationalt. Den fungerer ikke alene som et register, men varetager også epidemiologiske og demografiske opgaver, diagnostik og rådgivning inden for genetisk cancer samt står for koordinering af diagnostik, behandling og udvikling inden for brystkræftområdet. Andre data baser opfatter DBCG som en slags modermodel for data baser. Sundhedsstyrelsen har i dag identificeret i

alt 44 områder for data baser, men har kun 15 millioner kroner til at finansiere den samlede funktion. Det er klart, at det er umuligt at drive en data base med et årligt beløb på 200.000 til 300.000 kroner. Der er i den forbindelse rettet uofficiel henvendelse til DBCG om, hvorledes finansieringen af andre data baser kan effektueres. Det må være et emne, som DBCG kan bidrage til at belyse på basis af en lang erfaring med opgaven. DBCG's syn på struktur og IT-koordinering af data baser samt indsigt i lignende internationale systemer kan måske fremme en hensigtsmæssig dansk løsning. Det bør undgås at etablere data baser, der ikke har mulighed for at løse den pålagte opgave.

Den nuværende formand for DBCG har haft opgaven nu i ca. 14 år og finder det på tide at trække sig tilbage. Denne beslutning er meddelt FU (Forretningsudvalget), og på det seneste møde i FU den 9. december 2002 er der valgt en ny formand med ikrafttrædelse efter førstkommende Repræsentantskabsmøde i 2003 i overensstemmelse med DBCG's statutter. Den nye formand bliver overlæge, dr. med. Peer Christiansen, Amtssygehuset, Aarhus Universitet. Peer Christiansen er kirurgisk medlem af DBCG's FU, formand for DBCG's Kirurgiske Udvalg og er tilknyttet en kirurgisk afdeling, der har markeret sig stærkt inden for den kirurgiske mammadisciplin både organisatorisk, fagligt og forskningsmæssigt. Der er ingen tvivl om, at han vil kunne løfte funktionen som formand for DBCG. Det er mit håb, at Repræsentantskabet vil tage godt imod den nye formand og fortsætte det veletablerede samarbejde inden for DBCG til gavn for patienter og den faglige udvikling i pagt med tiden. Personligt vil jeg takke alle, der har medvirket i DBCG's arbejde samt en særlig tak til DBCG's Sekretariat, der meget professionelt varetager den omfattende indsats, som driften af en data base betinger.

DBCG's tak til Mogens Blichert-Toft

H.T. Mouridsen

Som det fremgår af formandens beretning fratræder Mogens Blichert-Toft, nu som formand for DBCG.

Mogens Blichert-Toft har været medlem af DBCG's kirurgiske udvalg siden 1978. Han har haft medlemskab af forretningsudvalget siden 1983 og han har været formand for DBCG siden 1989. Mogens Blichert-Toft takkes varmt for en meget stor indsats igennem de mange år.

DBCG hjemmeside---tilmeld dig dbcg's nyhedsgruppe.

S.Møller, cand.stat.

DBCG Danish Breast Cancer Cooperative Group	
<ul style="list-style-type: none">Startside & nyhederRetningslinierSkemaerUdvalgDeltagende afdelingerInformationsbladetPublikationerOm DBCGAbout DBCG  Videnskabelige møderDiverse linksOm webstedet <p>DBCG-sekretariatet Rigshospitalet, afsnit 7003 Blegdamsvej 9 2100 København Ø Tlf.: 35 38 65 30 Fax: 35 26 35 25 e-mail: dbcg@dbcg.dk</p>	<p>Velkommen til DBCG's websted.</p> <p>Dette websted henvender sig primært til de afdelinger og personalegrupper, som deltager i DBCG's programmer for diagnostik og behandling af cancer mammae i Danmark.</p> <p>Nyhedsgruppe Der er oprettet en nyhedsgruppe for brugere af DBCG's hjemmeside. Gruppen vil løbende modtage meddelelser om nye skemaer, retningslinier m.m. Interesserede kan melde sig til gruppen ved at sende en e-mail til dbcg@dbcg.dk og angive Nyhedsgruppe i emne-feltet. E-mailen skal indeholde navn, adresse, telefonnummer og evt. faxnummer samt den e-mail adresse der skal meldes til gruppen.</p> <p>Nyheder! De nyeste versioner af Patologiskema vedr. lumpektomi, Patologiskema vedr. mastektomi og Specialskema for Sentinel Node er tilgængelige fra januar 2003. Siden med skemaer findes ved at klikke her.</p> <p>DBCG's retningslinier er tilgængelige fra webstedet i pdf-format. Klik her for at se siden med retningslinier.</p> <p>Til retningslinierne er i november 2002 tilføjet afsnit om genetisk udredning og kontrol. Skemamateriale vedrørende genetisk udredning og kontrol findes på siden med skemaer.</p>

DBCG's hjemmeside har nu fungeret i næsten 1 år.

Formålet med hjemmesiden er at informere de afdelinger og personalegrupper, som deltager i DBCG's programmer om retningslinier, protokolændringer, nye skemaer mm. For fremtiden vil alle rettelser /tilføjelser til DBCG programmerne, og alle nye skemaer, blive lagt ud på hjemmesiden hvorfra brugerne selv kan udskrive og kopiere det, der er relevant for netop dem.

Det første, der blev lagt ind var netop de nye retningslinier : DBCG 2001, samt de nye mamma- og patologiskemaer og flowsheetskemaer. Derefter fulgte retningslinier og skemaer for genetisk udredning og kontrol. Det sidste, der er kommet ind er en generel beskrivelse af dbcg, der kan bruges i videnskabelig sammenhæng, ved ansøgninger til fonde eller som inspiration til forklarende tekst i artikler.

Desuden vil der være information om DBCG' forretnings udvalg og om DBCG's videnskabelige udvalg – i første omgang om, hvem der er medlemmer, og hvornår møderne holdes, evt. også dagsorden. Det årlige informationsblad vil også kunne ses på hjemmesiden.

Vi opfordrer alle interesserede til at tilmelde sig dbcg's nyhedsgruppe, som indebærer at dbcg automatisk vil sende en meddelelse via e-mail hver gang der er kommet nyt ind på hjemmesiden. Du tilmelder dig ved at sende en e-mail til (dbcg@dbcg.dk) mærket : nyhedsgruppe.

Status for registrering i dbcg-databasen og allokering til dbcg-protokoller 2002.

S. Møller, cand.stat.

Indledning.

Status for DBCGs registreringer for 2002 er opgjort pr. 1. april 2003. Det betyder, at de fleste nyregistreringer er med i opgørelsen via indberetninger på mamma- og patologiskemaet for 2002. Antallet af nye indberetninger er svagt stigende over årene og er i 2002 kommet op over 3500. De nye retningslinier (dbcg 2001) blev implementeret pr. 1.3.2002 og 81% af patienterne fra 2002 er behandlet efter de nye retningslinier. Antal registreringer pr år og fordeling mellem 89/99/01-protokollerne ses i tabel 1

Tabel 1. Antal registreringer fordelt på 89-99-01 protokollerne (N=40.258)

Protokol	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
89-protokol	2396 100%	2713 100%	3048 100%	2801 100%	2896 100%	2957 100%	3113 100%	3158 100%	2920 91%	1038 30%	496 14%	39 1%	
99-protokol									304 9%	2368 70%	2953 86%	3477 99%	677 19%
01-protokol													2904 81%
Sum	2396	2713	3048	2801	2896	2957	3113	3158	3224	3406	3449	3516	3581

Fordelingen i protokoller pr år.

I perioden 1990 –1998 var fordelingen af allokering til protokollerne ret konstant over årene. Fordeling ændrede sig fra 1999 med indførelsen af de nye kriterier for definition af henholdsvis lavrisiko og højrisiko patienter, idet lavrisikogruppen blev mindre. Denne udvikling er fortsat i 2002. (se tabel 2)

Tabel 2 Antal patienter allokeret til protokollerne i 2002

DBCG protokol	Kriterier	Medicinsk efterbehandling	Antal (n=3581)
			791 (22%)
A	Lavrisiko	Ingen	553 (16%)
B	Præ-, R+/R?	CEF + TAM (SBG 2000-1, n = 193)	514 (14%)
C	Post, R+/R?	TAM / FEM (DBCG 98-C, n = 405)	1258 (35%)
D	Præ-, R-,	CEF (SBG 2000-1, n = 80)	186 (5%)
E	Post-, R-, <70 år	CMF	275 (8%)
	Sarkom		4

Andelen af patienter i lavrisiko-gruppen er af samme størrelse som i 2001, mens andelen i protokol B og C har været stigende over årene. Fra 1999 til 2002 er andelen for protokol B steget fra 8 til 14% og for protokol C fra 23 til 35%. Andelen af patienter udenfor protokol er faldene. Allokeringen til protokollerne for 1990 - 2002 ses i tabel 3. N = 40.150 idet 108 patienter er behandlet i sarkom-protokol.

Tabel 3 Antal patienter allokeret til DBCG-protokollerne (N=40.150)

Protokol	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Udenfor protokol	1069 45%	991 37%	982 32%	885 32%	919 32%	921 31%	946 30%	985 31%	1062 33%	1098 32%	1117 32%	993 28%	791 22%
A	604 25%	831 31%	1035 34%	984 35%	1032 36%	1020 35%	1097 35%	1096 35%	1045 32%	777 23%	591 17%	547 15%	553 16%
B	147 6%	173 6%	239 8%	197 7%	166 6%	180 6%	175 6%	196 6%	190 6%	283 8%	285 8%	443 13%	514 14%
C	282 12%	410 15%	471 15%	415 15%	426 15%	476 16%	501 16%	488 15%	544 17%	792 23%	918 27%	1053 30%	1258 35%
D	286 12%	303 11%	312 10%	310 11%	347 12%	356 12%	383 12%	383 12%	376 12%	250 7%	210 6%	190 5%	186 5%
E										178 5%	216 6%	240 7%	275 8%
F TAX 315										18 1%	98 3%	40 1%	

I 2002 blev 22% af patienterne behandlet udenfor dbcg-protokollene. Tabel 4 viser årsagerne til at de ikke kunne blive allokeret til en dbcg-protokol, bemærk at der kan registreres flere årsager for samme patient. Den hyppigste årsag er kontraindikation (f.eks. alder), dernæst at patienten har tidligere malign sygdom, at patienten ikke kunne opereres ifølge dbcg's retningslinier, eller at der var bilateral brystkræft

Tabel 4 Årsager til ikke protokol i 2002

Årsag	Antal	Andel af 791 pt.
Fjernmetastaser	48	6%
Tidl malign	83	10%
Sarkom / phylloides	9	1%
Bilateral	74	9%
Kontraindikation (f.eks. alder)	407	51%
Teknisk inoperabel	29	4%
Ikke opereret ifølge dbcg	87	11%
Andet	22	3%
Død	4	0,5%
Fejlbehandlet / fejlklassificeret	55	7%
Fravalg	30	4%
SUM	848	

Fordelingen af den medicinske efterbehandling for de patienter, der var i dbcg protokol er vist i tabel 5. N = 26.609 idet der ikke medtages patienter, der ikke er i protokol (N = 12.759), eller hvis efterbehandling endnu ikke er indberettet.

