

DBCG

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP
INFORMATIONSBLAG NR 38
JUNI 2006

Formandsberetning 2005-6.....	2
Status for registrering i dbcg-databasen og allokering til protokoller i 2005.	5
Guidelines, Kirurgi.....	17
Guidelines, Sentinel node.....	18
Stage migration, som resultat af sentinel node.....	20
Guidelines, LCIS.	25
Gradering af invasivt lobulært carcinom.....	28
20 års opdatering af DBCG 82 b og c vedr. postoperativ strålebehandling efter mastektomi hos højrisiko patienter i adjuverende systemisk behandling.....	31
Prognose efter loco-regionalt recidiv i DBCG i DBCG 82B og 82C.....	32
Prognostisk effekt af østrogen receptorstatus i relation til alder og tiden efter operation.....	33
Adjuverende Herceptin (Herceptin®).....	37
Påvisning af HER2. Status og kvalitetssikring.....	42
Apokrine cyster og apokrin cancer.....	47
TOP2A. STEPP analyser. (Subpopulation Treatment Effect Pattern Plots).....	49
TOP2A som prognostisk og prædik markør.	54

Formandsberetning 2005-6

Peer Christiansen

Ved det årlige repræsentantskabsmøde er det passende at gøre status over det forløbne år, og det vil jeg da også forsøge at gøre her. Jeg ved, at en sådan beretning kan virke lidt kedelig, når man får den læst op, men skal jeg holde styr på alle hændelser, er jeg nødsaget til at have et manuskript at støtte mig til. Jeg har dog forsøgt at live det lidt op med enkelte slides, som jeres øjne kan hvile på, og jeg har forsøgt at fatte mig i korthed, selvom der er sket en hel del i året, der fortjener at blive omtalt her.

Som det også har været tilfældet de foregående år, er der i løbet af 2005 sket en ajourføring af DBCG's retningslinier, og der er også kommet nye afsnit til om lokoregionært recidiv og LCIS. Vi indledte i starten af året en opdateringsrunde, som nu er ved at være færdig. Som noget nyt blev der opfordret til, at de enkelte afsnit skulle udformes efter en skabelon, som også er tilgængelig på hjemmesiden. På nuværende tidspunkt er der gennemført opdatering af de diagnostiske, patologiske og kirurgiske afsnit, og det skal vi i løbet af dagen høre mere om, ligesom vi bliver præsenteret for aspekter af LCIS-afsnittet. Løbende opdatering af de nationale retningslinier for brystkræft er i dag en meget vigtig forudsætning for at vi lever op til de krav til behandling, som er udstukket i Kræftplan II, og det er derfor meget tilfredsstillende at gøre status og konstatere, at denne proces foregår kontinuerligt.

DBCG skal som et multidisciplinært forum hele tiden stræbe efter at inddrage alle aspekter af sygdommen. Det er baggrunden for, at der arbejdes på at etablere et videnskabeligt udvalg, der skal fokusere på den translationelle forskningsaktivitet, der jo øges år for år. Udvalget, der kommer til at erstatte det eksisterende tumorbiologiske udvalg, er ikke helt på plads endnu, men i løbet af kort tid forventer vi, at Forretningsudvalget godkender et sæt statutter for dets virke. Derimod er der i det forgangne år etableret et nyt epidemiologisk udvalg, som allerede har holdt det første møde. Vi forventer med etablering af dette at kunne styrke den epidemiologiske forskningsaktivitet, herunder at gøre en indsats for at indsamle epidemiologiske data til DBCG's register.

En status over det videnskabelige udbytte i 2005 vil rette fokus mod den medicinske onkologi, hvor der i det forløbne år er kommet vigtige publikationer, som DBCG har ydet et ikke uvæsentligt bidrag til. Det er således med offentliggørelsen af BIG 1-98 studiet fra Breast International Group ved ASCO-mødet og med publikation i New England Journal of Medicine i december yderligere konfirmeret, at aromatasehæmmerne er tamoxifen overlegne i den adjuverende behandling af postmenopausale højrisikopatienter. Det har dog været Herceptin-behandling, der har trukket de store overskrifter i 2005, og den gevinst, der er dokumenteret i bl.a. HERA-studiet fra BIG, hvori danske patienter indgår i forholdsvist stort antal, har med rekordfart medført, at behandlingsstrategierne ændres til gavn for den patientgruppe, der hidtil har haft den dårligste prognose. Jeg vil også gerne fremhæve et rent dansk DBCG-studium, som er offentliggjort i efteråret 2005. Det er TOP2A-undersøgelsen, der peger på, at antracyclinholdige kemoterapiregimer nok ikke er CMF overlegne, hvis der ikke er amplifikation i TOP2A genet, og dermed øget aktivitet af topoisomerase-enzymet. Hvorvidt det skal udmøntes i en differentieret behandlingsstrategi må dog afvente nøjere analyser, idet undersøgelsen også gav det uventede resultat, at en nedsat enzymaktivitet også var ledsaget af øget epirubicinfølsomhed, hvilket synes at forvirre begreberne. Vi vil formentlig høre mere om dette senere i dagens program, hvor også Herceptin-sagen uddybes.

I det forløbne år er vi nået det mål at alle danske kvinder med brystkræft gennemgår operation på afdelinger, hvor der tilbydes sentinel node biopsi. Det kan vi i DBCG være glade og stolte over. Udviklingen er gået forholdsvis hurtigt fra 2001, og frem for alt er metoden indført støt og roligt på en kontrolleret facon, der har bevirket, at der har været forbavsende få problemer undervejs. Det også til trods for, at metodens indførelse også, pga. kravet om mindst 30 årlige procedurer, har virket som en katalysator for, at brystkræftkirurgien er blevet samlet på færre afdelinger. At udviklingen er gået så glat kan vi bl.a. takke certificeringsgruppen bestående af Hanne Galatius, Esbern Friis, Jens Peter Garne og alt for tidligt afdøde Nis Rytto for. Bl.a. med baggrund i at målet om ”sentinel node til alle” er nået, har vi i 2005 kritisk gennemgået sentinel node forskrifterne og foretaget en gennemgående revision, som vil blive præsenteret senere på dagens program.

År 2005 har været præget af Sundhedsstyrelsens udgivelse af *Kræftplan II*. Hovedanbefalingerne i denne er styrket tobaksforebyggelse, optimering af patientforløb – organisering i pakker, forbedring af den kræftkirurgiske kvalitet og styrket monitorering og formidling af data, der dokumenterer kvaliteten af indsatsen. Ydermere lægges der vægt på forbedret grundlag for implementering af medicinske standardbehandlinger, og der er af Sundhedsstyrelsen udarbejdet en MTV-baseret model for vurdering af lægemidler. Det er denne model, der har været anvendt i forbindelse med Kræftstyregruppens overvejelser og godkendelse af brugen af Herceptin som adjuverende behandling ved brystkræft. Det skal her understreges, at der er lagt speciel vægt på den kirurgiske behandling i den nye plan, hvilket vi i DBCG hilser velkomment, og det var da også et af de væsentligste punkter i det bilag til Kræftplan II, som vi leverede i foråret 2005. Der er allerede iværksat et udvalgsarbejde under Sundhedsstyrelsen, med henblik på implementeringen af kræftplanens anbefalinger på det kirurgiske område. DBCG er ikke direkte involveret i dette arbejde, idet Dansk Mammakirurgisk Selskab på vegne af Dansk Kirurgisk Selskab varetager området brystkræft, men det oplæg, de er kommet med, er i fuld overensstemmelse med indholdet af det førnævnte notat fra DBCG.

Samtidig med den øgede bevågenhed omkring kræftsygdomme, som det blev udmøntet først i Kræftplan I og senest i Kræftplan II, er der altså et stigende krav om dokumentation af kvaliteten i behandlingen. DBCG's database, hvori der siden starten i 1977 er registreret mere end 75.000 patienter, er dog ikke opbygget med fokus på kvalitetsindikatorer, der er egnede til umiddelbar offentliggørelse. Der er derimod tale om en registrering af data, der er beregnet på videnskabelig forskning og langtidsresultater. Vi kommer dog ikke uden om, at vi også for brystkræftsygdommen skal kunne levere data, der kan benyttes til kvalitetsvurdering af de forskellige aspekter af behandlingen. Med det formål har en gruppe med bl.a. repræsentanter fra DBCG's forretningsudvalg og på initiativ fra Amtsrådsforeningen udarbejdet en omfattende rapport, der lancerer i alt 11 kvalitetsindikatorer, der sætter fokus på de fleste aspekter af sygdomsbehandlingen. Indikatorsættet bygger på data, der indhentes fra eksisterende registre herunder DBCG, LPR, Cancerregistret, Patobanken og de regionale screeningsdatabaser. De 11 indikatorer har været i offentlig høring, og de er blevet positivt modtaget. Efterfølgende har *Styregruppen for de Nationale Kvalitetsprojekter* vurderet indikatorsættet og anbefalet, at kvalitetsmonitorering iværksættes med udgangspunkt i de 11 indikatorer. På nuværende tidspunkt er det dog endnu ikke fastlagt i hvilket regi, det skal tilrettelægges og organiseres. I løbet af den nærmeste fremtid vil det blive afgjort, om brystkræft vælges som det 8. sygdomsområde i Det Nationale Indikatorprojekt (NIP). Sker det ikke, anbefaler Styregruppen, at DBCG iværksætter kvalitetsmonitoreringen i regi af de landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser. Vi har allerede haft de første kontakter med Kompetencecenter Nord (KCN), der i givet fald skal hjælpe med opbygningen af databasen og analyse og formidling af resultater, og det er i DBCG forventningen, at 2006 bringer os meget nærmere målet om at kunne

dokumentere kvaliteten i behandlingen. På dette sted vil jeg ikke undlade at udtrykke DBCG's store taknemmelighed overfor Mogens Blichert-Toft uden hvis ihærdige og kyndige indsats som dokumentalist vi aldrig havde fået gennemført dette meget store arbejde.

I KOF-rapporten, der udkom i slutningen af 2004, lægges der op til en markant styrkelse af rammerne for den kliniske kræftforskning, og denne anbefaling er også medtaget i Kræftplan II. Der forudsættes deri etablering af multidisciplinære cancergrupper, og i de seneste år er der da også blevet etableret adskillige sådanne, ofte med DBCG som forbillede. Denne udvikling er baggrunden for, at der nu også er etableret en officiel sammenslutning: *Danske Multidisciplinære Cancer Grupper* (DMCG.dk), hvis væsentligste formål er at etablere samarbejde imellem de enkelte multidisciplinære cancergrupper med fokus på alle aspekter af forskning, overvågning og varsling, vidensspredning og udarbejdelse af retningslinier, og som noget meget essentielt rådgivning overfor andre instanser om DMCG-ernes funktioner og finansiering. Hver enkelt DMCG har tre repræsentanter i DMCG.dk, hvis første formand i øvrigt er Torben Palshof, der også har været initiativtageren til den proces, der har ført til etableringen. Under DMCG.dk oprettes en række underudvalg, hvortil hver gruppe skal udpege mindst et medlem. DBCG har endnu ikke sat navne på vore repræsentanter, men det vil ske i den nærmeste fremtid. Som en af de første opgaver har DMCG.dk deltaget i en arbejdsgruppe, der ved udgangen af 2005 har uarbejdet et notat, der nøje definerer og specificerer opgaver og organisation for en DMCG. De øvrige repræsentanter i gruppen var fra Amtsrådsforeningen, H:S og Sundhedsstyrelsen. Et lignende notat er under udarbejdelse vedrørende nydannelsen *Regional Infrastruktur for Klinisk Kræftforskning* (RIKK), der også blev lanceret i KOF-rapporten. Resultatet heraf ventes med spænding af mange, dels fordi RIKK-konstruktionen ikke har været umiddelbart forståelig for alle med interesse i kræftforskning, dels og nok så vigtigt, fordi RIKK-erne skal være på plads før de bevilgede midler til kræftforskning, der er udløst efter Kræftplan II, kan fordeles.

Vi er nu startet på et nyt år, som vi ikke ved hvad bringer. Jeg er dog sikker på, at vi i forbindelse med den kommende regionsplanlægning står overfor en del organisatoriske og strukturelle ændringer i sundhedsvæsnet, og at dette også vil få væsentlig betydning på brystkræftområdet. Hvor meget det vil influere på 2006 kan man kun gisne om på nuværende tidspunkt, men på screeningsområdet må der komme nye initiativer. Det skulle jo nu langt om længe være sikkert, at regionerne har forpligtet sig på at sikre, at der er mammografiscreening over hele landet inden udgangen af 2007. Det må betyde, at der meget snart må tages de første skridt til igangsætning i de regioner, hvor man ikke i forvejen har været i gang. Da det jo har været DBCG's holdning, at screening burde være et tilbud til alle danske kvinder i den relevante aldersgruppe, hilser vi udviklingen varmt velkommen, og vi vil selvfølgelig stille os til disposition på alle måder til det arbejde, der må gøres, før det hele er faldet på plads.

Som tidligere vil jeg gerne, inden jeg afslutter min beretning, fremsætte det ønske, at der fortsat kommer nye initiativer og nye projektforslag til DBCG også i 2006. I DBCG's database ligger der meget betydelige datamængder med uudnyttet forskningspotentiale, som bare venter på, at nogen kaster sig over det. Med disse ord vil jeg afslutte beretningen og ønske alle et godt år 2006.