Tabel 5 Medicinsk behandling af patienter i dbcg-protokoller i 2002

Medicin	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
OA	68 7 %	69 4%	104 5%	88 5%	73 4%	89 4%	77 4%	94 4%	111 5%	43 2%	3	3	1
TAM / FEM									147 7%	316 14%	329 15%	395 17%	450 18%
TAM + ? EXE						1	57 3%	60 3%	17 1%	1			
TAM		410 24%	471 23%	415 22%	426 22%	475 23%	444 21%	428 20%	380 18%	475 21%	589 27%	658 29%	808 33%
CMF + ?	275 27%	282 16%	341 17%	354	372	394	411	419	279	201	268	174	234
CEF + TAM	0									203 9%	238 11%	347 15%	301 12%
CEF + ?	58 6%	78 5%	66 3%	65 3%	68 3%	53 3%	70 3%	63 3%	157 7%	205 9%	173 8%	153 7%	119 5%
NONE	636 61%	877 51%	1074 52%	984 52%	1032 52%	1020 50%	1097 51%	1096 51%	1045 49%	776 35%	591 27%	547 24%	552 22%
Sum	1037	1716	2056	1906	1971	2032	2156	2160	2136	2220	2191	2277	2465

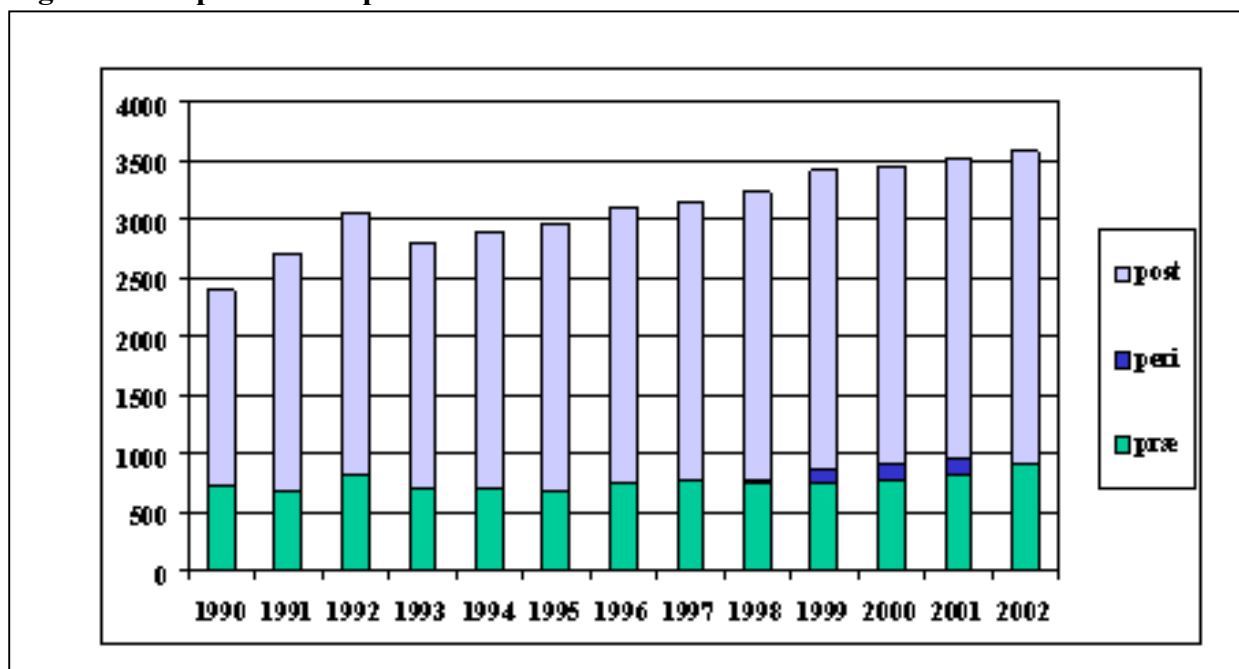
Fordelingen af operationstypen ses i tabel 6. Andelen af lumpektomerede patienter har også i 2002 været stigende fra 23% i 1999 til 36% i 2002. Andelen af patienter, der kun får en biopsi, har i hele perioden været 3-5%, i 2002 er det 3.6% .

Tabel 6 Operationstype pr år

Operationstype	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Mastektomi	1946 81%	2117 78%	2247 73%	2123 76%	2146 74%	2159 73%	2309 74%	2385 76%	2304 71%	2442 72%	2386 69%	2238 64%	2093 58%
Lumpektomi	320 13%	439 16%	632 21%	553 20%	617 21%	647 22%	685 22%	602 19%	726 23%	799 23%	865 25%	1100 31%	1291 36%
Lump.efterfulgt af mastektomi	18 1%	26 1%	27 1%	14 0,5%	24 1%	24 1%	45 2%	43 1%	50 2%	48 1%	55 2%	58 2%	67 2%
Kun biopsi	112 5%	131 5%	142 5%	111 4%	109 4%	127 4%	74 2%	128 4%	144 4%	117 4%	143 4%	120 3%	130 4%
Total	2396	2713	3048	2801	2896	2957	3113	3158	3224	3406	3449	3516	3581

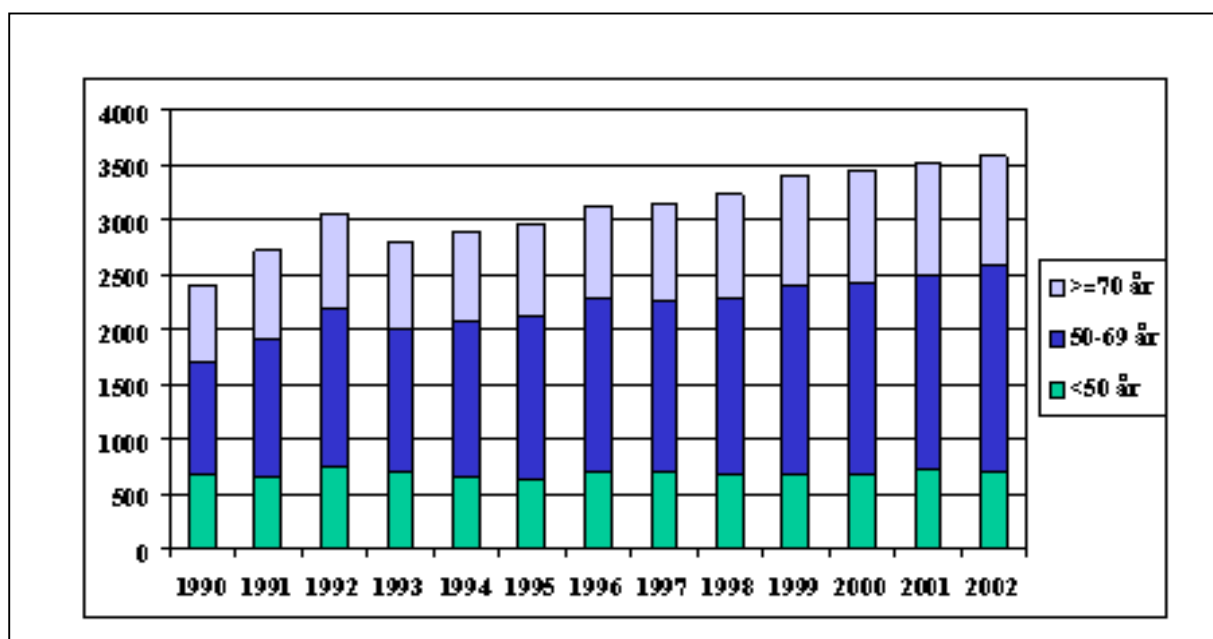
Andelen af postmenopausale patienter har svigtet mellem 70-77%, og var i 2002 75%. Se figur 1

Figur 1 Menopausestatus pr år



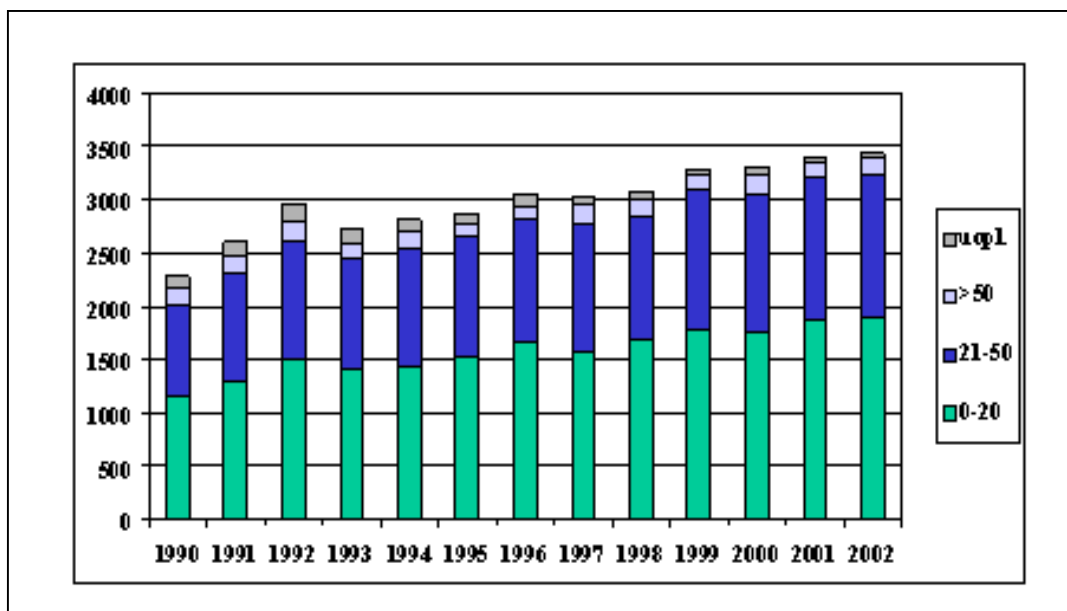
Aldersfordelingen ses i figur 2. Andelen af patienter på 50-69 år var stigende til og med 1995, og har fra 1995 til 2001 været ret konstant 49-51%. I 2002 var der lidt flere (52%). Andelen af kvinder <50år er svagt faldende (19.7%).

Figur 2 Aldersfordeling pr år



Der er stadig en tendens til at tumorstørrelsen er faldet set i det lange forløb fra 1990 til 2002. men der er ikke nogen ændring fra sidste år. I 2002 er 55% af tumorer <20mm , 4.5% af tumorerne er >50mm, og der er 1% uoplyste, se Figur 3

Figur 3 Tumors største diameter pr år



I langt de fleste tilfælde bliver der udtaget 10 eller flere lymfeknuder. Antal udtagne lymfeknuder ses i tabel 7, N = 38.832 idet der er manglende oplysninger for 1426 patienter

Tabel 7 Antal udtagne lymfeknuder pr år

Antal	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
<3	333 15%	311 12%	365 12%	302 11%	281 10%	274 10%	280 9%	243 8%	252 8%	253 8%	224 7%	366 11%	550 16%
4-9	1184 52%	1264 48%	1230 42%	1081 40%	980 35%	696 24%	570 19%	470 16%	381 12%	342 10%	301 9%	298 9%	359 10%
>10	763 33%	1034 40%	1362 46%	1338 49%	1551 55%	1899 66%	2196 72%	2320 76%	2450 79%	2694 82%	2781 84%	2731 80%	2523 74%
Sum	2280	2609	2957	2721	2812	2869	3046	3033	3083	3289	3306	3395	3432

Stigningen i 2001-2002 af antal patienter, der kun fik udtaget 0-3 lymfeknuder skyldes delvis, at flere afdelinger er startet med at udføre operationen med sentinel node teknik. I 2002 fik 853 patienter udført denne operation og af dem kunne 319 (37%) nøjes med at få udtaget 0-3. I alt 550 patienter fik kun udtaget 0-3 lymfeknuder.

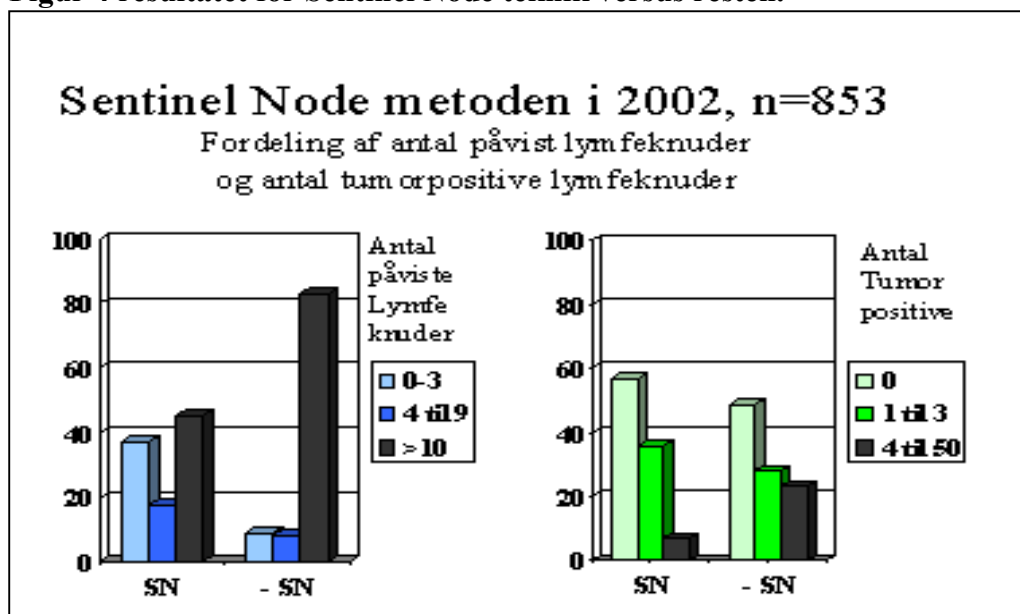
Tabel 8 viser fordelingen af antal positive lymfeknuder. Der var i 2002 færre patienter der var nodenegative, 51% mod ca. 55% i de forgående år, mens andelen med 1-3 positive lymfeknuder var steget.

Tabel 8 Antal positive lymfeknuder pr år

Antal	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
0	1269 56%	1512 58%	1705 58%	1599 59%	1600 57%	1627 57%	1777 58%	1740 57%	1743 57%	1898 58%	1792 54%	1881 55%	1748 51%
1-3	615 27%	635 24%	765 26%	654 24%	726 26%	745 26%	747 25%	761 25%	740 24%	798 24%	929 28%	912 27%	1027 30%
4-50	396 17%	462 18%	487 16%	468 17%	486 17%	498 17%	522 17%	532 18%	600 19%	594 18%	585 18%	602 18%	657 19%
Sum	2280	2609	2957	2721	2812	2870	3046	3033	3083	3290	3306	3395	3432

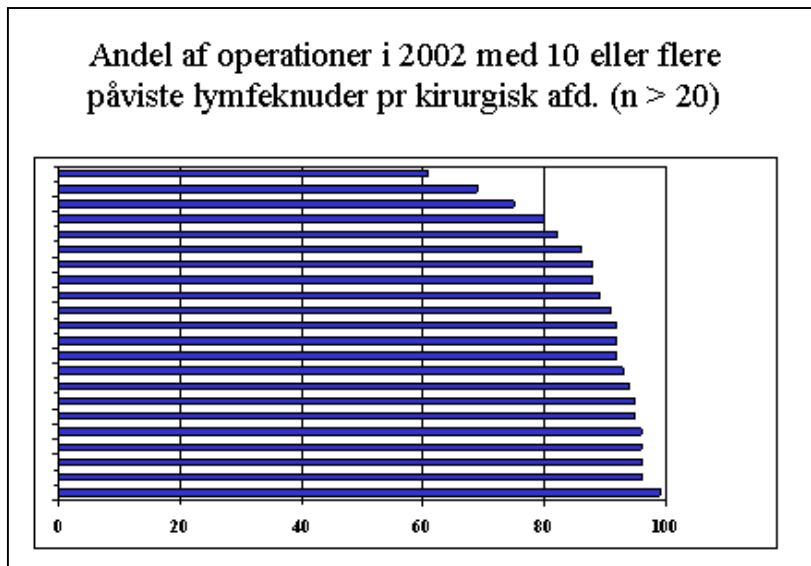
figur 4 viser resultaterne ved sentinelnode teknikken. Som forventet påvises der færre lymfeknuder med sentinel node metoden, men andelen af nodenegative er kun lidt større for denne gruppe patienter end for de øvrige 57% mod 49%. Andelen af patienter med 1-3 positive lymfeknuder i sentinel node gruppen er 36% mod 28% for de øvrige

Figur 4 resultatet for Sentinel Node teknik versus resten.



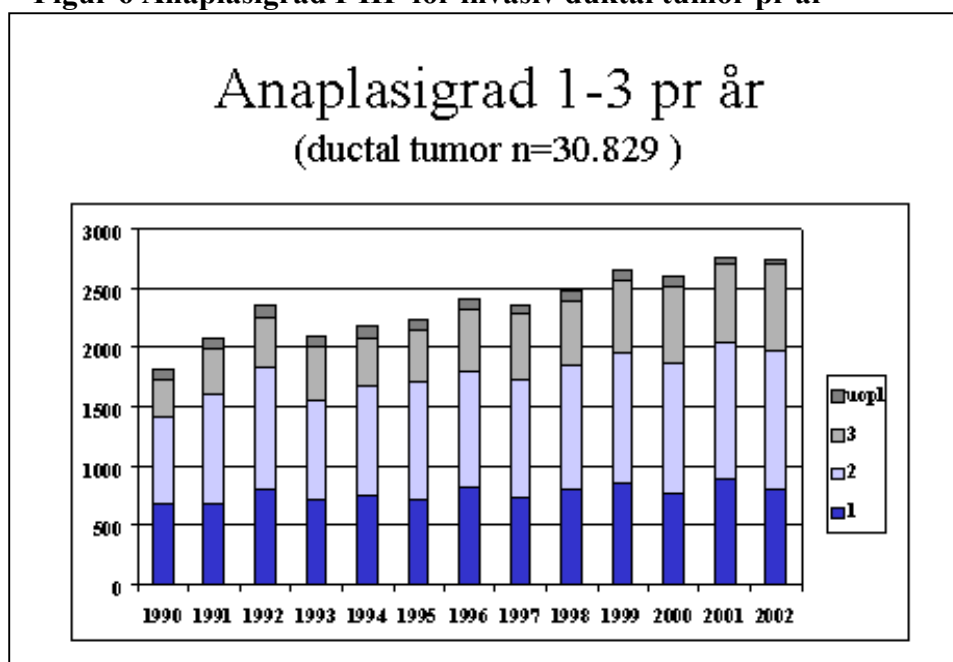
Figur 5 viser hvorledes de forskellige kirurgiske afdelinger ligger med hensyn til andel af operationer, hvor der er udtaget 10 eller flere lymfeknuder. De fleste afdelinger har over 90 % operationer, hvor der er udtaget > 10 lymfeknuder.

Figur 5 Andel af operationer med 10 eller flere udtagne lymfeknuder pr kirurgisk afdeling



Anaplasigraden er bestemt for de invasive duktaletumorer. Der er ialt 30.829 patienter med den diagnose i 89- og 99-protokollerne. Udviklingen fra de forgående år er fortsat. Andelen af grad I og grad II er nogenlunde uændret, mens der er en fortsat stigning i andelen af grad III til 26% i 2002. Andelen af uoplyste er stadig faldende til 1% i 2002.

Figur 6 Anaplasigrad I-III for invasiv duktaletumor pr år



Fordelingen af Receptorstatus ses i tabel 9.

Andelen af patienter med uoplyst receptorstatus er i løbet af perioden faldet og er nu nede på ca 5%. Andelen af receptor negative og receptorpositive er uændret fra sidste år.

Tabel 9 Receptorstatus pr år

Receptorstatus	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Negativ	340 14%	402 15%	508 17%	512 18%	654 23%	622 21%	669 21%	689 22%	676 21%	676 20%	674 19%	608 17%	637 17%
Positiv	1416 59%	1705 63%	2044 67%	1877 67%	1754 60%	1934 65%	2133 69%	2108 67%	2147 67%	2413 71%	2573 75%	2741 78%	2776 78%
Uoplyst	640 27%	610 22%	496 16%	412 15%	488 17%	401 14%	311 10%	361 11%	401 12%	317 9%	202 6%	167 5%	168 5%
Total	2396	2717	3048	2801	2896	2957	3113	3158	3224	3406	3449	3516	3581

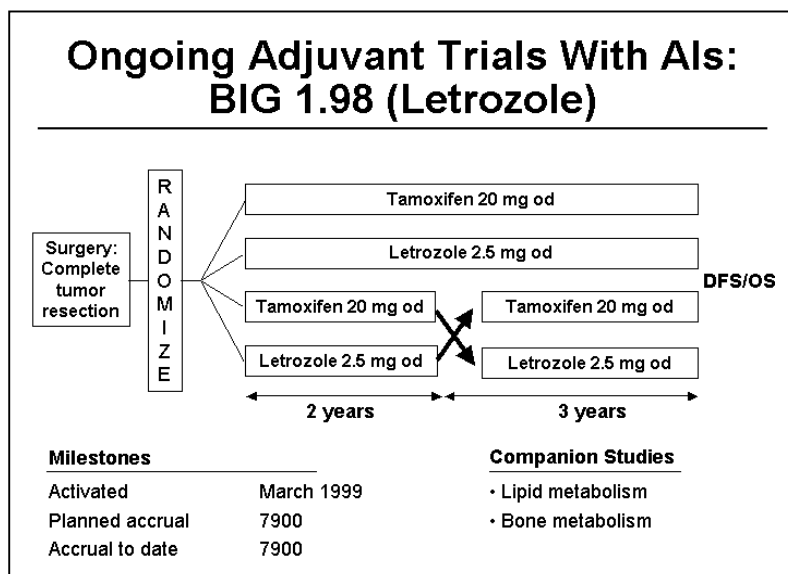
Status for BIG 1-98 (DMCG 97c).

H.T.Mouridsen

Dette studie påbegyndtes i 1997 hos postmenopausale patienter med receptor positiv højrisiko tumor, hos hvem standardbehandling er Tamoxifen.

Oprindeligt blev der randomiseret kun til 2 arme (Tamoxifen versus arometasehæmmeren Letrozole), men fra marts 1999 til 4 arme (se fig.1).

Figur 1



Andre studier som belyser værdien af adjuverende behandling med arometasehæmmere vil også blive publiceret inden for de nærmeste år, herunder studier som belyser arometasehæmmernes effekt på lipid og knoglemetabolismen.

Det er meningen at der skal indgå i alt 7900 patienter. Aktuelt (jan. 2003) er indgået 7600 patienter, heraf ca. 1396 fra Danmark.

Studiet er primo marts lukket for yderligere rekruttering af patienter. Den første interimanalyse forventes i løbet af 2003.

DBCG planlægger sideløbende translations studier specielt med henblik at karakterisere endokrin resistens.

Der er juni 2002 publiceret resultater af en tilsvarende undersøgelse, hvor aromatasehæmmeren Anastrozole er sammenlignet med Tamoxifen alene og med kombinationen af de to præparater (Lancet 2002:359:2131-39.). I det studie blev godt 9000 randomiseret (tabel 1)

Tabel 1

ATAC Trial: Study First Events				
First events	Anastrozole (n=3125)	Tamoxifen (n=3116)	Combination (n=3125)	Total (n=9366)
Local recurrence	67	83	81	231
Distant recurrence*	158	182	204	544
Contra-lat. breast cancer	14	33	28	75
invasive	9	30	23	62
Ductal carcinoma i.s.	5	3	5	13
Deaths before recurrence	78	81	70	229
Total	317	379	383	1079
	(10.1%)	(12.2%)	(12.3%)	(11.5%)

*Including 5 deaths (2 on anastrozole, 1 on tamoxifen, and 2 on the combination) which were attributed to breast cancer without prior information about recurrence.