Status for registrering i dbcg-databasen og allokering til protokoller i 2005.

S. Møller, cand.stat.

Indledning.

Status for DBCG's registreringer for 2005 er opgjort pr. 1. maj 2006. Der var på det tidspunkt registreret 3.380 patienter. Antallet af nye indberetninger har været svagt stigende over årene indtil 2002, men i 2003 og 2004 var der et fald på ca. 150 pr år. Vi mente sidste år, at dette måtte skyldes manglende indberetninger, da forekomsten af brystkræft ifølge Cancerregistret og Danmarks statistik var stadig stigende.

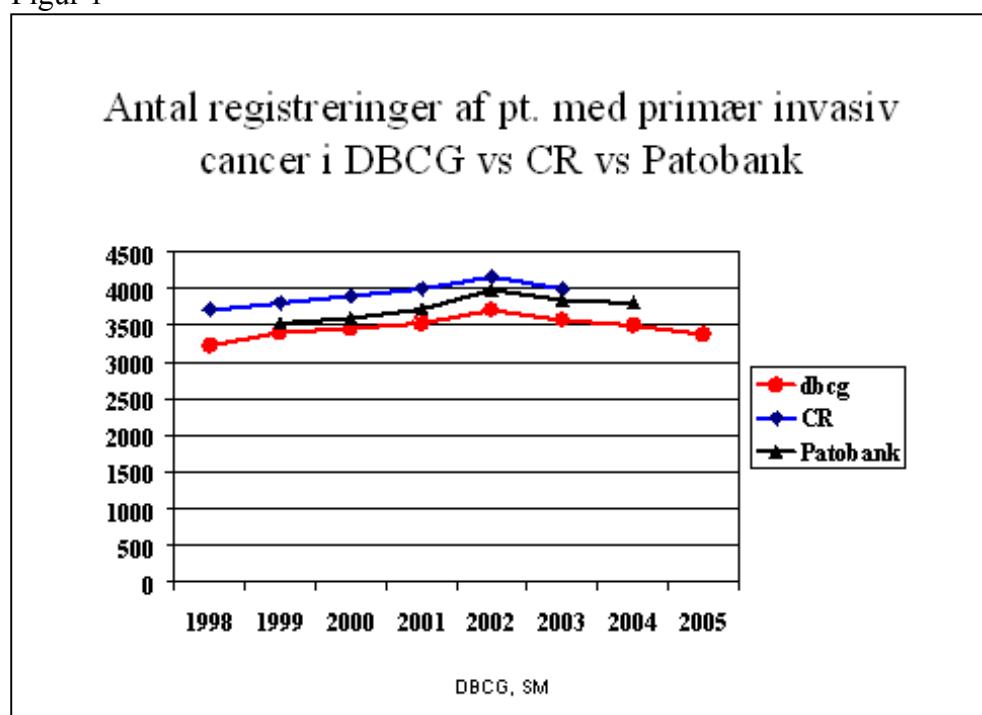
En sammenkøring mellem Patobanken omfattende patienter registreret i patobanken i perioden 1999-2004 og DBCG's register viste, at der i den periode manglede 1649 nyregistreringer i DBCG, svarende til 7% pr år. Der var en tydelig sammenhæng mellem alder og manglende indberetning, idet der for patienter i aldersgruppen 18-69 år manglede ca. 3%, for aldersgruppen 70-79år manglede 8% og for de ældste patienter ≥ 80 år manglede 18%.

Der var 546 registreringer i DBCG som manglede i Patobanken, flest fra de første år,: 216 i 1999, 109 i 2000, faldende til ca 50 pr år i 2002, 2003 og 2004.

Der var desuden 1377 registreringer i Patobanken (1999-2004) af patienter, der ifølge DBCG var opereret før 1999, dvs at det formentlig er patienter med recidiver, eller anden malign sygdom, der er registreret med diagnose som primær brystkræft.

Vi rykkede efterfølgende for de patienter, der var indgået i Patobanken i 2004 og som manglede i DBCG, og det viste sig, at det overvejende drejede sig om patienter, der udelukkende havde fået foretaget en biopsi. Desuden var der ganske få patienter, som var døde indenfor kort tid efter operation, og en lille gruppe, hvor diagnosen var benign. Af de 320 registreringer, der manglede i 2004, er der foreløbig kommet indberetninger på de 233. Figur 1 viser antal indberetninger ifølge DBCG, Cancerregisteret og Patobanken, dog er antal indberettede til DBCG i 2004 efter den omtalte rykker procedure næsten lig (se tabel 1b) antallet i patobanken.

Figur 1



Antal pr år og protokol-serie ses i tabel 1a+ 1b

Tabel 1a. Antal registreringer fordelt på 89-99-01-04 protokol-serier (1990-2000)

Protokol	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
89-protokol	2396 100%	2713 100%	3048 100%	2801 100%	2896 100%	2957 100%	3113 100%	3158 100%	2920 91%	1049 30%	500 14%
99-protokol									304 9%	2363 70%	2958 86%
01-protokol											
04-protokol											
Sum	2396	2713	3048	2801	2896	2957	3113	3158	3224	3412	3458

Tabel 1b. Antal registreringer fordelt på 89-99-01-04 protokol-serier (2000-2005)

Protokol	2000	2001	2002	2003	2004	2005
89-protokol	500 14%	39 1%				
99-protokol	2958 86%	3494 98,5%	590 16%			
01-protokol			3129 84%	3577 99%	290 8%	
04-protokol					3453 98%	3390 100%
Sum	3458	3533	3707	3577	3743	3390

I de følgende tabeller vises fordelingen af patienternes karakteristika , samt deres behandling for årene 1999-2005. Fordelingerne for årene 1989-1999 er vist i de tidligere informationsblade.

Fordelingen på protokoller i 2005

I perioden 1990 –1998 var fordelingen af allokering til protokollerne ret konstant over årene med ca 33% i lavrisikogruppen (protokol A), 6% , 17% og 12% i høj-risiko grupperne (protokol B, C og D) mens ca 32% ikke kom protokol. Efter indførelsen af de nye kriterier i 1999 for definition af henholdsvis lav-risiko og højrisko patienter ændredes fordelingen, således at lav-risiko gruppen faldt fra 33% til 17% , andelen der kom i protokol B steg fra 6% til 15% og andelen i protokol C steg fra 17% til 34%, mens andelen i protokol D+E er uændret på ca 12%. Andelen af patienter, der ikke kom i protokol faldt fra 32% til 22%. Denne udvikling er stabiliseret i 2002-2005, dog er der efter rettelserne via Patobanken til 2004-tallene kommet en stigning i antallet af patienter udenfor protokol, idet der er registreret flere med kun biopsi. se tabel 2 og 3.

Tabel 2

Antal patienter allokeret til DBCG-protokollerne i årene 1999-2005

Protokol	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Udenfor protokol	1117 33%	1146 33%	1061 30%	907 24%	821 23%	1038 28%	734 22%
A	778 23%	590 17%	536 15%	549 15%	586 16%	572 15%	533 16%
B	281 8%	286 8%	446 13%	527 14%	517 14%	546 15%	484 14%
C	788 23%	915 26%	1022 29%	1258 34%	1199 34%	1170 31%	1249 37%
D	250 7%	208 6%	186 5%	190 5%	152 4%	398 11%	389 11%
E	177 5%	212 6%	232 7%	285 8%	300 8%	18 0,5%	
F TAX 315	18 1%	98 3%	40 1%				

Tabel 3

Antal patienter allokeret til protokollerne i 2005

Fordeling på protokoller i 2005			
Protokol	Kriterier	Medicinsk efterbeh.	Antal (n=3390)
-			734 (22%)
A	lavrisiko	Ingen	533 (16%)
B	Præ-, R+/R?	CEF + TAM	484 (14%)
C	Post, R+/R?	TAM	1249 (37%)
D	Præ-, R- Eller Post, <70 år, R-	CEF	389 (11%)

DBCG, SM

22% af patienterne blev behandlet udenfor dbcg-protokollene. Tabel 4 viser årsagerne til at de ikke kunne blive allokeret til en dbcg-protokol. Der kan angives flere årsager, derfor er antal angivne årsager større end antallet af patienter. Den hyppigste årsag er kontraindikation (f.eks. alder), dernæst at patienten ikke kunne opereres ifølge dbcg's retningslinier, at der var

fejlbehandling/fejlklassificering til adjuverende behandling, bilateral brystkræft, eller at patienten har tidligere malign sygdom.

Tabel 4
Årsager til ikke protokol i 2005

Årsager til ikke protokol i 2005 , n=734		
Årsag	antal	Andel af 734 pt.
Fjernmetastaser	58	2%
Tidl.malign	86	11%
Sarkom/plvilloides	12	2%
Bilateral	86	12%
Kontraindikation (f.eks. Alder)	236	32%
Teknisk inoperabel	64	9%
Ikke opereret ifølge dbcg	221	30%
Andet	20	3%
Død	7	1%
Fejlbehandlet / fejlklassificeret	112	15%
fravalg	39	5%
SUM	941	

DBCg, SM

Fordelingen af operationstypen ses i tabel 5. Andelen af lumpektomerede patienter er stigende, fra 23% i 1999 til 46% i 2005. Andelen af mastektomerede er faldet fra ca. 72% i 1999 til 46% i 2005. Andelen af patienter, der kun får en biopsi, har i årene 1999-2003 været 3-4%, men er stigende til 6% i 2005, dog er der også her en større procentdel med biopsier i 2004 (9%) pgr af de extra indberetninger via Patobanken.

Tabel 5
Fordeling af operationstype pr år 1999-2005

Operationstype	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Mastektomi	2445 72%	2392 69%	2248 64%	2169 58%	2011 56%	1783 48%	1562 46%
Lumpektomi	800 23%	866 25%	1104 31%	1340 36%	1387 39%	1557 42%	1575 46%
Lump.efterfulgt af mastektomi	48 1%	55 2%	58 2%	69 2%	50 1.4%	50 1.3%	49 1.5%
Kun biopsi	119 4%	145 4%	123 3%	131 4%	129 4%	353 9%	204 6%
Total	3412	3458	3533	3719	3577	3743	3390

Sentinel node metoden er blevet indført i løbet af perioden 2002-2004. Fra 2002 til 2005 er andelen af operationer med Sentinel Node teknikken steget fra 25% til 63% . Se tabel 6.

Tabel 6

Operationer med anvendelse af Sentinel Node metode pr år

SN-metode	2002	2003	2004	2005
Ja	897 25%	1322 38%	1721 51%	1996 63%
nej	2677 75%	2123 62%	1667 49%	1192 37%
Total	3574	3445	3388	3188

Andelen af postmenopausale patienter har i fra 1990 til 1998 været stigende fra 71% til 76%. Fra 1998 til 2001 registrerede man 3 grupper: præ-, peri- og post. Gruppen af peri + post menopausale var 77% - 78%.

Siden 1.3.2002 er indberetningsskemaet ændret, idet der ikke skelnes mellem præ- og peri-menopausale. Fordelingen af menopausestatus har for 2002-2005 været meget konstant med 24 – 25% præmenopausale patienter. Se tabel 7

Tabel 7

Menopausestatus registreret efter 1.3.2002

Menopausestatus	2002	2003	2004	2005
Menostasi < 12 mdr. (pre)	856 23%	818 23%	840 22%	779 23%
Menostasi > = 12 mdr. (post)	2594 70%	2476 69%	2710 72%	2464 73%
Bilateral ooforektomi (post)	74 2%	63 2%	50 1%	38 1%
Hysterectomi eller cyklisk hormonbehandling < 55 år (pre)	82 2%	80 2%	63 2%	35 1%
Hysterectomi eller cyklisk hormonbehandling > =55 år (post)	113 3%	138 4%	79 2%	74 2%
Total	3719	3577	3743	3390

Aldersfordelingen ses i tabel 8. Andelen af patienter på 50-59 år var stigende til og med 1999 fra 20% til 27% , mens andelen af 40-49 årige faldt fra 22% til 15%. Fra 1999 til 2004 er andelen af 40-49 årige uændret, mens andelen 50-59 årige er faldet til 25% i 2005 og andelen af 60-69 årige er steget til 27%. Der ses også her en effekt af de extra indberetninger i 2004, idet andelen af patienter >=70 år er 30% , ca 200 flere i 2004 end i 2003 og 2005.

Tabel 8
Aldersfordeling pr år

Alder (år)	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
00-19	0 0%	1 0%	1 0%	2 0%	0 0%	0 0%	1
20-29	11 0,3%	13 0,4%	16 0,5%	12 0,3%	11 0,3%	14 0,4%	12 0,4%
30-39	151 4%	120 3%	156 4%	153 4%	153 4%	139 4%	143 4%
40-49	512 15%	533 15%	556 16%	571 15%	512 14%	529 14%	507 15%
50-59	931 27%	965 28%	939 27%	1012 27%	1002 28%	981 26%	859 25%
60-69	807 24%	787 23%	845 24%	932 25%	935 26%	959 26%	932 27%
>=70	1000 29%	1039 30%	1020 29%	1037 28%	964 27%	1121 30%	936 28%
Total	3412	3458	3533	3719	3577	3743	3390

Fordelingen af tumorstørrelse ses i tabel 9. Tumorstørrelsen er faldet set i det lange forløb fra 1990 til 2005, men der er kun små ændringer fra 1999 til 2005. Andelen med uoplyst diameter er høj for 2004 pga. af de extra patienter, der nu er indberettet, hvor der kun er foretaget en biopsi.