Som det fremgår af tabel 1 findes med Anastrozole, i forhold til Tamoxifen, en reduktion i antallet af lokalrecidiver, recidiv svarende til kontra laterale mamma samt fjernrecidiver. Patienter som modtager kombinationsbehandlingen har samme risiko for recidiv som patienter der får Tamoxifen alene.

Der er ingen forskel i antal dødsfald i de tre grupper (Tabel 2)

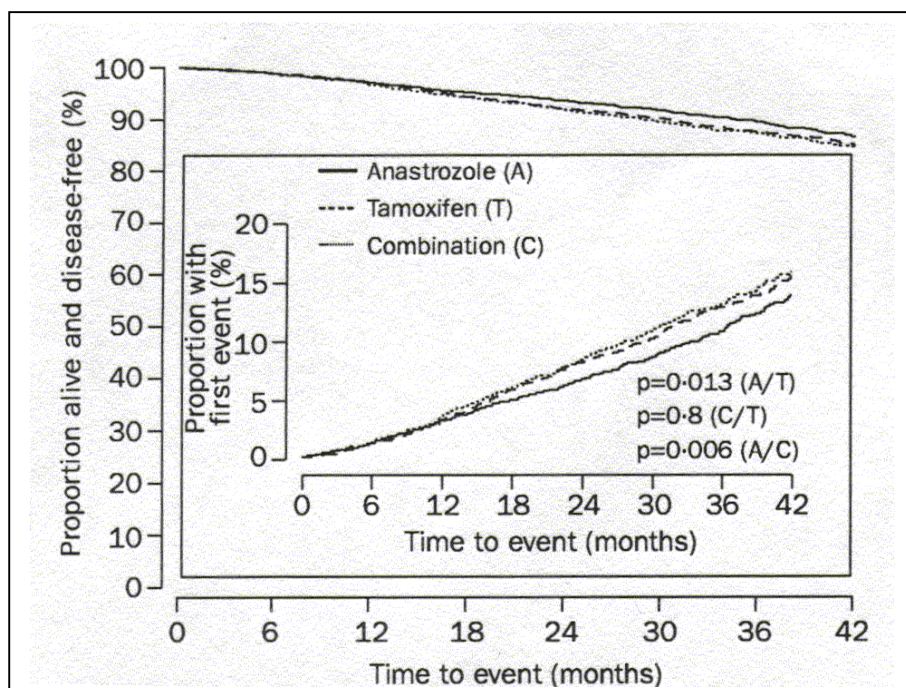
Tabel 2

ATAC Study: Events at Any Time				
Events at Any Time	Anastrozole (n=3125)	Tamoxifen (n=3116)	Combination (n=3125)	Total (n=9366)
Distant recurrence*	180	203	232	615
Deaths after recurrence	122	122	145	389
All deaths	200	203	215	618

*Including 5 deaths (2 on anastrozole, 1 on tamoxifen, and 2 on the combination) which were attributed to breast cancer without prior information about recurrence.

Figur 2 viser Kaplan-Meier kurverne for sygdomsfri overlevelse samt sandsynligheden for recidiv. Den absolutte reduktion af risikoen for recidiv er således, trods statistisk signifikant, kun få procent. DBCG's anbefaling, hvad angår adjuverende endokrin behandling til postmenopausale patienter, er fortsat som standard 5 års behandling med tamoxifen. Dette er også i overensstemmelse med internationale anbefalinger.

Figur 2



Status for SBG 2000-1 (DBCG 99b og 99d)

Michael Andersson

Formålet med denne undersøgelse er hos præmenopausale og perimenopausale højrisiko patienter (dvs. tumor > 20mm og /eller node positive, og/eller malignitetsgrad I-III, og/eller receptor negativ og/eller under 35 år) at sammenligne effekten af 7 serier adjuverende CEF (cyklofosamid, epirubicin, fluracil) i standarddosis med 7 serier CEF doseret i.h.t. leukocytnadir efter 1. serie. Det primære endpoint er recidivfri overlevelse. Der er planlagt indgang i undersøgelsen af i alt 1500 patienter.

I første serie gives hos alle patienter standard dosis af CEF (600,60,600 mg/m²). Leukocytnadir måles på dag 10,12,15.

Dosis af CEF i de efterfølgende serie 2-7 fremgår af tabel 1.

Tabel 1

SBG 2000-1	
Dosis af CEF i serie 2-7	
<input type="checkbox"/>	WBC <1: 450, 45, 600 mg/m ²
<input type="checkbox"/>	1 < WBC < 2: 600, 60, 600 mg/m ²
<input type="checkbox"/>	2 < WBC < 3: Randomiser:
<input type="checkbox"/>	600, 60, 600 mg/m ² vs 900, 75, 600 mg/m ²
<input type="checkbox"/>	3 < WBC: Randomiser:
<input type="checkbox"/>	600, 60, 600 mg/m ² vs 1200, 90, 600 mg/m ²

Patienter som således efter første serie har leukocytnadir under 1 fortsætter med reduceret dosis. Hvis leukocytnadir er mellem 1 og 2 fortsættes med standard dosis.

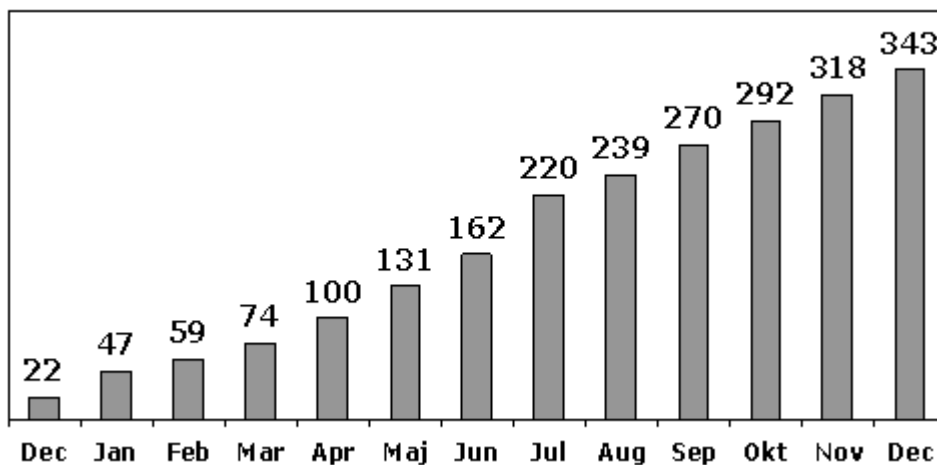
Hvis leukocytnadir er mellem 2 og 3 randomiseres patienterne til standard dosis versus eskaleret dosis.

Studiet er aktiveret i alle danske og næsten alle svenske centre. Rekrutteringen er påbegyndt i Sverige januar 2001 og i Danmark oktober 2001.

Pr. 31.12.02 er der fra de svenske afdelinger indgået i alt 662 og fra de danske afdelinger 343 patienter. Tilgangen fra de danske afdelinger over tiden fremgår af Fig.1.

Figur 1

SBG 2000-1



Kumuleret antal patienter registreret 2001-1 i Danmark

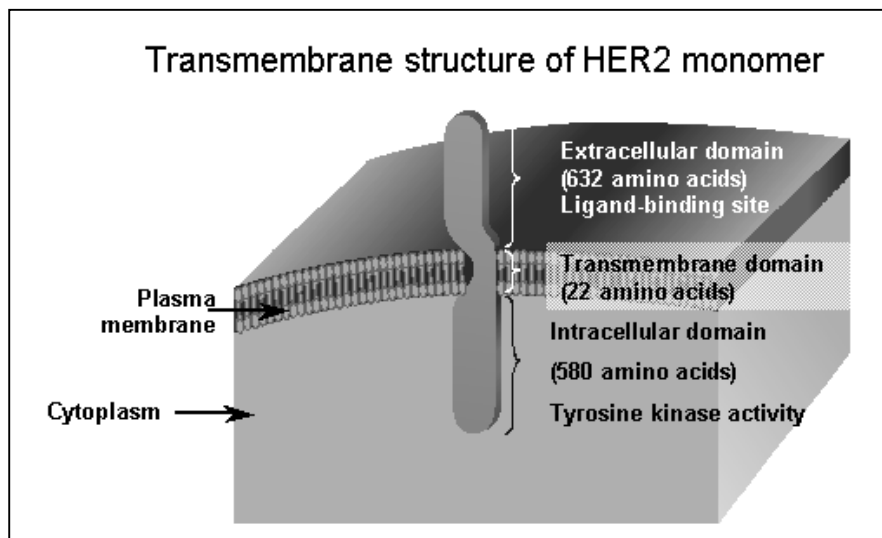
31.12.02 er registreret i alt 1005 patienter hvoraf ca. 70 % bliver randomiseret. Med den aktuelle registreringsrate på ca. 60 patienter pr. måned forventes rekruttering til studiet at afslutte ultimo 2003.

Adjuverende Herceptin. Hera-protokollen

Michael Andersson

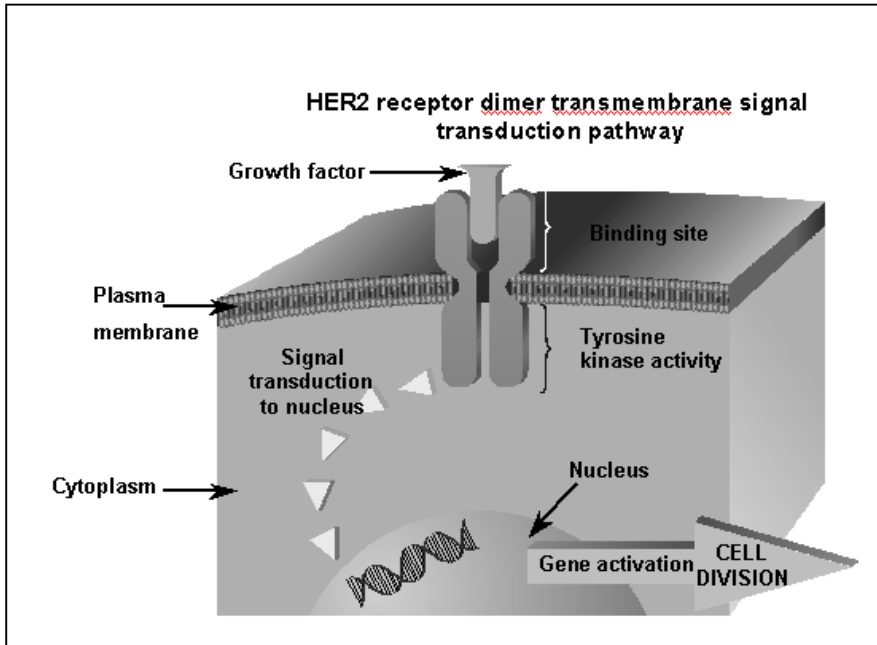
Vækst-faktor receptoren HER-2 har såvel en extracellulær som en intracellulær D (Fig.1).

Figur 1



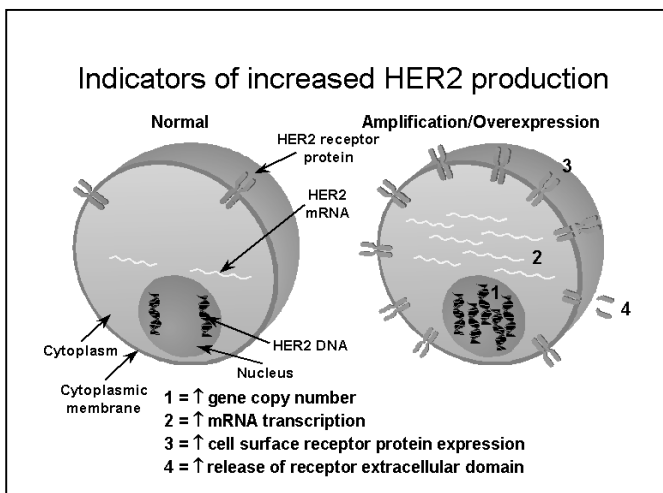
Ved binding af vækstfaktor til vækstfaktorreceptoren sker en dimerisering af HER-2 receptoren og efter tyrosin kinase enzymesystemet aktiveres medførende genaktivering (Fig.2).

Figur 2



Tumorceller karakteriseret ved amplifikation eller overexpression af HER2 receptoren er karakteriseret ved øget antal genkopier, øget mRNA transkription, øget expression af receptoren på dens overflade og øget afgift af det extracellulær receptor domæne (Fig.3).

Figur 3



HER-2 genamplifikation eller receptor overekspression optræder ved metastaserende mamma cancer i ca. 30 % af tilfældene. HER 2 positive tumorer har normal dårligere prognose end de HER2 negative tumorer.

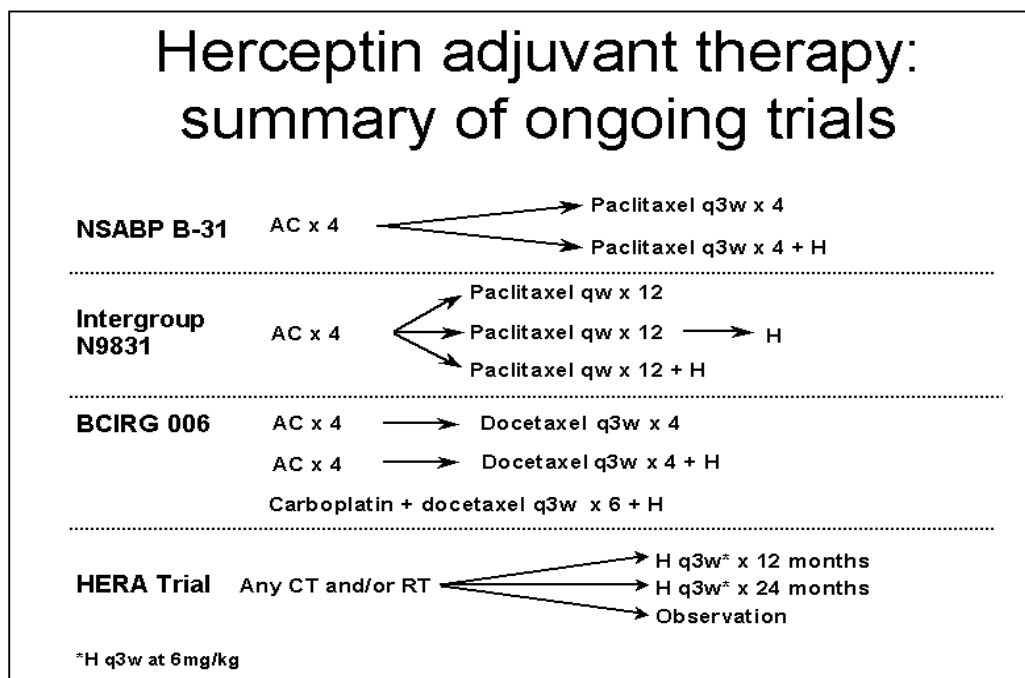
Et anti-HER2 monoclonalt antistof, trastuzumab (Herceptin) er blevet anvendt i undersøgelser ved metastaserende sygdom.

Herceptin er anvendt som monoterapi hos patienter der tidligere har fået flere linier kemoterapi. I alt indgik i en fase 2 undersøgelse 222 patienter. Der opnåedes respons hos 5 % (blandt de som var 3+ ved immunhistokemisk undersøgelse for HER2 receptoren var responsraten 18 %). Median tid til progression var 3 måneder.

Herceptin er også blevet anvendt som første linie behandling i kombination med kemoterapi. I kombination med taxanholdig kemoterapi er i denne situation vist at både den mediane tid til progression og overlevelsen øges signifikant ved tillæg af Herceptin til kemoterapi (hhv. 7,4 versus 4,6 måneder og 25 versus 20 måneder).

Dette er baggrunden for der nu er påbegyndt flere undersøgelser hvor Herceptin anvendes som adjuverende behandling. Disse er vist i Fig.4

Figur 4



Formålet med HERA undersøgelsen er at sammenligne sygdomsfri interval hos patienter med mamma cancer med overexpression af HER2, randomiseret til ingen Herceptin versus Herceptin i 1 år versus Herceptin i 2 år.

Undersøgelsen gennemføres i international regi i samarbejde med BIG (Breast International Group). Det er planen at der skal indgå i alt 3200 patienter, som forventes rekrutteret over en 4 års periode. Pr. 31.12.2002 er randomiseret i alt 693 patienter i 210 centre i 32 lande. Der randomiseres nu godt 100 patienter pr. måned.

Forretningsorden for Kirurgisk Udvalg – DBCG

Peer Christiansen

Definition

DBCG's Kirurgiske Udvalg er et videnskabeligt udvalg nedsat af DBCG's Forretningsudvalg med reference til Forretningsudvalget.

Formål:

Kirurgisk Udvalg har som formål:

- at rådgive Forretningsudvalget i spørgsmål om diagnostik og behandling af mammacancer inden for det kirurgiske område,
- at varetage kirurgisk rådgivning over for amtsudvalg og de enkelte kirurgiske klinikker,
- at udarbejde og løbende opdatere de kirurgiske retningslinier i DBCG's landsdækkende behandlingsprogrammer,
- at initiere og koordinere videnskabelige projekter eller delprojekter i kirurgisk regi,
- at godkende nye kirurgiske procedurer og forskningsprojekter,
- at samarbejde med andre videnskabelige udvalg inden for rammerne af DBCG med henblik på løsning af fælles faglige problemstillinger.

Sammensætning og konstituering

Alle mammakirurgiske og plastikkirurgiske centre i landet har en repræsentant i udvalget. Det enkelte center udpeger selv sin repræsentant, som ved forfald til et møde kan erstattes af en suppleant.

Formanden for DBCG's Kirurgiske Udvalg udpeges og konstitueres af medlemmerne af Kirurgisk Udvalg for en periode af 4 år. Fra udvalget udpeges en gruppe på 6 personer, der sammen med formanden udgør Kirurgisk Arbejdsudvalg. Medlemmerne af Arbejdsudvalget vælges ligesom formanden for en 4-årig periode, og kan genvælges en gang. For at sikre en nogenlunde løbende udskiftning af medlemmerne lægges terminerne for valg til Arbejdsgruppen og for Formandsvalget således, at der er henholdsvis 4 og 3 på valg hvert andet år.

Mindst et kirurgisk medlem af udvalget skal samtidig have sæde i DBCG's Forretningsudvalg.

Mødeaktivitet

Medlemmerne af Kirurgisk Udvalg mødes mindst 1 til 2 gange årligt fortrinsvis i forbindelse med møderne i Dansk kirurgisk Selskab forår og efterår. Der kan oprettes ad hoc underudvalg med mødeaktivitet, som ligesom møder i Kirurgisk Arbejdsudvalg kan tilpasses behovet.

DBCG refunderer ikke udgifter til rejse eller ophold i forbindelse med udvalgets møder.

Arbejdsfordeling

Arbejdsudvalget indkalder medlemmerne og udarbejder dagsorden for møderne i *Kirurgisk Udvalg*. Ved møderne udpeges en referent. Det må tilstræbes, at beslutninger tages i enighed. Kan enighed ikke opnås, afgøres sagen ved simpel stemmeflerhed blandt de fremmødte medlemmer.

Kirurgisk Udvalg behandler emner indenfor den kirurgiske behandling af brystkræft. Udvalget har ret til at tage beslutninger, drage konklusioner og udfærdige videnskabelige publikationer, som herefter forelægges DBCG's Forretningsudvalg for at sikre den overordnede koordination og en optimal udnyttelse af databasen. Kirurgisk Udvalg kan nedlægges ved beslutning af Forretningsudvalget.

Kirurgisk Arbejdsudvalg varetager den løbende aktivitet og kontakt til DBCG's Forretningsudvalg og de øvrige videnskabelige udvalg, ligesom det også udfærdiger oplæg til diskussion i Kirurgisk Udvalg herunder f.eks. forslag til ændrede retningslinier.

Patologisk anatomi i forbindelse med DCIS rekommandationer.

Eva Balslev og patologi udvalget

Indledning

Duktalt karcinoma in situ mammae (DCIS) er en præmalign lidelse og udgør omkring 5% af alle brystneoplasier i ikke screenede populationer og 12-14 % i screenede.

I den DBCG-protokol der er udsendt til alle afdelinger i 2002 er DCIS- afsnittet ikke blevet revideret. Patologi-udvalget har nu færdiggjort et nyt DCIS afsnit. Protokollen vil blive udsendt snarest muligt.

Patologi

Makroskopi

Da man ikke ofte har en præoperativ diagnose, vil det primære indgreb være en excision udført som en lumpektomi,. Dette gælder især de non-palpable læsioner, som også ofte er 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 præparatet ved non-palpable forandringer giver god vejledning i identifikation af indexlæsionen.

Der tilstræbes minimum 10 mm fri rand, såvel makroskopisk som mikroskopisk.

Mikroskopi

Et ideelt klassifikationssystem for DCIS skal være let at anvende for patologen, skal være reproducerbart imellem patologer og korrelere med radiologiske fund og være med til at give prognostiske informationer.

Der har været forslået mange forskellige klassifikationer. Van Nuys klassifikation opfylder en stor del af kriterierne for en anvendelig og prognostisk model for den histologiske klassifikation.(6,7.8).

Van Nuys klassifikation inddeler forandringen i 3 grupper.

Klassifikationen baserer sig udelukkende på kerneforandringer og tilstedeværelse af nekrose efter følgende kriterier

- Gruppe 1:** Kernegrad 1 eller 2, ingen nekrose.
- Gruppe 2:** kernegrad 1 eller 2, nekrose tilstede
- Gruppe 3:** Kernegrad 3, nekrose kan være tilstede eller ej.

Kerneforandringerne inddeles i 3 grader:

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

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

Grad 3: Kerner større end 2 x erythrocytdiameter med vesikulært kromatin og 1 til flere nucleoler

Den tidligere inddeling af DCIS på basis af arkitektur og vækstform skal ikke benyttes mere. En undtagelse er ren mikropapillær type, som tilsyneladende er mere udbredt i brystet og formentlig har en dårligere prognose.

Læsionen udbredelse registreres i mm. Multifokalitet angives i tilfælde af, at der foreligger en proces som ikke er afgrænset makroskopisk eller røntgenologisk, og der er flere spredt liggende foci med normalt mammavæv imellem. Størrelse af DCIS –læsionen angives som diameter af det største fokus.

Som noget nyt skal der foretages receptorstatus, idet en stor gruppe af ER-positive patienter vil kunne tilbydes adjuverende behandling.

Lobulært karcinom in situ (LCIS) betragtes som et tilfældigt fund og udskæring er som tidligere. Relation til resektionsrande har ingen betydning for kirurgisk intervention.