Tabel 9
Fordeling af tumors største diameter pr år

Tumors Størrelse (mm)	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
0-20	1789 52%	1758 51%	1880 53%	1976 53%	1912 54%	1893 51%	1771 52%
21-50	1337 39%	1331 39%	1344 38%	1417 38%	1370 38%	1347 36%	1260 37%
>50	136 4%	177 5%	152 4%	158 4%	150 4%	125 3%	139 4%
Uoplyst	150 4%	192 6%	157 4%	168 5%	145 4%	378 10%	220 6%
Total	3412	3458	3533	3719	3577	3743	3390

Fordelingen af who-diagnoser ses i tabel 10.

Der er ikke sket nogen ændring i fordelingerne, der har alle årene været 75-77% invasive duktale, 10-12% invasive lobulære, 7-8% andre invasive carsinomer og 3-5% andet/ukendt. Dog er forholdet lobulære vs duktale svagt faldende fra 2002 til 2005. Andelen med uoplyst er ligesom for de øvrige parametre høj for 2004 pgr. af de extra indberettede patienter.

Tabel 10
Who-diagnoser

WHO diagnoser	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Duktal	2651 78%	2605 75%	2773 78%	2854 77%	2769 77%	2749 73%	2601 77%
Lobulær	372 11%	445 13%	399 11%	462 12%	406 11%	366 10%	326 10%
Andet	267 8%	264 8%	232 7%	257 7%	274 8%	266 7%	246 7%
Ukendt	122 4%	144 4%	129 4%	146 4%	128 4%	362 10%	217 6%
Total	3412	3458	3533	3719	3577	3743	3390

Maliginitetsgraden er bestemt for de invasive duktaletumorer. Der er 2601 patienter med den diagnose i 2005. Udviklingen fra de foregående år er fortsat. Andelen af grad I er faldet fra 33% til 27%, grad II er steget lidt fra 41% til 44%, og der er en fortsat stigning i andelen af grad III fra 23% til 27% i 2005. Andelen af uoplyste er faldet fra 3% til 2% i 2005.

Tabel 11
Fordeling af maliginitetsgrad I-III for invasiv duktaltumor pr år

Maliginitets Grad	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
1	864 33%	765 29%	884 32%	818 29%	786 28%	747 27%	708 27%
2	1091 41%	1109 43%	1164 42%	1228 43%	1244 45%	1228 45%	1149 44%
3	613 23%	642 25%	666 24%	754 26%	700 25%	724 26%	695 27%
Uoplyst	83 3%	89 3%	59 2%	54 2%	39 1%	50 2%	49 2%
Total	2651	2605	2773	2854	2769	2749	2601

Andelen af patienter med uoplyst receptorstatus er i løbet af perioden 1999-2003 faldet til 4%, men er igen for 2005 steget til ca 6%. Andelen af receptor negative er faldende fra 20% til 17%, mens der er en stigning i receptorpositive fra 71% til 77%. Forholdet mellem hyppighed af receptor positive versus receptor negative er steget fra 3.6 i 1999 til 4.5 i 2005.

Tabel 12

Fordeling af receptorstatus pr år

Receptor status	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Neg	678 20%	675 20%	612 17%	664 18%	648 18%	613 16%	574 17%
Pos	2417 71%	2580 75%	2752 78%	2878 77%	2791 78%	2764 74%	2599 77%
Uopl	317 9%	203 6%	169 5%	177 5%	138 4%	366 10%	217 6%
Total	3412	3458	3533	3719	3577	3743	3390

Antallet af udtagne lymfeknuder er opgjort for de patienter, der har fået foretaget mastektomi eller lumpektomi. Andelen af tilfælde hvor der er udtaget 10 eller flere lymfeknuder, er fra 1999 til 2005 faldet fra 82% til 57% , mens andelen af operationer hvor der er udtaget ≤ 3 lymfeknuder, er steget fra 8% til 31%. Andelen af operationer med 4-9 lymfeknuder udtaget er i samme tidsrum steget fra 10% til 12.%. Se tabel 13

Tabel 13

Antal udtagne lymfeknuder pr år

Antal udtagne lymfeknuder	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<3	253 8%	227 7%	361 11%	553 16%	673 20%	851 25%	980 31%
4-9	343 10%	301 9%	298 9%	366 10%	431 13%	430 13%	385 12%
>10	2699 82%	2785 84%	2752 81%	2655 74%	2338 68%	2107 62%	1823 57%
Total	3295	3313	3411	3574	3445	3388	3188

Ændringen i fordelingen skyldes, at sentinel node teknikken er blevet indført i løbet af perioden 1999 til 2004. For de operationer , hvor der ikke er anvendt sentinel node, er fordelingen af udtagne lymfeknuder næsen uforandret fra 1999 til 2005 , se tabel 14

Tabel 14

Antal udtagne lymfeknuder for operationer uden anvendelse af SN pr år

Antal udtagne lymfeknuder	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<3	253 8%	227 7%	361 11%	231 9%	185 9%	173 10%	136 11%
4-9	343 10%	301 9%	297 9%	210 8%	165 8%	120 7%	72 6%
>10	2699 82%	2784 84%	2751 80%	2236 84%	1770 83%	1374 82%	984 82%
Total	3295	3312	3409	2677	2123	1667	1192

For operationer med anvendelse af SN har man i ca. 40% at tilfældene kunnet nøjes med at fjerne ≤ 3 lymfeknuder. Se tabel 15.

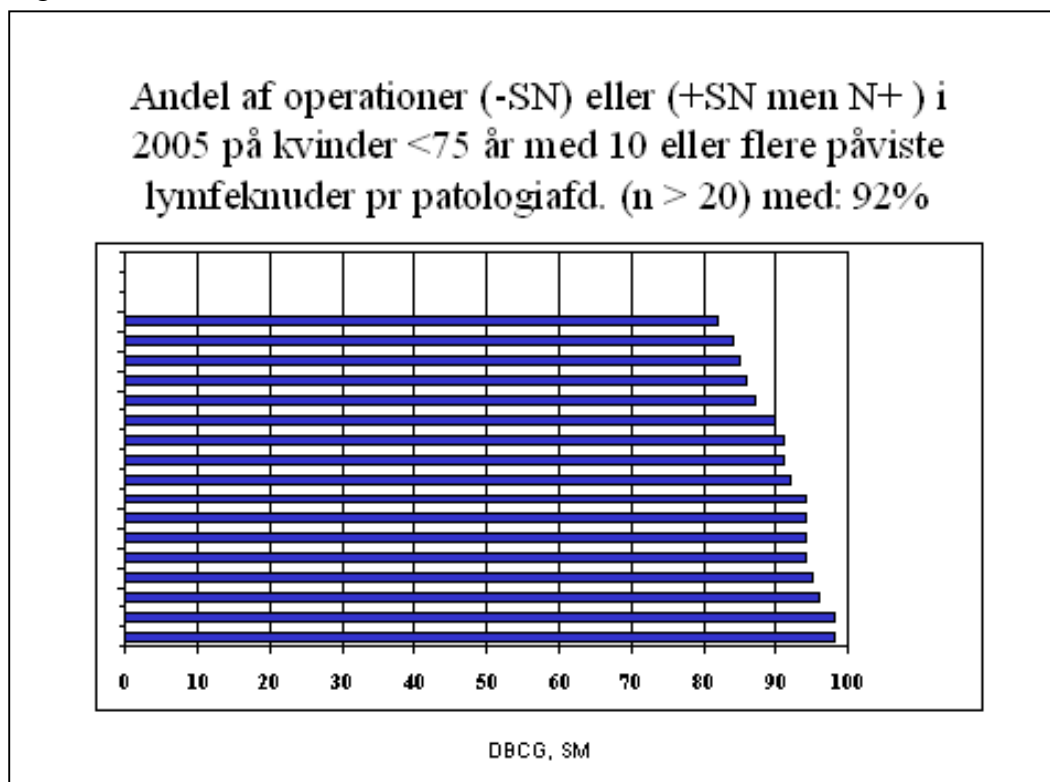
Tabel 15

Antal udtagne lymfeknuder for operationer med anvendelse af SN pr år

Antal udtagne lymfeknuder	2002	2003	2004	2005
≤ 3	322 36%	488 37%	678 40%	844 42%
4-9	156 17%	266 20%	310 18%	313 16%
≥ 10	419 46%	568 43%	733 43%	839 42%
Total	897	1322	1721	1996

For de patienter, hvor der ikke anvendes SN eller hvor der er anvendt SN og patienten er node positive, bør der udtages ≥ 10 lymfeknuder. Figur 2 viser andelen af operationer indenfor hvert amt, hvor dette er opfyldt.

Figur 2



Tabel 16 viser fordelingen af antal positive lymfeknuder, for de patienter, hvor der er udtaget lymfeknuder. Der er et fald i antal patienter der er nodenegative, Andelen er faldet fra 58% til 51% i perioden 1999 til 2002, og har været konstant fra 2002 til 2005. Der er en tilsvarende stigning i antallet af patienter, hvor der findes 1-3 positive lymfeknuder fra 24 til 31%. Andelen med ≥ 4 positive lymfeknuder har været uændret på 18% fra 1999 til 2004, og er i 2005 på 17%.

Tabel 16

Antal positive lymfeknuder pr år

Antal Positive Lymfeknuder	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
0	1901 58%	1797 54%	1891 55%	1821 51%	1760 51%	1728 51%	1627 51%
<1-3	799 24%	930 28%	913 27%	1068 30%	1050 30%	1039 31%	1003 31%
≥ 4	595 18%	586 18%	607 18%	685 19%	632 18%	617 18%	555 17%
Uoplyst	0	0	0	0	3 0.1%	4 0.1%	3 0.1%
Total	3295	3312	3411	3574	3445	3388	3188

Andelen af nodenegative patienter er forskellig ved operationer med Sn-teknik versus operationer uden SN-teknik., idet der er ca 58% nodenegative blandt de patienter, hvor der er anvendt SN-

teknik og et tilsvarende fald af nodenegative blandt patienter, hvor man ikke anvender SN teknik, fra 49% i 2002 til 38% i 2005 se tabel 16a og 16b

Tabel 16a

Antal positive lymfeknuder ved operationer med anvendelse af SN pr år

Antal Positive lymfeknuder	2002	2003	2004	2005
0	511 57%	761 58%	1002 58%	1176 59%
<1-3	321 36%	475 36%	604 35%	665 33%
>=4	65 7%	86 7%	114 7%	154 8%
Uoplyst	0	0	1	1
Total	807	1322	1721	1996

Tabel 16b

Antal positive lymfeknuder ved operationer uden anvendelse af SN pr år

Antal Positive lymfeknuder	2002	2003	2004	2005
0	1310 49%	999 47%	726 44%	451 38%
<1-3	747 28%	575 27%	435 26%	338 28%
>=4	620 23%	546 26%	503 30%	401 34%
Uoplyst	0	3	3	2
Total	2677	2123	1667	1192

Stigningen i andelen af node positive patienter ligger i gruppen med 1-3 positive lymfeknuder, og kunne skyldes en bedre teknik til at finde metastaser, tabel 17 viser hvor mange patienter med 1-3 positive lymfeknuder, som kun havde mikrometastaser. Andelen er steget fra 17% til 26% fra 1999 til 2002, og har været konstant fra 2003 til 2005 på ca 26%. For patienter med >=4 positive lymfeknuder er andelen der kun har mikrometastaser mindre end 1%.