Lidt litteratur

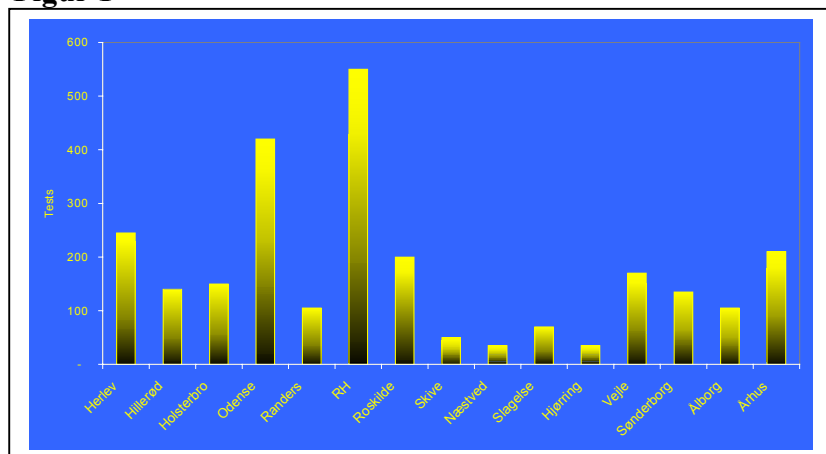
1. Sharma,S, Hill.A.D., McDermott E.W, O'Higgins N.J. Ductal carcinoma in situ of the breast. Current management. Eur J Surg Oncol 1997; 23: 191-197.
2. Ottesen G.L, Graversen H.P, Blichert-Toft M, Christensen I.J, Andersen J.A. Carcinoma in situ of the female breast. 10 years follow up results of a prospective nationwide study. Breast Cancer Res. and Treat. 62; 197-210, 2000.
3. Blichert-Toft M, Andersen J.A, Dyreborg U. Carcinoma in situ mammae. Ugeskr.f. læg. 152; 1803-1806, 1998.
4. Mammography Screening Evaluation Group, HS Copenhagen Corporation. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991- March 1997. APMIS S83; 1-44, 1998.
5. Silverstein M.J, Lagios M.D, Waisman J.R, Martino S, Baron P, Lewinsky B.S, Colburn W.J, Gamagami P. Margin width: a critical determinant of local control in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. Abstract, ASCO 1998
6. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. The Lancet. 1995; vol. 345: 1154-1157.
7. Shoker BS, Slone JP. DCIS grading schemes and clinical implications. Histopathology 199; 35: 393-400.
8. Consensus conference of classification of ductal carcinoma in situ. Cancer;1997, vol. 80: 1798-1802.

Indrapportering af HER2-status til DBCG.

Birgitte Bruun Rasmussen

Det fremgår af de vedlagte tabeller og kurver, at efterhånden samtlige patologiafdelinger i Danmark nu har taget Herceptesten i brug (fig.1).

Figur 1



Som det fremgår af figur 2 er det meget varierende, hvor mange analyser de enkelte afdelinger har lavet, og der er også nogen variation i, hvor mange procent positive, man får. På landsplan er der 41 % positive, 2+ og 3+.

Figur 2

	neg	+	++	+++	Total
HS Rigshosp.	40	44	16	45	145
Herlev	42	34	29	33	138
Hillerød	20	12	5	3	40
Roskilde***	9	7	13	19	48
Næstved*	1	9	3	9	22
Slagelse	2	5	4	3	14
Odense**	53	78	27	57	215
Sønderborg*	18	12	6	13	49
Vejle	51	37	4	23	115
Holstebro	12	7	9	7	35
Skive	3	7	6	6	22
Århus	16	1	0	7	24
Randers	13	9	8	20	50
Ålborg	4	11	6	11	32
Hjørring	5	0	1	1	7
Total	289	273	137	257	956

	%neg	% 1+	%2+	%3+
HS Rigshosp.	28%	30%	11%	31%
Herlev	30%	25%	21%	24%
Hillerød	50%	30%	13%	8%
Roskilde***	19%	15%	27%	40%
Næstved*	5%	41%	14%	41%
Slagelse	14%	36%	29%	21%
Odense**	25%	36%	13%	27%
Sønderborg*	37%	24%	12%	27%
Vejle	44%	32%	3%	20%
Holstebro	34%	20%	26%	20%
Skive	14%	32%	27%	27%
Århus	67%	4%	0%	29%
Randers	26%	18%	16%	40%
Ålborg	13%	34%	19%	34%
Hjørring	71%	0%	14%	14%
Median	28%	30%	14%	27%

Figur 3 viser resultatet af den første kvalitetskontrol, også her er der lidt variation afdelingerne imellem, men dog aldrig mere end en afvigelse på 1 grad.

Alt i alt vurderer Patologiudvalget, at selvom vi endnu ikke er fuldstændigt ensrettede, er det relativt beskedne forskelle på niveau med dem, vi så, da vi startede vores kvalitetskontrol af hormonreceptorerne. Vi forventer derfor, at der efterhånden som testen bliver indarbejdet og rutinemæssig, kommer mere ensretning i analyseresultaterne.

Figur 3

		Resultat				HIER		Farvemetode	
		A	B	C	D	Vandbad	MBO	Hånd	Maskine
	Reference	1+	Negativ	2+	3+	+			+
1	Roskilde	1+	Negativ	2+	2+	+			+
2	Hjørring	1+	Negativ	2+	3+	+			+
3	Randers	2+	Negativ	1+	2+	+		+	
4	Ålborg	1+	Negativ	2+	3+	+			+
5	Næstved	1+	Negativ	2+	2+		+	+	
6	Odense	1+	Negativ	2+	2+	+		+	
7	Slagelse	1+	Negativ	2+	3+	+		+	
8	Århus	Negativ	Negativ	1+	2+	+		+	
9	Sønderborg	1+	Negativ	2+	3+	+			+
10	RH	2+	Negativ	2+	3+	+			+
11	Holstebro	2+	Negativ	1+	3+	+			+
12	Hillerød	1+	Negativ	1+	1+	+			+
13	Vejle	1+	Negativ	2+	2+	+			+
14	Herlev	1+	1+	2+	3+	+		+	
15	Skive	2+	1+	2+	3+		+		+

DBCg's statutter

H.T. Mouridsen

DBCg's statutter, senest revideret i 1990 er nu igen blevet revideret.

Den reviderede udgave er vedlagt Informationsbladet som addendum I. De væsentligste revisioner i forhold til 1990 udgaven vedrører forretningsudvalgets funktioner, som nu også omfatter en rådgivning over for sundhedsmyndigheder, samt forretningsudvalgets sammensætning idet der nu er blevet suppleret med repræsentation fra Dansk Selskab for Diagnostisk Radiologi, Dansk Selskab for Cancerforskning samt Dansk Selskab for Klinisk Genetik. Endelig er repræsentationen fra Dansk Selskab for Intern Medicin nu overdraget til Dansk Selskab for Medicinsk Onkologi. Statutterne kan i øvrigt hentes på DBCg's hjemmeside www.dbcg.dk.

DCTB. Danish Centre for Translational Breast Cancer Research.

H.T. Mouridsen

DCTB er blevet etableret på initiativ fra Kræftens Bekæmpelse (Julio E. Celis).

Medlemmerne af DCTB er:

Danish Cancer Society (Institute of Cancer Biology):

Julio E. Celis (DCTB Steering Group Member)

Pavel Gromov,

Irina Gromova,

José Moreira,

Department of Proteomics in Cancer

Anne E. Lykkesfeldt

Department of Tumor Endocrinology

Jiri Bartek,

Jirina Bartkova,

Jiri Lukas,

Claudia Lukas,

Department of Cell Cycle and Cancer

Eugene Lukanidin,

Noona Ambartsumian,

Mariam Grigoria,

Department of Molecular Cancer Biology

Per Guldberg,

Per Thor Straten,

Department of Cell Biology and Cancer

Marja Jäättelä,

Apoptosis Laboratory

Jørgen H. Olsen,

Institute of Cancer Epidemiology

The Royal Veterinary and Agricultural University:

Nils Brüner (DCTB Steering Group Member),

Institute of Pharmacology and Pathobiology

University Hospital of Copenhagen:

Mogens Blichert-Toft,
*Finsen Centre,
Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)*

Kerstin Sandelin,
Department of endocrine and Breast Surgery

Henning Mouridsen (DCTB Steering Group Member),
Department of Oncology

Fritz E. Rank,
Department of Pathology

University of Southern Denmark:

Peter Roepstorff,
*Department of Biochemistry and Molecular Biology,
Danish Biotechnology Instrument Centre*

University of Aarhus:

Torben Ørntoft,
Department of Clinical Biochemistry

Lars Bolund,
Institute of Human Genetics

Formålet med etablering af denne gruppe er i tværfagligt samarbejde, foreløbigt i pilotstudier på tumormaterialet fra Rigshospitalet

- at identificere og funktionelt karakterisere gener og proteiner fra brystkræft patienter
- at belyse proteiners involvering i biokemiske pathways
- at vurdere genetisk information som prognostiske og prædiktive faktorer
- at udvikle nye molekylære biologiske diagnostiske test med henblik på påvisning af mammacancer i tidligt stadie.

På længere sigt er det håbet at studierne vil kunne organiseres på langt bredere basis både klinisk og eksperimentelt, som led i DBCG's nationale og internationale samarbejde.

Mammarekonstruktion.

Christen Krag

DBCG anbefaler at alle mastektomerede patienter bør have information om muligheden for og tilbud om sekundær rekonstruktion (som varetages i plastikkirurgisk regi).

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.

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.

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)

Ad Neoplasi

- a) Ved invasiv cancer kendes sygdomsstadiet sjældent præcist præoperativt. Interessen for primær brystrekonstruktion vil naturligt være størst hos yngre og midaldrende kvinder. 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 denne gruppe af patienter, hvor risikoen for lokalrecidiv i løbet af de første 10 år postoperativt er beskeden.
- b) Ved DCIS 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 axillexairese jvf. afsnittet om DCIS.

Ad 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.

Hos kvinder, som efter genetisk rådgivning ønsker forebyggende operation vil primær brystrekonstruktion være et relevant behandlingstilbud.

Det vides, 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, selvom beregning af de individuelle risiko kan foretages efter

forskellige algoritmer, 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. Afhængig af risikoens størrelse vil en betydelig overbehandling finde sted, men 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.

Profylaktisk kirurgi

Tilbudet om profylaktisk kirurgi bør formentlig være tilgængeligt for de relativt lille gruppe kvinder som efter moden overvejelse ønsker en sådan behandling, men på grund af det beskedne antal klienter være centraliseret.

Målgruppen er:

- A. Kontralateral ”profylaktisk primær brystrekonstruktion” hos kvinder med unilateral Mammasygdom:
 - 1. Kvinder, som er genbærer med unilateral DCIS eller invasiv cancer.
 - 2. Kvinder med familiær forekomst af brystkræft (genstatus ej kendt) med unilateral DCIS eller invasiv cancer.
- B. Bilateral ”profylaktisk primær brystrekonstruktion” hos kvinder med øget risiko for at udvikle brystkræft:
 - 1. Kvinder, som er BRCA-bærere med høj livstidsrisiko for udvikling af brystkræft.
 - 2. Kvinder med familiær forekomst af brystkræft (genstatus ej kendt), som efter genetisk rådgivning anses for at have øget livstidsrisiko.

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

Postmastektomirekonstruktion

Der foreligger ikke prospektivt randomiserede undersøgelser, der klart viser en forbedret livskvalitet hos kvinder, som 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 at evt. adjuverende strålebehandling og cytotoxisk kemoterapi er afsluttet. 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 dybdeadhærencer 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 lapplastisk eller lapplastik alene.