Tabel 17

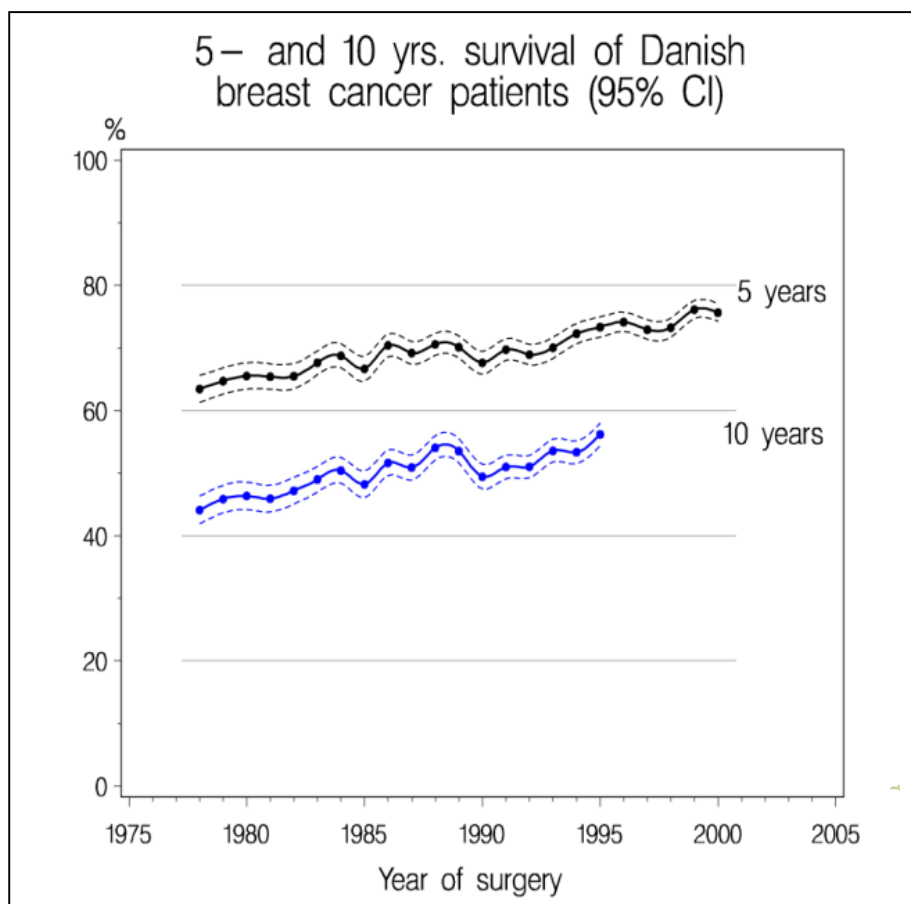
Kun mikrometastaser blandt patienter med 1-3 positive lymfeknuder

Mikro metastaser	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Nej /uoplyst	666 83%	759 82%	713 78%	786 74%	743 71%	774 74%	738 74%
Ja	133 17%	171 18%	200 22%	282 26%	307 29%	265 26%	265 26%
Total	799	930	913	1068	1050	1039	1003

Den sidste figur viser 5- og 10-års overlevelsen for brystkræftpatienter beregnet på grundlag af alle patienter registreret i DBCG's database uanset deres karakteristika ved diagnosen og den efterfølgende behandling. X-aksen er årstal for operationen. Figuren illustrerer den stadig forbedrede overlevelse i hele perioden.

Figur 3

Den observerede 5 års og 10 års overlevelse baseret på DBCG data



Guidelines, Kirurgi

Jack Hoffmann

Der henvises til retningslinierne på DBCG's hjemmeside.

Guidelines, Sentinel node

Hanne Galatius

Siden 1. udgave er der sket en gevaldig udvikling, men SN er nu et veletableret og – dokumenteret behandlingstilbud som er udbredt til alle landets afdelinger.

SN er defineret som den første lymfeknude i et lymfegebet som modtager lymfevæske fra et tumorområde.

Arm morbiditeten efter et fuldt aksilindgreb er betydelig. Efter SN operation tyder det på morbiditeten er væsentlig reduceret.

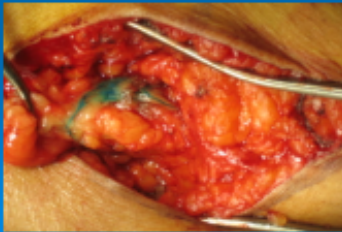
Det anbefales at gøre brug af to tracere og at injicere isotopen subareolært.

Rekomendationer for definition af SN, fremgår af Figur 1

Figur 1

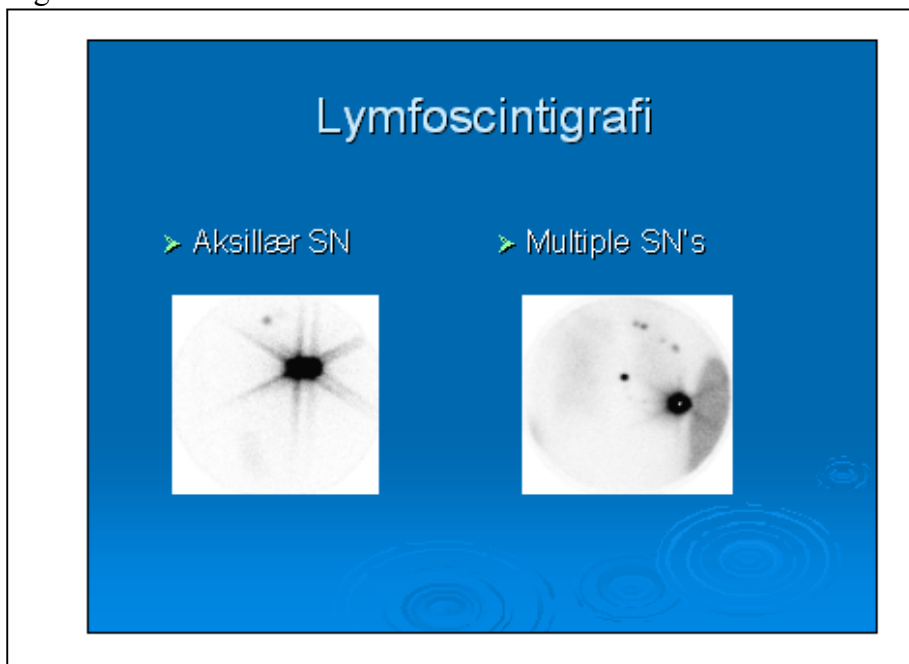
Definition af SN

<ul style="list-style-type: none">➤ <u>FARVESTOF</u>➤ blåfarvet lymfeknude og/eller lymfeknude med afferent blåt lymfekar	<ul style="list-style-type: none">➤ <u>ISOTOP</u>➤ lymfeknuder med aktivitet på min. 2-10 x baggrundens.➤ restaktivitet i aksillen mindre end 10% af mest 'hottet' SN eller ~ 1-2 x baggrundens
--	---



Figur 2 viser forskellige resultater af lymfoscintigrafi
Der foreligger intet krav om at undersøgelsen er et led i SN detektionen.

Figur 2



Tidligere excisionsbiopsi i mamma har været en kontraindikation mod proceduren, men dette er nu tilbagevist. Dog kan tidligere store biopsier i øvre laterale kvadrant vanskeliggøre fortolkningen.

Anvendelse af SN ved multifokalitet og –centricitet hersker der stadig divergerende meninger om, om end ASCO rekkommendationerne ikke anfører nogle kontraindikation.

DBCG starter et multicenterstudie som de enkelte afdelinger kan tilslutte sig enten både ved multifokale og –centriske tumorer eller blot ved multicentriske.

Kvinder med store mammatumorer kan også tilbydes SN detektion, og DBCG anfører ikke længere nogen øvre grænse for tumorstørrelse, forudsat der ikke på forhånd er påvist spredning til de aksillære lymfeknuder.

Ved DCIS anbefales SN-metoden ved tumordannelse eller ved udbredte mikrofokalkninger, som fordrer stor lumpektomi eller mastektomi.

Der henvises i øvrigt til guidelines på DBCG's hjemmeside www.dbcg.dk.

Stage migration, som resultat af sentinel node

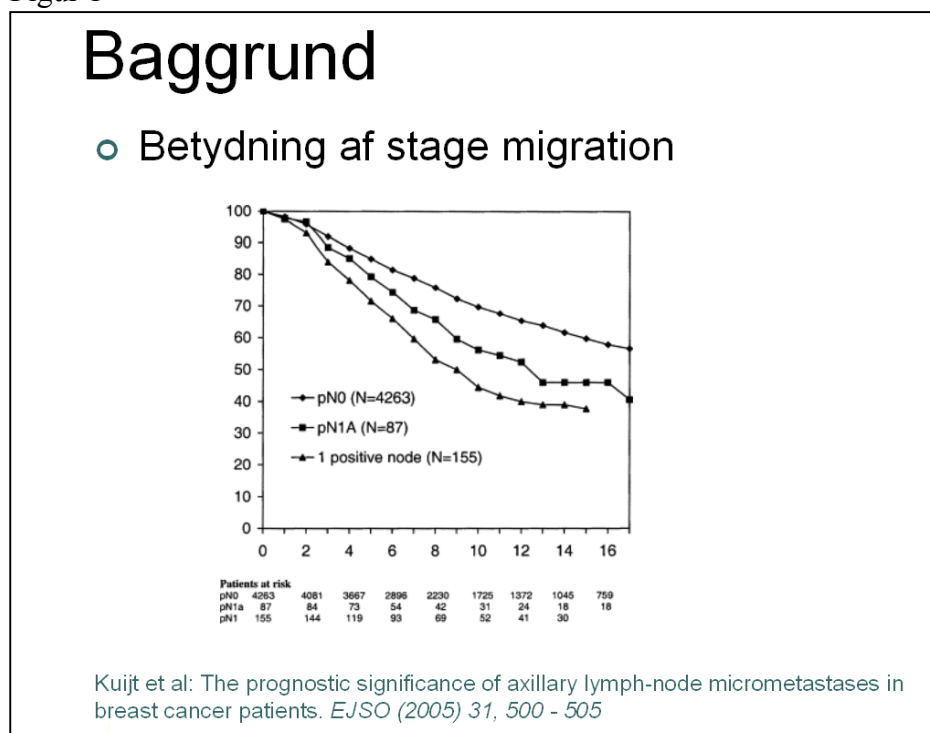
Anders Husted Madsen

Baggrunden for studiet er, at man pga. trinskæring og brug af immunohistokemi finder en større andel (mellem 10 og 20 %) patienter med lymfeknudemetastaser. Det er aldrig undersøgt i et populationsbaseret registerstudie, hvor stor en andel af patienter, der får påvist metastaser efter indførelse af sentinel node metoden. Ej heller er de behandlingsmæssige konsekvenser af metodens indførelse undersøgt.

Stage migration skyldes, at indførelsen af en ny diagnostisk undersøgelse vil medføre, at en større andel patienter der tidligere har fået påvist ikke at have aksilmetastaser nu kan kategoriseres som havende metastaser i form af enten mikrometastaser eller makrometastaser.

Som det kan ses af Figur 1 har patienter med mikrometastaser en overlevelse, der ligger mellem patienter uden metastaser og patienter med makrometastaser. I og med at man finder en større andel med mikrometastaser, vil man derfor formentlig øge overlevelsen i den node negative gruppe, mens man samtidig vil øge overlevelsen i gruppen med metastaser. Dette fænomen er af nogle beskrevet som "Will Rogers" fænomenet.

Figur 1



Formålet med denne undersøgelse var

At undersøge hvorvidt indførelsen af sentinel node medfører hyppigere forekomst af aksilmetastaser

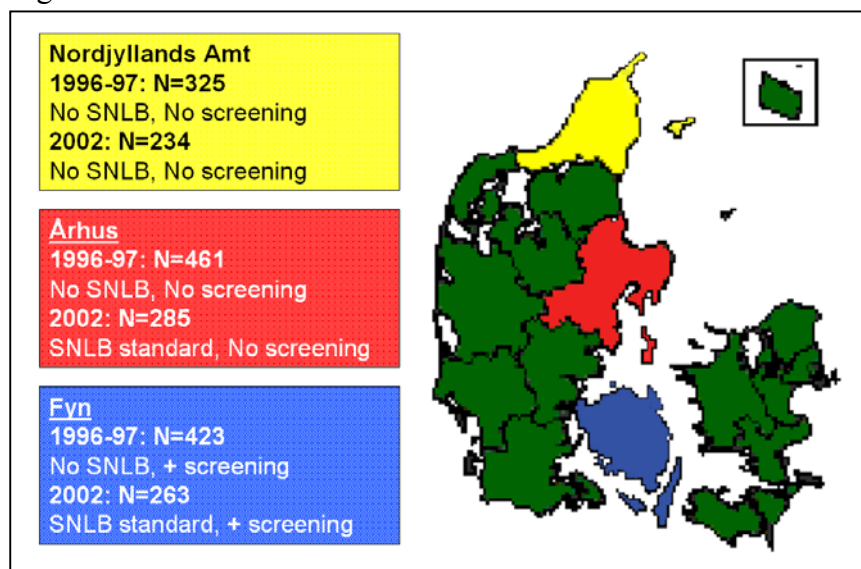
At undersøge konsekvensen af evt. øget forekomst af aksilmetastaser.

Undersøgelsen omfattede 3 amter (Nordjylland, Aarhus, Fyn) i 2 perioder (1996-97 og 2002) (Figur 2).

Via. Cancer Registeret (CR) identificeredes alle nye tilfælde af cancer mammae. Vi ekskluderede patienter over 70 år. Data fra CR blev samkørt med data fra DBCG.

Manglende information om patienter til DBCG blev indsamlet retrospektivt via gennemgang af patientjournaler. Undersøgelsen er godkendt af Datatilsynet og Videnskabs Etisk Komité.

Figur 2. Materialer



Som det fremgår af Tabel 1 blev der i Fyns og Aarhus Amt gennemført et betydeligt antal sentinel node operationer (hhv. 132 og 151, svarende til ca. 50 % af patienterne) i 2002 mod kun 18 (ca. 8% i Nordjyllands Amt. Mellem de 2 perioder blev der observeret en stigning i det mediane antal påviste lymfeknuder i Nordjylland (fra 13 – 17), et mindre fald i Aarhus (13-11) og en lille stigning i Fyns Amt (fra 14-15) (Tabel 1).

Dette er et resultat af fordelingen mellem antal fundne lymfeknuder (Tabel 1), som følge af anvendelse af sentinel node teknikken. I Fyns og Aarhus amter øges andelen med 1-4 påviste lymfeknuder fra 0 % i 1996-97 til hhv. 18 % og 17 % i 2002, mens andelen i Nordjyllands Amt er ens i de 2 perioder. I Fyns og Aarhus amter sker der i perioden et tilsvarende fald i andelen som får påvist 10 eller flere lymfeknuder, mens der er en væsentlig stigning i Nordjyllands Amt (fra 82 – 95 %).

Tabel 1. Resultater

	Fyn		Århus		Nordjylland	
	1996-97	2002	1996-97	2002	1996-1997	2002
Inkluderede patienter	423	263	461	285	325	234
SN procedurer	0	132	0	151	0	18
Påvist antal lymfeknuder Median	14 (0 – 40)	15 (1 – 38)	13 (0 – 31)	11 (0 – 32)	13 (0 – 38)	17 (0 – 40)
Antal påviste lymfeknuder						
≥ 10	89 %	73 %	89 %	61 %	82 %	95 %
5 – 9	9 %	9 %	10 %	12 %	15 %	3 %
3 – 4	0 %	8 %	0 %	14 %	1 %	0 %
1 – 2	0 %	10 %	0 %	13 %	0 %	0 %
0	8 %	0 %	1 %	1 %	2 %	2 %
ukendt	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Tabel 2. Resultater

	Funen		Aarhus		Northern Jutland	
	1996-97	2002	1996-97	2002	1996-1997	2002
Nodal status						
N÷	61 %	51 %	55 %	49 %	51 %	47 %
N+	37 %	49 %	44 %	50 %	47 %	51 %
Nx	2 %	0 %	1 %	1 %	2 %	2 %
Metastatic size						
None	61 %	48 %	55 %	49 %	51 %	46 %
Macro	32 %	38 %	37 %	38 %	42 %	46 %
Micro	4 %	10 %	4 %	10 %	4 %	3 %
Unknown size	3 %	4 %	3 %	3 %	4 %	4 %

Som det fremgår af Tabel 2 øges andelen af node positive patienter i perioden i Fyns og Aarhus Amter. Øgningen er signifikant både i en ujusteret (Tabel 3) og en justeret (Tabel 4) model. Samme tendens ses imidlertid også i Nordjyllands Amt (Tabel 3), formentlig pga. den betydelige øgning af antallet af påviste lymfeknuder (Tabel 1).

Det er afgørende hvilken risikogruppe patienten tilhører. For at tilhøre gruppen af lavrisikogruppen, som ikke tilbydes adjuverende behandling, skal alle lavrisiko kriterier være opfyldt, og er de ikke

Tabel 3. Resultater

Ujusteret odds-ratio for påvisning af axil lymfe knude- metastaser i 1996-1997 vs 2002			
	Fyn	Århus	Nord- jylland
1996-97	162/425 (38%)	202/465 (43%)	154/324 (48%)
2002	130/263 (49%)	145/284 (51%)	120/228 (53%)
Unadjusted OR	1.59 (1.16–2.17)	1.36 (1.01–1.83)	1.23 (0.87–1.72)

Tabel 4. Resultater

○ Odds-ratio med 95 % confidens interval for påvisning af lymfe knude metastaser justeret for

- alder
- Tumorstørrelse
- Histologisk type
- Brystkirurgisk indgreb
- malignitetsgrad
- Østrogen receptor status

Fyn	Århus	Nordjylland
2.03 (1.41–2.91)	1.40 (1.01–1.96)	1.22 (0.83–1.79)

det, vil en patient blive tilbudt adjuverende behandling. Resultatet af denne undersøgelse viste, at der kun skete en ganske beskedne øgning i antallet af patienter, der skulle modtage adjuverende behandling efter indførelsen af sentinel node metoden. (Tabel 5).

Tabel 5. Resultater

Andel af patienter med metastaser og i øvrigt lav risiko profil						
	Funen		Aarhus		Northern Jutland	
	1996-97	2002	1996-97	2002	1996-97	2002
inkluderede patienter	423	263	461	285	325	234
Mikrometastaser	1.7 %	2.6 %	1.5 %	2.8 %	0.9 %	1.2 %
Makrometastaser	4.3 %	7.6 %	3.9 %	6.0 %	5.8 %	6.8 %
Procentvis øgning i antal patienter, der fik adjuverende behandling alene pga. fund af metastaser		4.2 %		3.4 %		1.3 %

Konklusionen på undersøgelse blev, at Sentinel Node teknik

1. Resulterer i signifikant øget sandsynlighed for at detekttere lymfeknude metastaser.
2. Har en kun beskedne indflydelse på antallet af patienter, der tilbydes adjuverende behandling.

Guidelines, LCIS.

Anne-Vibeke Lænkholm

Retningslinjer for behandling af patienter med lobulært carcinom in situ (LCIS) er udarbejdet med henblik på, at give alle patienter med LCIS tilbud om optimal udredning, behandling og opfølgning. Retningslinjerne er udarbejdet i et samarbejde mellem DBCG's patologiudvalg og kirurgisk udvalg og er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen og resultaterne fra tidligere DBCG-studier.

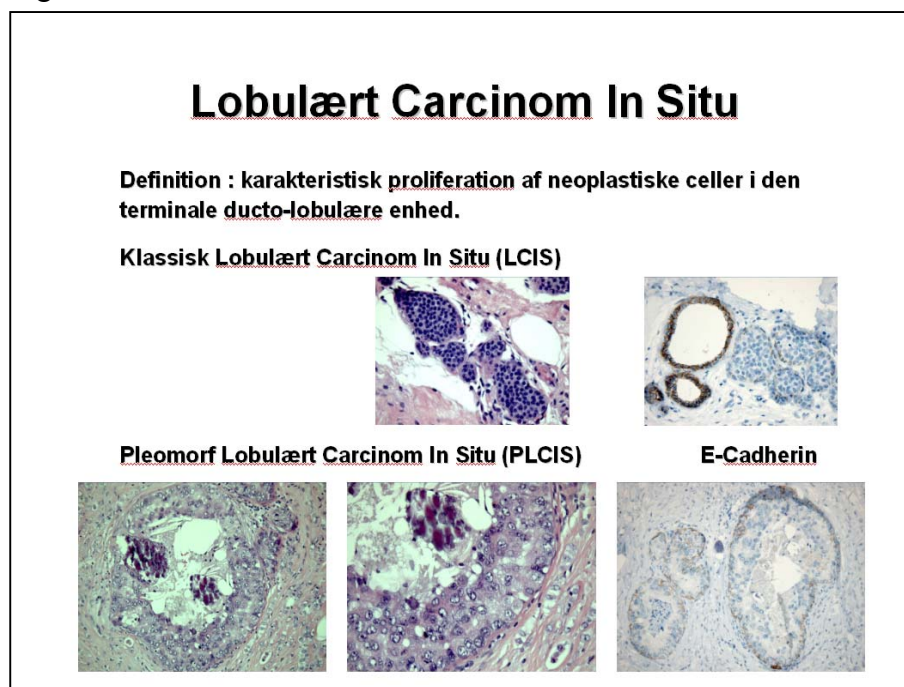
Diagnosen lobulært carcinom in situ stilles ofte som et tilfældigt fund i en biopsi foretaget på anden indikation. Incidensen af LCIS angives til at være mellem 0,5-3,6%. I ca. 70 % af tilfældene er læsionen multifokal og bilateralitet angives til mellem 22 og 60 %.

Risikoen for at udvikle invasivt carcinom efter, påvist LCIS er livslang og mellem 7-12 gange højere end i den almene befolkning. Risikoen for at udvikle invasivt carcinom er bilateral, men dog 3-5 gange hyppigere i det ipsilaterale bryst.

Den cancerrelaterede dødelighed blandt kvinder med LCIS behandlet med excisionsbiopsi er meget lav og er i litteraturen angivet til ca. 1,1%.

LCIS defineres som en karakteristisk proliferation af neoplastiske celler i den terminale ductolobulære enhed. Der findes den klassiske type af LCIS, og endvidere er der gennem de senere år blevet større opmærksomhed omkring en subtype af LCIS, som beskrives som pleomorf lobulært carcinom in situ (PLCIS). Begge disse subtyper af LCIS har komplet tab af adhæsionsmolekylet E-cadherin og denne analyse kan foretages immunhistokemisk. (Figur 1)

Figur 1



PLCIS menes at have et mere aggressivt forløb end den klassiske LCIS. Som følge heraf tilrådes det at PLCIS behandles som ductal cancer in situ (DCIS), nemlig excision med brede rande +/- strålebehandling.

LCIS er overvejende blevet opfattet som en risikofaktor på linie med andre kendte risikofaktorer for udvikling af brystkræft. Imidlertid viser genetiske studier, at der findes identiske forandringer både i LCIS og PLCIS og invasivt lobulært karcinom tydende på, at LCIS nærmere bør opfattes som et reelt forstadie til invasivt lobulært karcinom.

Tabel 1

Lobulært Carcinom In Situ	
<ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktor vs forstadie <ul style="list-style-type: none"> – Identiske genetiske forandringer i klassisk LCIS og Invasivt Lobulært Carcinom <small>(Hwang ES. Cancer 2004;100:2562-2572)</small> <ul style="list-style-type: none"> • Tab af 16q (locus for E-cadherin) • Translokation 1q – Identiske genetiske forandringer i Pleomorf LCIS og Pleomorft Invasivt Lobulært Carcinom <small>(Reis-Filho JS. J Pathol 2005;207:1-13)</small> <ul style="list-style-type: none"> • Tab af 16q (locus for E-cadherin) • Translokation 1q • C-myc • HER2 	

Da LCIS ofte er et tilfældigt fund i en vævsprøve taget på anden indikation. Grov nålsbiopsier anvendes i stigende grad i den diagnostiske proces, og sammenlignende undersøgelser af grov nålsbiopsi og excisionsbiopsi har vist, at der i op til 18% af tilfældene, hvor der i grov nålsbiopsien er påvist LCIS i efterfølgende excisionsbiopsi findes ductalt karcinom in situ og/eller invasivt karcinom. (Tabel 2)

Tabel 2

Sammenligning af grov nålsbiopsi med excisionsbiopsi			
Reference	Årstal	Grov nål LCIS Antal pt	Kirurgisk Excision DCIS/Karcinom
Elsheikh TM <i>Am J Surg Pathol</i>	2005	33	9 (27%)
Foster MC <i>Radiology</i>	2004	26	6 (23%)
Pacelli A <i>Am J Clin Pathol</i>	2001	30	3 (10%)
Lechner MC <i>Radiology</i>	1999	142	38 (27%)
Antal studier Total	Periode	Grov nål LCIS Total antal pt.	Kirurgisk excision DCIS/Invasivt karcinom
22	1998-2005	493 (3-142)	89 (18%)

Som følge af den viden, som aktuelt findes omkring både klassisk LCIS og PLCIS, samt de ovenfor anførte data vedrørende grovnålsbiopsi og excisionsbiopsi, er retningslinjerne for LCIS og PLCIS blevet som følger:

- a) Lobulært karcinom in situ (LCIS) fundet ved excisionsbiopsi:
 - a. Klinisk kontrol og mammografi hver andet år.
Evt. indgå i antiøstrogenforsøg (f.eks. IBIS II)
- b) LCIS fund ved grovnålsbiopsi:
 - a. Mammografi/UL normal: følges som a.
 - b. Mammografi/UL med patologisk fund: excisionsbiopsi.
Hvis denne viser LCIS og ikke anden patologi: følges som a.

Der foretages ikke re-resektion for at opnå frie resektionsrande, hverken ved a eller b.

Der er på baggrund af de nye retningslinjer udfærdiget både et revideret patologiskema samt et klinisk skema fælles for LCIS og DCIS.

Der henvises i øvrigt til DBCG's hjemmeside, www.dbcg.dk

Gradering af invasivt lobulært carcinom

Maj-Lis Møller Talman

En præsentation af hyppigheden af registreret ILC, for DBCG protokollerne 1977, -82 og -89. For 1989 protokollen en revision af ILC med henblik på inddeling efter histologisk undertype og malignitetsgrad, og evaluering af prognostiske data i relation hertil.

Der er udvalgt 1186 patienter med diagnosen ILC eller kombineret ILC med andet karcinom. Af disse, har det været muligt at indhente egnet tumurvæv, i form af HE-farvede glas på 958 patienter, fra 9 patologi-afdelinger i Danmark. Tumorerne er blevet reviderede og klassificerede i følgende typer: ILC af klassisk type, ILC af ikke-klassisk/blandet type og kombineret ILC med andet karcinom. De ikke-klassiske ILC er yderligere blevet klassificerede iht. følgende histologiske undertyper: Solid, tubulo-lobulær, pleomorf, sigillocellulær, alveolær og blandet, sidstnævnte hvor de enkelte tumorkomponenter hver maksimal udgør 80 % af den samlede tumor. Malignitetsgradering er foretaget på samme måde, som for invasivt duktalt karcinom, dvs. med de tre parametre: tubulering, mitosetal og kernepleomorfi.

Fra DBCG's database indhentes følgende data: Tumorstørrelse, aksilstatus, receptorstatus, alder på diagnosetidspunkt og opfølgning, mht. recidiv og død.

Incidensen af ILC har været stigende fra 5 % af alle indberettede karcinomer i 1977 protokollen til 9 % og 11% i 1982 hhv. 1989. Incidensen af kombineret ILC og andet karcinom har ligget stabilt på 2 % i 1982 og 1989 programmet.