Postlumpektomirekonstruktion

I ca. 5% af lumpektomier bliver det kosmetiske resultat utilfredsstillende med betydelig deformering 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 asymmetri af lettere grad og kan, hvis behovet er tilstede, behandles v.h.a. en kontralateral mammaplastik.

DBCG anbefaler:

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 af primær cancer mammae. Brystkirurgen udfører det ablative indgreb og plastikkirurgen det rekonstruktive indgreb med brystkirurgen som den ansvarlige for patientforløbet og DBCG indberetningen.
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. Mastektomi med primær brystrekonstruktion bør 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.

Ovenstående retningslinier vedr. brystrekonstruktion er udarbejdet i samarbejde med DBCG's kirurgiske udvalg. Retningslinierne vil efter behandling i DBCG's forretningsudvalg blive udsendt på DBCG's hjemmeside.

Status for sentinel node

Nis Rytto

Indledning

I forbindelse med udarbejdelse af den nye DBCG-protokol i foråret 2001 blev kirurgisk udvalg enige om at udarbejde nogle retningslinier vedrørende sentinel node teknikken. Det var på det tidspunkt, hvor teknikken for alvor var ved at blive etableret på flere centre her i landet. Formålet med arbejdet var at få indført teknikken på alle afdelinger så hurtigt som muligt, da det var forudsigeligt, at teknikken hurtigt ville blive et krav fra patienterne. Desuden ønskede udvalget at sikre, at der blev gjort nogenlunde efter samme retningslinie landet over og desuden at hver enkelt afdeling efter en prøveserie blev certificeret til at benytte teknikken til aksilstatuering af brystkræftpatienter.

De rekommandationer udvalget nåede frem til, er de krav, der er nævnt i protokollen. Der skal udføres mindst 30 sentinel node procedurer per år, hvilket vil kræve, at der opereres ca. 80-100 mammacancerpatienter per år.

Inden metoden tages i brug, skal der foretages en prøveserie på 30 sentinel node procedurer med fuld aksilbackup. I denne serie skal der være den detectionsrate på mindst 80% og der må være højst 1 falsk negativ. Det er vigtigt at prøveserien foretages på et uselekeret materiale med klinisk stadie 1 brystkræft. Hvis patienterne i prøveserien selekteres for meget, f.eks. ved ultralydsskanning af aksillen med finnålsbiopsi af suspekterede glandler, vil der være for få node positive i serien og man vil således ikke få testet metoden ordentligt. Med andre ord skal der således helst i prøveserien være ca. halvdelen, der viser sig at være node positive.

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

Metode

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

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.

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.

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.

Kirurgisk udvalg nedsatte en arbejdsgruppe, der skulle tage sig af implementeringen. På daværende tidspunkt var der 4 afdelinger i landet, der havde taget metoden i brug og hver i sær havde lavet deres prøveserier. De 4 personer i arbejdsgruppen var en repræsentant fra hvert af disse 4 steder. Arbejdsgruppen skulle være behjælpelig med indførelsen af teknikken på de forskellige afdelinger, hvis der skulle være behov for det. Når en afdeling er færdig med prøveserien modtager de besøg af medlemmer af arbejdsgruppen med henblik på certificering.

Hørsholm	Hanne Galatius
Rigshospitalet	Esbern Friis
Århus	Jens Peter Garne
Odense universitets Hospital	Nis Rytto

Med henblik på placering af mammakirurgien i de enkelte amter udsendte arbejdsgruppen først et brev til samtlige opererende afdelinger. Det viser sig, at indførelse af sentinel node teknikken har haft meget stor indflydelse på at behandlingen af brystkræftpatienter bliver samlet på langt færre enheder end tidligere. Bortset fra Storstrøms amt har de øvrige amter besluttet at behandlingen skal foregå i et eller to centre per amt. I Storstrøms amt er der indtil for nylig opereret på 4 steder, men

ved mødet blev det oplyst, at der nu opereres 3 steder, nemlig Næstved, Nykøbing Falster og Nakskov. Det er dog højst sandsynligt, at også dette amt i løbet af kort tid vil centralisere behandlingen på 1 eller 2 behandlingssteder.



Siden arbejdsgruppen blev nedsat er der sket certificering af 4 nye afdelinger, nemlig Herlev, Randers, Vejle og Åbenrå. De centre, der er markeret med gult på overheaden, er de centre, hvor prøveserien er i gang og flere af dem er ved at være færdige. Der resterer således kun ganske få steder, hvor teknikken ikke er begyndt at blive anvendt, (de blå punkter på kortet).



Gul: Hjørring, Holstebro, Esbjerg, Svendborg
Ringsted, Næstved, Nykøbing

Blå: Ålborg, Skive, Herning, Roskilde, Stege
Nakskov

Grøn: Randers, Århus, Vejle, Åbenrå, Hørsholm
Rigshospitalet, Hørsholm, Herlev

Vedrørende valg af detektionsmetode er det anført i DBCG-protokollen, at valget er frit. Alle afdelinger indtil nu har dog valgt en af de 3 metoder, der er vist på overheaden. Generelt er det sådan, at de steder hvor der er mulighed for at lave en lymfoskintigrafi, bliver dette udført. Det kræver som regel at der er en nuklearmedicinsk afdeling i tæt forbindelse til mammacentret. Hvad angår de centre, der ikke råder over en nuklearmedicinsk afdeling, tegner fremtiden sig således, at

man inden for en kort tidsramme kan erhverve mobile gammakameraer, som kan bruges peroperativt og som ikke fylder ret meget. På den måde vil de, der ønsker at få lavet skintigrafi, kunne få dette udført peroperativt.

Detektionsmetode

Radioaktiv markør + farve + gammaprobe

Radioaktiv markør + farve + scintigrafi +gammaprobe

Radioaktiv markør + scintigrafi + gammaprobe

Projekt vedrørende morbiditet ved sentinel node.

A. Husted Madsen

Jeg vil gerne fortælle om projektet Sentinel node og morbiditet. Projektet er godkendt af DBCGs forretningsudvalg den 9. December 2002, og har sin baggrund i, at man i DBCG regi i forbindelse med indførelse af sentinel node proceduren har villet undersøge morbiditeten i forbindelse med indførelsen af sentinel node. Jeg vil senere redegøre for, baggrunden for at vi har valgt at undersøge den samlede morbiditet i forbindelse med sentinel node metoden.

Der foregår i øjeblikket nogle store randomiserede undersøgelser af SN proceduren i England, USA og jeg mener også i Australien. På trods af man endnu ikke kender resultatet af disse randomiserede undersøgelser er SN proceduren standard i behandlingen af cancer mamma mange steder, og i DK bliver metoden stadig mere udbredt.

Så hvorfor egentlig lave SN ?

Hvorfor lave Sentinel Node procedure ?

- Miltenburg et al: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. J Surg Res 1999; 84(2):138-142.*—detektionsrate på 84 %
- accuracy på 98 %
- falsk negativ rate på 5 %.
- højeste detektionsrater i studier hvor man klinisk ikke havde mistanke om spredning til aksillens lymfeknuder (96 %)
- Kombinationen af farvestof og radioaktiv tracer (93 %)
- ved invasive 95 % og intakte tumorer (96%)

Mange af de studier, der hidtil er publiceret omkring SN proceduren har omhandlet metodens anvendelighed til at kunne forudsige patienterne aksilglandelstatus. I en metaanalyse af Miltenburg har man fundet en detektionsrate på 84 %, en accuracy på 98 % og en falsk negativ rate på 5 %.

Metaanalysen har medtaget studier, hvor man kun har benyttet fx farvestof til at finde SN, og derved fås der lavere detektionsrater. Der er i dag ikke tvivl om, at de højeste detektionsrater findes ved kombinationen farvestof og radioaktiv tracer. Man kan så diskutere, lymfoscintigrafiens rolle i SN proceduren.

Som det fremgår er metoderne altså anvendelige til at kunne detektere SN i tilstrækkelig grad og forudsige patienternes lymfeknudestatus

Hvorfor lave Sentinel Node procedure

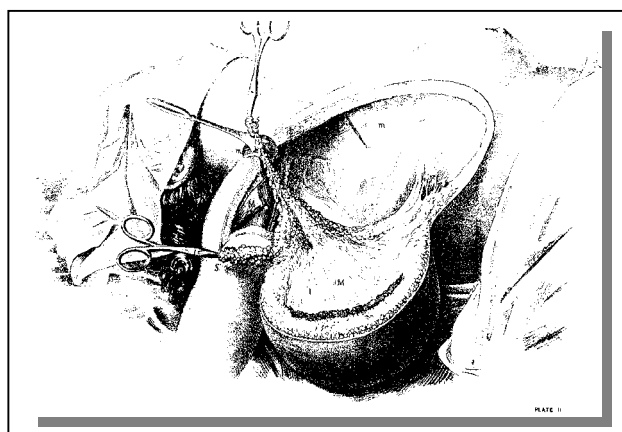
- Nødvendigt med information om spredning til lymfeglandler i aksillen
- Finder 10-15 % flere patienter med metastaser
- Forudsiger bedre patienternes lymfeknudestatus
- For visse patienter er overlevelsen som baggrundsbefolkningen
- Patienter lever længere recidivfrit

Og det viser sig også, at SN proceduren er bedre til at forudsige patienternes lymfeknudestatus end modificeret aksilrømning sv.t. level I og level II, som har været og bliver brugt flere steder stadig væk herhjemme. Man finder således 10 – 15 % flere patienter med metastaser med SN proceduren, idet man bl.a. finder flere patienter med mikrometastaser.

Samtidig har man en formodning om, at morbiditeten er mindre, og det er derfor en fordel at benytte en mere skånsom metode i behandlingen af patienterne, idet der for visse patientgrupper er en glimrende overlevelse som baggrundsbefolkningen, og flere patienter lever længere recidivfrit, hvilket stiller krav om en mindre morbiditet.

Hvorfor lave Sentinel Node procedure ?

- Stiller krav om mindre morbiditet
- Kun halvdelen har metastaser på diagnosetidspunktet
- Ved indførelse af screening er dette tal højere.



Radikal mastektomi a.m. Halsted

Samtidig er det målet at nedsætte antallet af aksilindgreb, idet kun halvdelen har metastaser på diagnosetidspunktet, og ved indførelse af screening, er dette tal højere.

Som nævnt tidligere har man i DBCG regi ønsket at undersøge om morbiditeten nu også vitterlig bliver mindre.

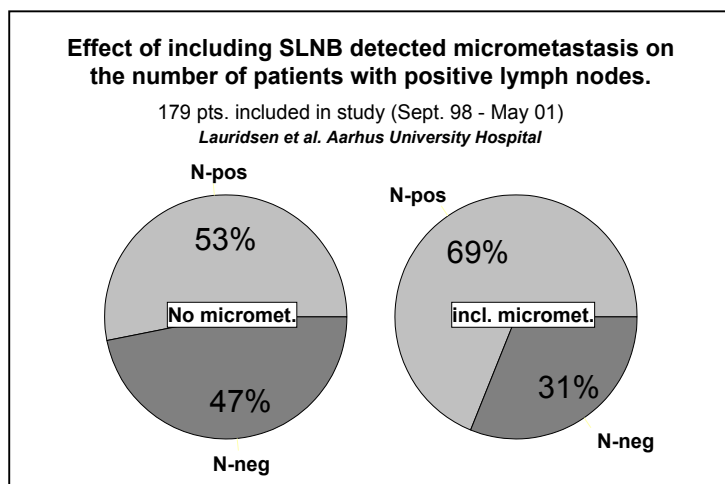
Rapport fra DBCG's radioterapiudvalg

Marie Overgaard

DBCG's radioterapiudvalg har med virkning fra januar/februar 2003 indført nedenstående 2 ændringer i indikationen for postoperativ strålebehandling.