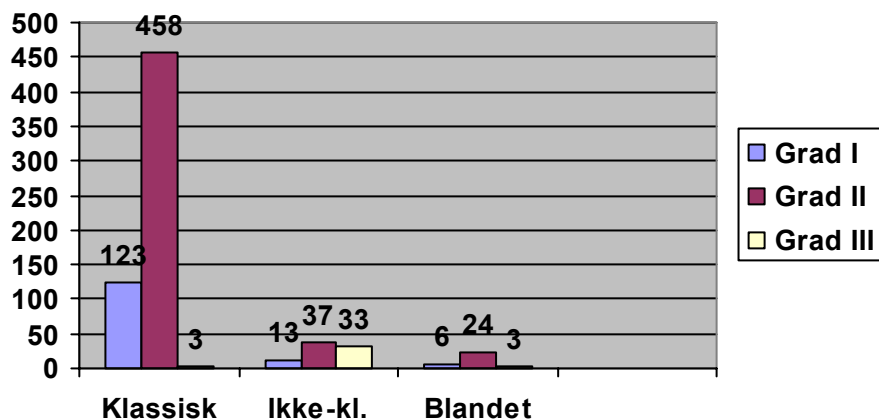
I det indhentede materiale på 958 patienter ses følgende fordelinger:

Diagnose	
ILC alene	707 (74%)
ILC + andet karcinom	153 (16%)
Ikke ILC	98 (10%)
Total	958

Undertype for ILC alene	
Klassisk	588 (83%)
Ikke klassisk	83 (12%)
Blandet	33 (5%)
Uoplyst	3 (<1%)
Total	707

Undertype for ikke klassisk/blandet	
Solid	20 (17%)
Tubulo-lobulær	12 (10%)
Pleomorf	39 (34%)
Sigillocellulær	4 (3%)
Alveolær	7 (6%)
Blandet	33 (28%)
Uoplyst	1 (1%)
Total	116

Fig. 1. Fordeling af ILC i forhold til malignitetsgrad.



For patienter med ILC alene ses følgende fordeling af tumortype i forhold til tumorstørrelse hhv. receptorstatus.

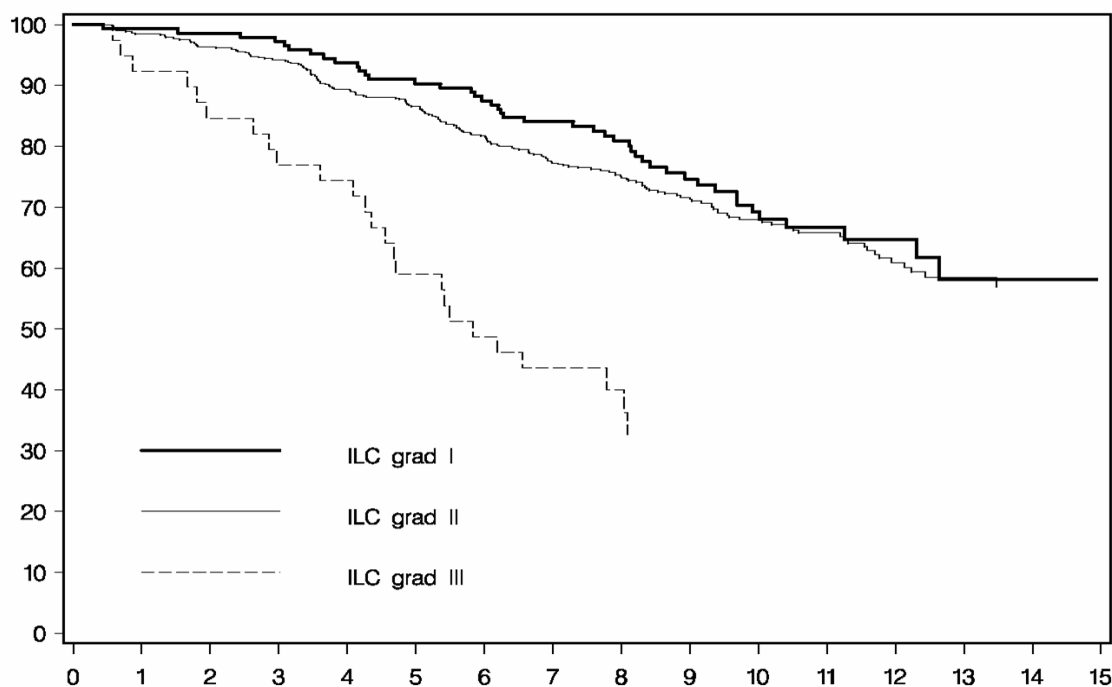
Tumortype i forhold til tumorstørrelse

	≤20mm	21-50mm	>50mm	Uoplyst	Total
Klassisk	332 (56)	199 (34)	45 (8)	12 (2)	588
Ikke kl./blandet	64 (55)	40 (34)	12 (10)	0	116
Uoplyst	2 (67)	1 (33)	0	0	3
Total	398 (56)	240 (34)	57 (8)	12 (2)	707

Tumortype i forhold til receptorstatus

	Rec. neg	Rec. pos	Uoplyst	Total
Klassisk	30 (5)	533 (91)	25 (4)	588
Ikke kl./blandet	10 (9)	99 (85)	7 (6)	116
Uoplyst	0	3 (100)	0	3
Total	40 (6)	635 (90)	32 (5)	707

Fig. 2. Overlevelse (%) i forhold til malignitetsgrad for ILC alene.



Der er ikke signifikant forskel i overlevelse på grad I og grad II ($P = 0,5$), hvorimod der er signifikant forskel på grad II og III ($P < 0,01$).

Der ses samme forhold såfremt man medtager ILC kombineret med andet karcinom.

Af de 707 patienter var de 283 (40 %) i lavrisikogruppe og de 424 (60%) i højrisikogruppe. For lavrisikogruppen var fordelingen mht. malignitetsgrad: Grad I 66 (9%), grad II 199 (28%) og grad III 15 (2%). Det er sidstnævnte 15 patienter, der kunne være tale om at flytte fra lavrisiko- til højrisikogruppen.

På landsplan blev der i 2002 indberettet 340 pt. i protokol med ren ILC, det svarer til 7 lavrisiko pt. med grad III tumorer. De tilsvarende tal for 2003 er 287, svarende til 6 lavrisiko pt. med grad III tumorer. Såfremt man medtager kombineret ILC med andet karcinom vil det tilsvarende antal være 8 pr. år. Det er således en lille patientgruppe, der skulle flyttes fra lavrisiko- til højrisikogruppen, som følge af malignitetsgradering og dårlig prognose.

Tak til bidragende patologi-afdelinger: Rigshospitalet, Bispebjerg hospital, KAS Herlev, KAS Gentofte, Odense Universitetshospital, Amtssygehuset i Roskilde, Centralsygehuset i Næstved, Svendborg sygehus og Hillerød sygehus.

I den kommende publikation vil multivariat analyse indgå.

20 års opdatering af DBCG 82 b og c vedr. postoperativ strålebehandling efter mastektomi hos højrisiko patienter i adjuverende systemisk behandling.

Marie Overgaard

På vegne af radioterapiudvalget er resultaterne præsenteret ved ECCO mødet i Paris i oktober 2005. Arbejdet er aktuelt under udarbejdelse mhp. publikation. Der gives i det følgende et kort resumé af resultaterne.

Formålet med DBCG 82 b og c var at undersøge nødvendigheden af postoperativ strålebehandling efter mastektomi og aksildissektion hos højrisiko patienter, som også behandles med adjuverende kemoterapi og/eller endokrin terapi. Allokering til protokollerne fandt sted i perioden 1982 til 1990.

Sammenlagt er 3.083 patienter randomiseret til strålebehandling + systemisk behandling (1.538 patienter) versus systemisk behandling alene (1.545 patienter). Præmenopausale patienter fik i alt 9 serier CMF med 4 ugers interval og strålebehandlingen blev iværksat efter 1. serie CMF. Postmenopausale patienter fik Tamoxifen 30 mg dagl. i 1 år.

Median follow up tid er nu >19 år og danner basis for følgende resultater:

Aktuarisk 20 års sandsynlighed for loko regionært recidiv er 8% hos patienter, der har fået strålebehandling + systemisk behandling, versus 41% hos patienter, der har fået systemisk behandling alene ($p < 0.0001$). Recidivfri overlevelse efter 20 år er 30% hos strålebehandlede sammenlignet med 19% hos ikke strålebehandlede ($p < 0.0001$) og totale overlevelse er 34% versus 25% ($p < 0.0001$).

En multivariat analyse viser, at den forbedrede sygdomsfrie og totale overlevelse er uafhængig af menopausestatus, tumorstørrelse, antal positive lymfeknuder og histologisk malignitetsgradering. En supplerende analyse har ikke vist nogen overvægt af kardial morbiditet/mortalitet eller udvikling af sekundære tumorer.

Subgruppe analyse hos patienter, som har fået sufficient aksildissektion har vist, at effekten af strålebehandling, specielt med hensyn til overlevelsesegevinsten er lige så stor for patienter med 1-3 positive lymfeknuder, som for patienter, der havde involvering i mere end 4 lymfeknuder i aksillen. Disse resultater foruden den samlede overlevelsesegevinst hos alle højrisiko patienter er nu også dokumenteret i den seneste overview analyse publiceret i Lancet i december 2005. På baggrund af ovennævnte resultater anbefales, at alle højrisiko patienter ($T > 5$ cm og/eller lymfeknude positive) tilbydes postoperativ strålebehandling efter mastektomi foruden adjuverende systemisk behandling.

Ref.: EJC, vol 3, no. 2, supplement, Oct. 2005, pag. 20.

Prognose efter loco-regionalt recidiv i DBCG i DBCG 82B og 82C

Hanne Melgaard Nielsen, Marie Overgaard, Cai Grau, Anni Ravnsbæk Jensen, Jens Overgaard
(Radiother. Oncol; in Press)

Introduktion: I DBCG 82 b&c blev 3083 patienter med stadium II og III bryst kræft randomiseret til plus/minus postmastektomi strålebehandling. Alle patienterne fik systemisk behandling. Disse studier viste en reduceret risiko for loko-regionære recidiver (LRR) og en forbedret overlevelse hos de strålebehandlede patienter. Formålet med det aktuelle studie var at identificere risikofaktorer for LRR, at evaluere behandlingen ved LRR samt undersøge prognosen efter LRR.

Patienter og metoder: 18-års risikoen for LRR blev udregnet v.hj.a. Kaplan-Meier metoden. Effekten af forskellige behandlinger blev sammenlignet. 5-års overlevelse og 5-års risikoen for fjernrecidiv blev udregnet i forhold til primær randomiseringsgruppe, primær tumor og recidiv relaterede variable.

Resultater: Ud af de 3083 patienter fik 535 et LRR uden samtidig fjernrecidiv som første recidiv. I univariat analyse var stor primær tumor, ductal karcinom, høj malignitetsgrad, invasion af fascien, få fjernede lymfeknuder og mange positive lymfeknuder samt ekstranodal invasion alle risikofaktorer for udvikling af LRR. Kombineret behandling af LRR med kirurgi og strålebehandling eller strålebehandling alene øgede chancen for at opnå persisterende loko-regionær kontrol. 5-års risikoen for at udvikle fjernrecidiv efter LRR var 73% uafhængig af tidligere randomiseringsgruppe. I multivariat analyse var stor primær tumor, mange positive lymfeknuder, ekstranodal invasion, lokalisation af LRR supra/infraklavikulært eller svarende til multiple loko-regionære områder samt et kort interval mindre end 2 år fra mastektomi til LRR alle dårlige prognostiske faktorer for overlevelse efter LRR.

Konklusion: 73% af patienter med LRR har fjernrecidiv indenfor 5 år efter LRR. Initial randomiseringsgruppe ændrede ikke prognosen efter LRR. Kombineret behandling af LRR med kirurgi og strålebehandling eller strålebehandling alene forbedrede chancen for at opnå persisterende loko-regionær kontrol.

Der henvises iøvrigt til følgende artikler:

Audit of the radiotherapy in the DBCG 82 b&c trials - a validation study of the 1538 patients randomised to postmastectomy radiotherapy

Hanne Melgaard Nielsen, Jens Overgaard, Cai Grau, Jens Juul Christensen, Marie Overgaard
(Radiother. Oncol. 2005 Sep; 76 (3) 285-92)

Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82 b and c randomized studies.

Hanne Melgaard Nielsen, Marie Overgaard, Cai Grau, Anni Ravnsbæk Jensen, Jens Overgaard (J. Clin. Oncol. 2006 April 19; Epub ahead of print)

Prognostisk effekt af østrogen receptorstatus i relation til alder og tiden efter operation

Niels Bentzon

Indledning

Prognosen hos patienter med primær mammacancer afhænger af en række histopatologiske karakteristika af tumor og de regionale lymfeknuder. Østrogenreceptor (ER) status betragtes som både en prognostisk og prædikativ faktor. Det er velkendt, at ER status varierer i relation til alderen med en øget andel af patienter med ER positiv tumor hos ældre. Hos ældre har det været diskuteret, hvorvidt den prognostiske effekt af ER- positivitet varierer med alderen. Generelt betragtes ER positive tumorer som værende mindre aggressive end ER negative tumorer, men nogle undersøgelser har antydnet, at den modsatte relation måske er gældende for yngre patienter. Endvidere har flere mindre studier antydnet, at den positive prognostiske effekt af ER positivitet er begrænset til de første år efter diagnosen.