1. Betydningen af indførelsen af sentinel node biopsi for indikationen for strålebehandling. Anvendelsen af sentinel node biopsi har medført, at antallet af lymfeknude-positive patienter øges med 10-20%. Dette er bekræftet både i udenlandske og danske undersøgelser. Problemet kan illustreres i et materiale fra Århus Amtssygehus beskrevet i Trine Lauridsens ph.d. arbejde december 2001. Fig.1 viser, at det øgede antal lymfeknudepositive patienter stort set alle, kun "har mikrometastaser. Uden sentinel node teknik, ville disse mikrometastaser ikke være fundet, og patienterne ville da være rubriceret som lymfeknude-negative. Spørgsmålet er nu, om der er indikation for samme lokoregionære strålebehandling som for "sande" lymfeknudepositive patienter.

Figur 1



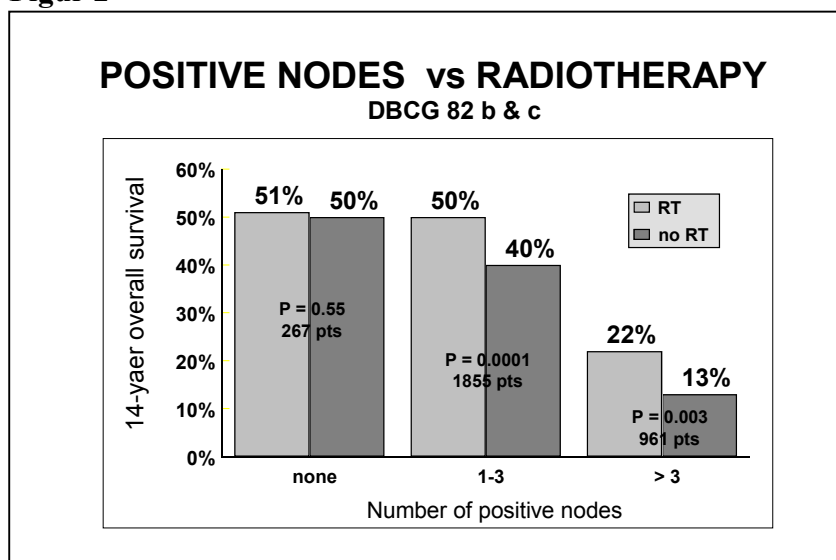
Der er aktuelt international konsensus om, at postoperativ lokoregionær strålebehandling er indiceret til patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder (NIH Konsensus og St. Gallen Konsensus 2000).

Resultaterne fra DBCG 82b+c protokollerne viser imidlertid også betydelig overlevelsesgevinst af postoperativ strålebehandling for patienter med 1-3 positive lymfeknuder (Fig.2) og dette er baggrunden for, at alle lymfeknudepositive patienter hidtil er anbefalet postoperativ strålebehandling i Danmark. Vi har imidlertid ikke evidens for, at patienter, som kun har mikrometastaser i aksillymfeknuder har en tilsvarende overlevelsesgevinst.

Da der kun er få års erfaring med sentinel node diagnostik, er der både internationalt og nationalt usikkerhed om, hvad mikrometastaser i en eller flere aksillymfeknuder betyder for prognosen, både med hensyn til risiko for lokalt recidiv og med hensyn til risiko for fjernmetastaser. I udlandet har man på flere centre valgt at behandle patienter med mikrometastaser analogt med lymfeknudenegative patienter. Der er dog undersøgelser, som tyder på dårligere recidivfri overlevelse for patienter med mikrometastaser sammenlignet med sande lymfeknudenegative, hvilket taler for at give adjuverende systemisk behandling. Dertil kommer, at sentinel node teknikken versus rutine aksildissektionen fortsat vurderes i randomiserede undersøgelser m.h.p. om det er forsvarligt at undlade axildissektion hos sentinel node negative. Ind til videre er det derfor på

den sikre side, at foretage axildissektion ved fund af mikrometastaser. Men da et af formålene med indførelsen af sentinel node diagnostikken har været at reducere armmorbiditeten, vil det ikke være rimeligt at belaste disse patienter med mikrometastaser yderligere ved også at give postoperativ strålebehandling. Man har derfor i DBCG besluttet, at mikrometastaser i regionale lymfeknuder defineres og registreres på patologiskemaet, og DBCG's anbefaling for behandling fremgår af figur 3.

Figur 2



Figur 3

DBCG anbefaling 2003

Vedr.: Patienter med mikrometastaser i en eller flere axil lymfeknuder påvist ved sentinel teknik eller alm. axildissektion.

Bør fortsat tilbydes regelret axildissektion.

Bør fortsat tilbydes adjuverende systemisk behandling.

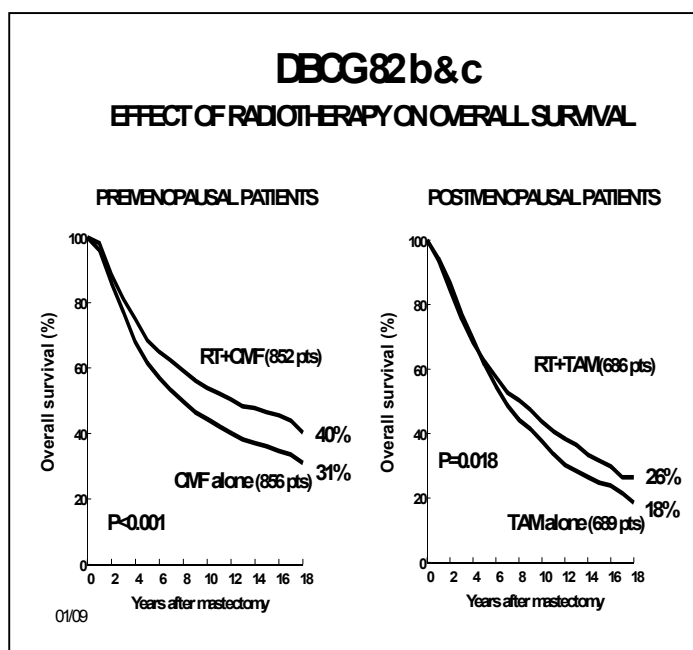
men

Tilbydes ikke længere standard strålebehandling efter mastektomi, og efter lumpektomi gives kun strålebehandling mod residuale mamma (som ved lymfeknude negative patienter).

2. Betydningen af sidelokalisationen af tumor for strålebehandling.

Indikationen og targetområdet for strålebehandling er en afvejning mellem den potentielle forbedrede primære og sekundære tumorkontrol, og den øgede risiko for morbiditet. Denne afvejning er bl.a. gjort, når vi i DBCG har valgt at undlade aksilbestrålingen, når > 10 lymfeknuder er fjernet. Den mest alvorlige morbiditet i forbindelse med strålebehandling for brystkræft er iskæmisk hjertesygdom, og deraf følgende øget mortalitet. Resultaterne af DBCG 82-b og c har vist en betydelig overlevelsesgevinst af postoperativ strålebehandling til højrisiko patienter, som også får adjuverende systemisk behandling. Som det fremgår af figur 4 har vi nu 18 års observation af disse studier, som fortsat viser 8-9% absolut overlevelsesgevinst for strålebehandlede patienter.

Figur 4

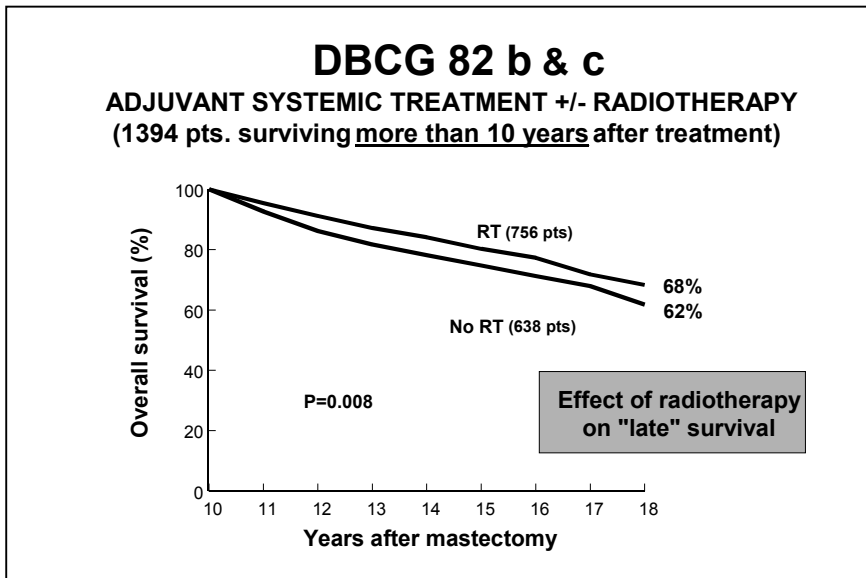


Inger Højris har i sit ph.d. arbejde foretaget en grundig analyse af stråleinduceret iskæmisk hjertesygdom i disse 2 protokoller. Efter 12 års observation er der ikke fundet øget risiko for iskæmisk hjertesygdom hos strålebehandlede patienter sammenlignet med ikke strålebehandlede patienter. Da strålepåvirkninger af hjertet i adskillige studier først optræder sent efter 10-20 års observation er der foretaget en supplerende analyse af de patienter, som var i live 10 år eller mere efter primær behandling (Fig 5). Figuren viser, at de strålebehandlede patienter fortsat klarer sig signifikant bedre end de ikke strålebehandlede, hvilket indirekte betyder, at der selv hos langtidsoverlevende ikke er øget dødelighed af hjertesygdom. Dette er imidlertid påvist i en række ældre randomiserede studier af postoperativ strålebehandling, hvor langtidsbeskadigelsen af hjertet ophæver den gunstige effekt på brystkræft dødeligheden. Der er derfor grund til at være meget omhyggelig med strålebehandlingsteknikken. Problemet størst, når de parasternale lymfeknuder skal inkluderes, og når der skal gives strålebehandling efter brystbevarende operation. Risikoen forstærkes yderligere ved anvendelsen af adjuverende kemoterapi med antracykliner (epirubicin), som nu er standard.

Inkluderingen af de parasternale lymfeknuder er baseret på en ikke afklaret hypotese, som aktuelt er under testning i en EORTC protokol. Der forventes ikke resultater fra dette studium før om 5-10 år. Da den potentielle risiko for beskadigelse af hjertet formodentlig kun er øget ved at inkludere de

parasternale lymfeknuder for venstresidige tumorer, har man i DBCG valgt at undlade at bestråle de parasternale lymfeknuder på venstre side, både efter mastektomi og efter lumpektomi.

Figur 5



Konklusionen er derfor som det fremgår af figur 6. Denne ændring vil i princippet også på længere give mulighed for at evaluere betydningen af parasternal bestråling, idet man vil kunne sammenligne (i øvrigt ensartet behandlet) patienter med henholdsvis højre - og venstresidige tumorer.

Figur 6

DBCG anbefaling 2003

Vedr.: Target for loko-regionær strålebehandling hos lymfeknude positive patienter.

Højresidige tumorer: Target inkluderer fortsat parasternale lymfeknuder.

Venstresidige tumorer: Target inkluderer ikke længere parasternale lymfeknuder, uanset om primær operation er mastektomi eller lumpektomi.

Alt kendt lokoregionær sygdom skal dog inkluderes