Formål

Formålet har været at undersøge hyppigheden af ER positivitet som funktion af alderen. Endvidere at undersøge den prognostiske effekt af ER positivitet som funktion af alderen, samt endelig at undersøge den prognostiske effekt af ER positivitet i relation til tiden efter den primære operation.

Materiale

Materialet omfatter 34.817 patienter < 75 år med primær cancer mammae, opereret i perioden 1989 – 2004. ER status forefandtes hos 28.615 af patienterne (82,2 %), men blandt disse manglede oplysning om andre klassiske prognostiske faktorer (grad, tumorstørrelse, nodalstatus) hos 1.671 patienter. I analysen indgår således 26.944 patienter. Materialet er opgjort pr. 01.01. 2005, hvor den mediane opfølgningstid er 4,8 år (0 – 15 år) svarende til 148.690 person år.

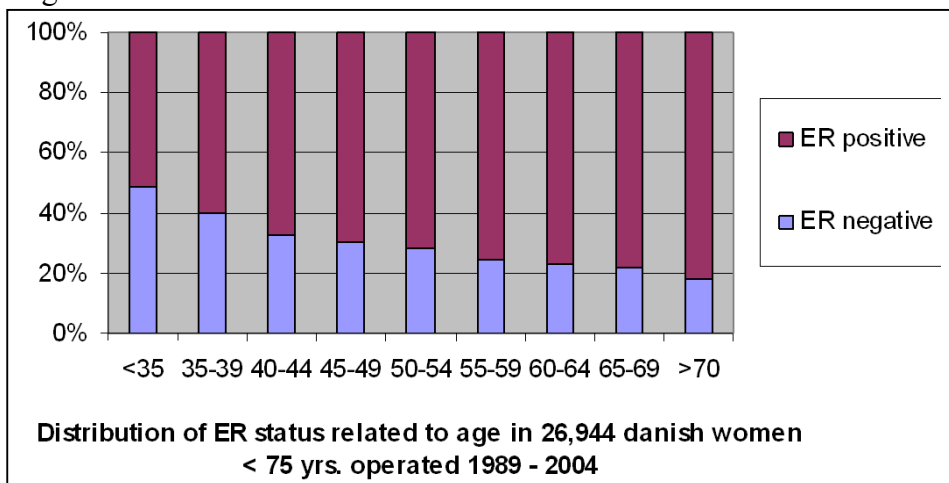
Patienterne blev efter vanlige retningslinier allokeret til efterbehandling iht. DBCG 89 og DBCG 99 programmerne.

Resultater

Fordelingen af ER status i relation til alderen fremgår af figur 1. Andelen af ER positive tumorer øges med stigende alder fra 51,1 % hos de yngste patienter under 35 år til 81,8 % i den ældste aldersgruppe af patienter, 70 – 74 år.

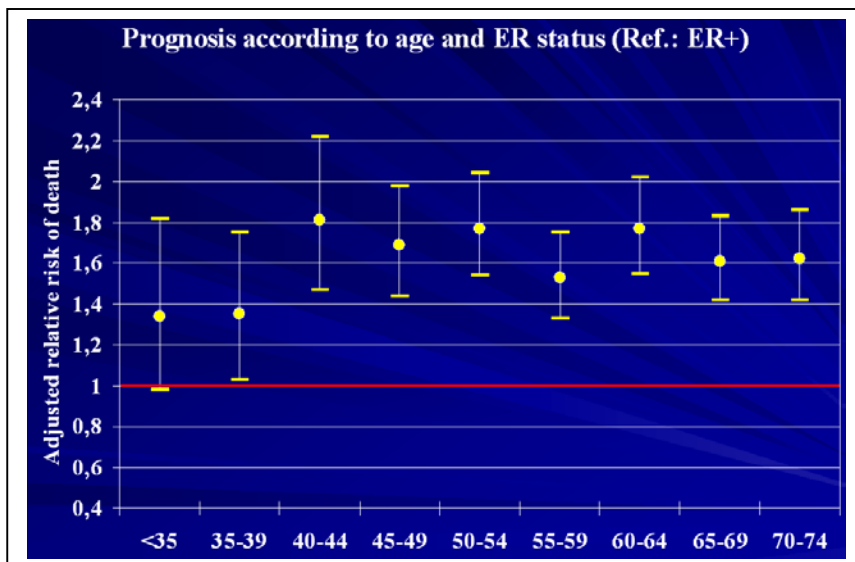
For at undersøge den uafhængige prognostiske effekt af ER status blev der foretaget multivariable analyser, som inkluderer lymfeknudestatus, alder ved diagnose, tumorstørrelse, histologisk gradering, behandlingsår og protokol allokering. Den relative risiko for død hos kvinder med ER negative tumorer var 1,65 (95 % CI: 1,56-1,74) med patienter med ER positive tumorer som reference ($p < 0,0001$).

Figur 1



En stratificeret multivariat analyse af den prognostiske effekt af ER status i relation til alderen er vist i figur 2.

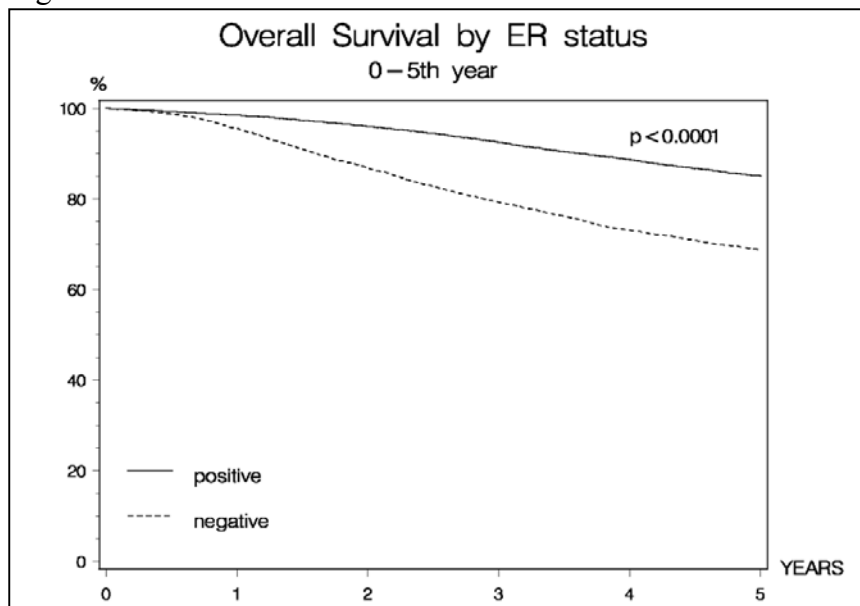
Figur 2



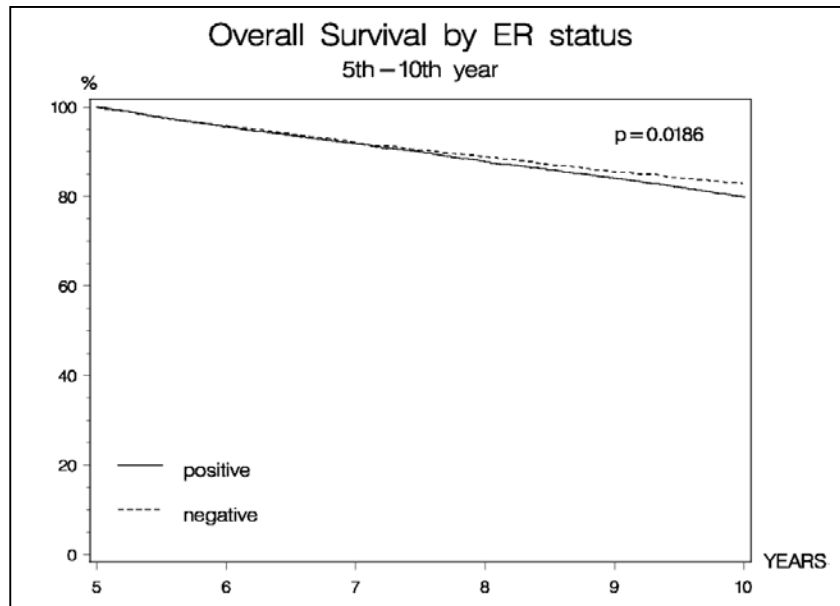
Den negative prognostiske betydning af ER negativitet er gældende alle aldersgrupper, men den er dog ikke signifikant i den yngste aldersgruppe under 35 år ($p=0,07$)

Overlevelsen i relation til ER status er vist i figur 3 og 4. De første 5 år efter operation har patienter med negative tumorer en signifikant dårligere prognose. Imidlertid har patienter med ER positive tumorer en lidt, men signifikant dårligere prognose de følgende 5 år sammenlignet med patienter med østrogen receptor negativ tumorer.

Figur 3

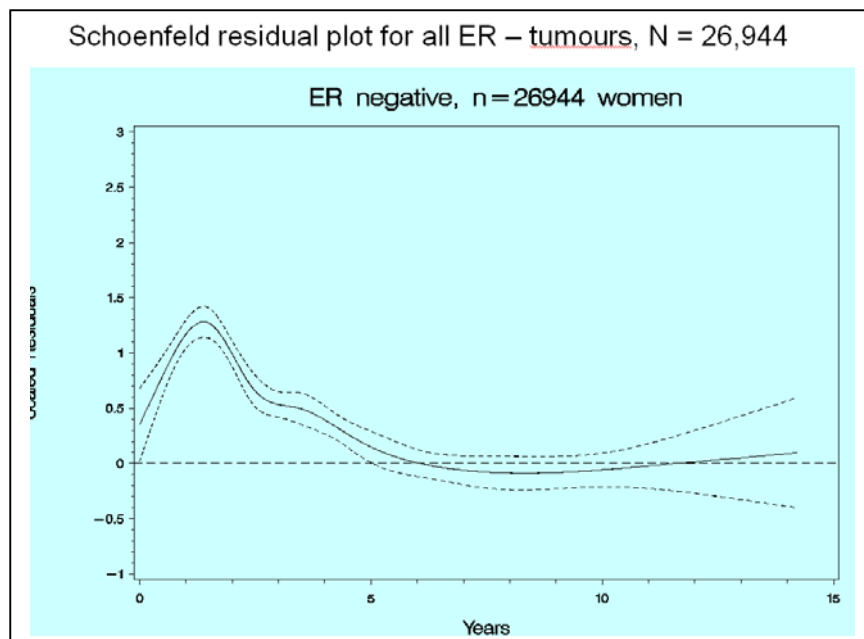


Figur 4



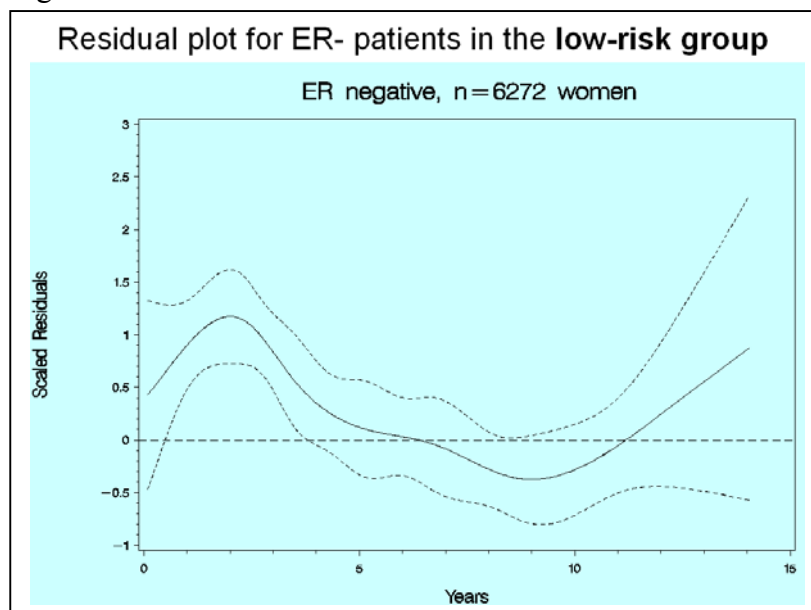
Den prognostiske betydning af ER status i relation til tiden blev yderligere undersøgt ved anvendelse af Schoenfeld residual plot, som svarer til en test for trend. Figur 5 viser blandt de 26.944 patienter betydningen af ER negativitet i forhold til ER positivitet (med 95% confidens intervaller) I dette plot svarer en værdi på 0,5 til en HR på 1,65 og en værdi på 1 svarer til en HR på 2,72 . Risikoen for at dø er initialt signifikant højere, men falder ca. efter 5 år til en risiko som for ER positive tumorer, hvorefter risikoen for død i perioden 5 – 10 år er lavere (dog ikke signifikant) end for de ER positive.

Figur 5



Der kan være introduceret en bias når man analyserer den prognostiske effekt af ER status, idet receptorstatus for en stor del af patienterne er afgørende for valg af adjuverende behandling. For at undersøge det naturlige forløb af sygdommen blev analysen begrænset til lavrisikopatienter, som ikke fik adjuverende systemisk behandling (N= 6.272). Analysen af denne undergruppe gav de samme resultater (figur 6), hvilket tyder på, at den tidsbegrænsede positive prognostiske effekt af ER positivitet ikke er relateret til valg af adjuverende behandling. Som det fremgår af figur 6, er konfigurationen af residual plottet i relation til tid således helt som for totalgruppen.

Figur 6



Alle præmenopausale højrisiko patienter fik adjuverende kemoterapi. Den prognostiske effekt af ER status er analyseret specielt for denne undergruppe, hvor man finder resultatet, som for totalgruppen (data ikke vist).

Konklusioner

Konklusionerne af dette studie er:

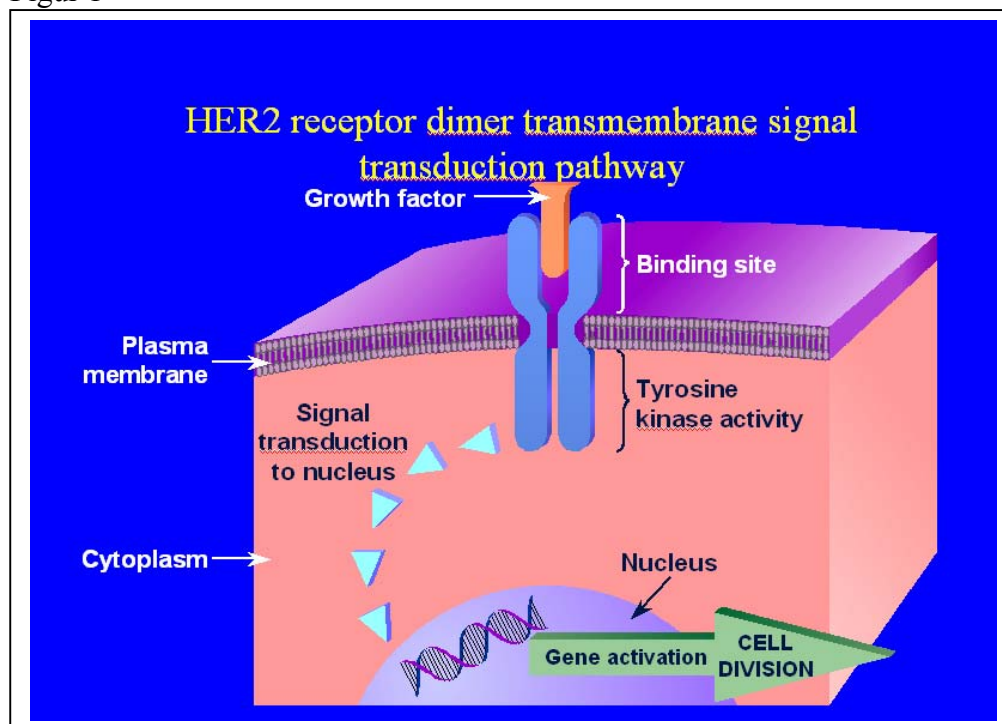
1. Overlevelsen er signifikant bedre for patienter over 35 år, hvis tumor er receptorpositiv. For patienter under 35 år findes samme tendens, men den er ikke signifikant.
2. Den negative effekt af ER negativitet med hensyn til overlevelsen, ses kun de første 5 år efter diagnostetidspunktet.
3. Den positive effekt af ER positivitet med hensyn til overlevelsen, ændres til en mindre negativ effekt i perioden 5 – 10 år efter diagnose.
4. Samme resultater findes i undergruppen af ubehandlede lavrisiko patienter, dvs. de tidsmæssige relationer mellem ER status og prognosen er uafhængig af den adjuverende medicinske behandling.

Adjuverende Herceptin (Herceptin®)

Michael Andersson

Baggrunden for udviklingen af trastuzumab er den øgede viden, man har fået i de senere år, om hvilke processer, som driver den maligne fænotype. Her har især receptorer for vækstfaktorer, specielt epidermal vækstfaktorreceptor tiltrukket sig opmærksomhed. Det vides, at Human Epidermal vækstfaktor Receptor 2 (HER2), når den aktiveres, kan inducere signal transduktion til kernen, genaktivering og celledeling.

Figur 1



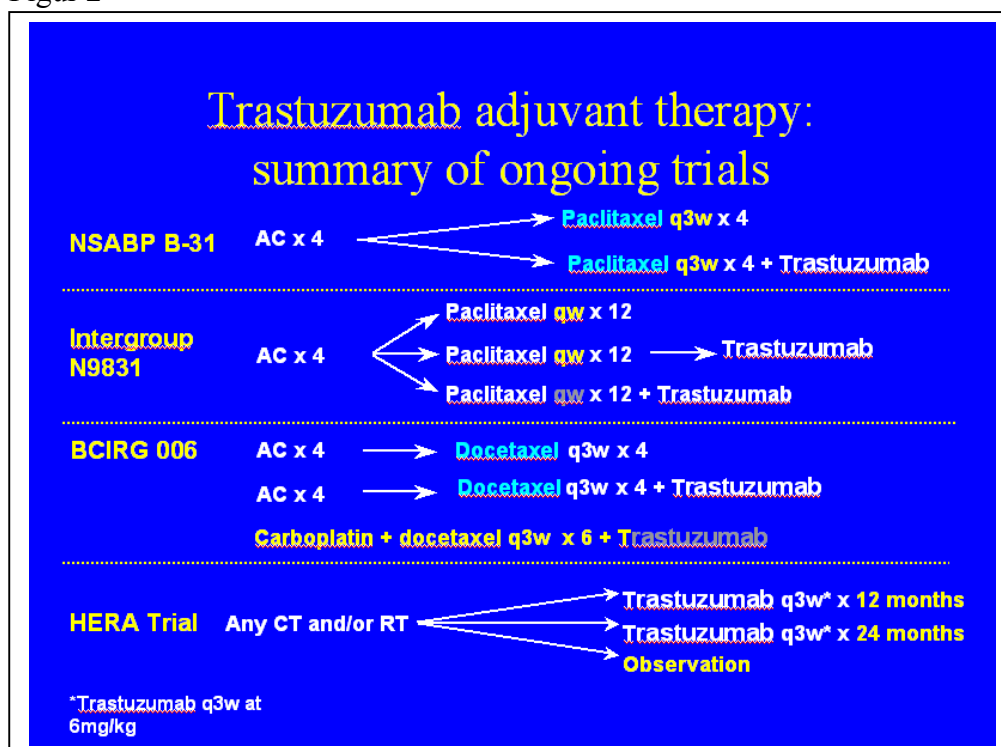
HER2 er til stede på overfladen af alle epidermale celler i ringe antal, men ved nogle tilstande, bl.a. i visse tilfælde ved brystkræft, er receptoren overeksprimeret sædvanligvis pga. af amplifikation af genet, som koder for receptoren - man taler om, at brystkræftsygdommen er HER2-positiv. HER2-positivitet findes i omtrent 25 % af tilfælde af brystkræft. HER2-positivitet er vist at være en dårlig prognostisk faktor, men er også et potentielt mål for en specifik anticancerbehandling. Trastuzumab er et monoklonalt antistof rettet mod HER2. Den eksakte virkningsmekanisme i behandlingen af brystkræft er uafklaret, men omfatter formentlig både cytotoxiske og cytostatiske elementer, bl.a. aktivering af immunsystemet, induktion af apoptose, potentiering af kemoterapivirkninger, nedregulering af HER2 gennem endocytose, ligesom at stoffet har antiangiogenetiske egenskaber. Trastuzumab administreres som intravenøs infusion med en eller tre ugers interval.

HER2-status bestemmes i klinikken på formalinfikseret, paraffinindstøbt tumorvæv. Der anvendes en immunhistokemisk metode, hvor resultatet angives på en skala fra 0 – 3+, hvor 3+ er ubetinget positivt, 0 og 1+ ubetinget negativt og 2+ er muligvis positiv. I disse tilfælde foretages en FISH-test, hvor antallet af kopier af genet, som koder for HER2, i forhold til antallet af kromosomer bestemmes.

I den metastaserende situation har trastuzumab været anvendt siden 1998. Der er foretaget to randomiserede undersøgelser, hvor patienter med HER2-positiv brystkræft som førsteliniebehandling ved recidiv blev randomiseret til enten at modtage kemoterapi alene (enten paclitaxel eller docetaxel) eller kemoterapi i kombination med trastuzumab. Tillæg af trastuzumab medførte en fordobling af responsraten, en fordobling af den mediane tid til progression samt en forlængelse af den mediane overlevelse med 38% (1,2).

Baseret på disse forsøg er der omkring 2001 påbegyndt fire store randomiserede forsøg, som skal afklare, om trastuzumab kan forbedre den sygdomsfrie overlevelse i den adjuverende situation.

Figur 2



I USA er foregået to forsøg, NSABP-B31 samt Intergroup NCCTG-N9831 (3) Patienter med HER2-positiv brystkræft blev efter operation randomiseret til at få adjuverende kemoterapi alene (adriamycin og cyclofosfamid fire serier efterfulgt af paclitaxel fire serier givet hver 3. uge eller 12 serier givet ugentligt), samt evt. endokrin behandling og strålebehandling eller det samme med tillæg af et års behandling med trastuzumab, hvor behandlingen påbegyndtes samtidig med den adjuverende behandling med paclitaxel. I det internationale studie, BCIRG 006 (4), blev patienter med HER2-positiv brystkræft efter operation randomiseret til enten at modtage adjuverende kemoterapi alene (adriamycin og cyclofosfamid fire serier efterfulgt af docetaxel fire serier) eller samme med tillæg af et års behandling med trastuzumab påbegyndt samtidig med docetaxel. I dette studie var der yderligere en tredje eksperimentel arm, hvor patienter fik adjuverende kemoterapi med carboplatin og docetaxel i alt seks serier, samt et års behandling med trastuzumab, som blev påbegyndt samtidig med kemoterapien. Endelig er der HERA-studiet (5), som foregik i store dele af verden, heriblandt på de fleste afdelinger i Danmark. Her fik patienter med HER2-positiv brystkræft stort set hvilken som helst form for adjuverende kemoterapi (samt evt. strålebehandling og endokrin behandling) og herefter ved randomisering enten observation, et års behandling med trastuzumab

eller 2 års behandling med trastuzumab givet hver 3. uge (i modsætning til de øvrige studier, hvor trastuzumab blev givet ugentligt). Der er i 2005 offentliggjort resultater fra alle fire studier.

Figur 3

Main results from adjuvant trials with chemotherapy +/- Trastuzumab (Herceptin)				
	NSABP B-31/ NCCTG N9831	BCIRG 006		HERA
N	3351	3222		3387
FU, median mths	24	23		12
	AC-Pac+H	AC-Pac+H	CarDoc+H	CT-H
DFS, HR	0.48	0.49	0.61	0.54
95%CI	0.39-0.59	0.37-0.05	0.47-0.79	0.43-0.67
OS, HR	0.67	Na	Na	0.76
95%CI	0.48-0.93			0.47-1.23

De to amerikanske studier blev analyseret kombineret. I hvert af forsøgene er indgået omkring 3300 patienter. Den mediane opfølgningstid er meget kort: i de amerikanske studier 24 måneder, i BCIRG 006 23 måneder og i HERA kun 12 måneder. I alle studierne har der imidlertid foreligget en statistisk analyseplan, som har tilsagt, afhængigt af hvor mange tilfælde af recidiver, der er forekommet, hvornår den første analyse skulle foretages, og også hvorvidt resultaterne af analysen skulle publiceres eller ej. I alle studierne er fundet, at tillæg et års behandling med trastuzumab til adjuverende kemoterapi hos patienter med HER2-positiv brystkræft med hensyn til sygdomsfri overlevelse havde en hazard ratio på omkring 0,50, dvs. at behandlingen halvede risikoen for recidiv (eller død uden recidiv eller anden cancer). I de amerikanske studier var hazard ratio for overlevelse 0,67 (95 % konfidensinterval 0,48 - 0,93), dvs. at risikoen for at dø af brystkræft var reduceret relativt med 33 %. I HERA studiet var det tilsvarende tal 0,76 (0,47 – 1,23). I absolutte tal var risikoen for recidiv i de amerikanske studier reduceret med 18 % efter 4 år i HERA med 8 % efter 2 år. Dødeligheden var i de amerikanske studier reduceret med 4 % efter 4 år. Subgruppeanalyser afslørede i de amerikanske studier og i HERA ingen heterogenitet, dvs. at effekten af trastuzumab var uafhængig af bl.a. alder, hormonreceptorstatus, tumorstørrelse, nodalstatus og hvilken form for kemoterapi der blev givet.

I forbindelse med trastuzumabbehandlingen har bivirkningerne været begrænsede. Den største bekymring har været kardiomyopati.

Figur 4

Cardiotoksicitet i adjuverende studier med Trastuzumab.				
	NSABP B-31/ NCCTG N9831	BCIRG 006		HERA
	AC-Pac+H	AC-Pac+H	CarDoc+H	CT+H
Cardiac deaths, n	1	0	0	0
CHF, %	3.5	2.3	1.3	0.5
Premature stop due to LVEF decline	14,2	Na	Na	5.5

I de fire studier omfattende ca. 6000 patienter, som har modtaget trastuzumab, er rapporteret om et hjertedødsfald. I de amerikanske studier er rapporteret, at 3,5 % udviklede symptomgivende hjertesygdom, i BCIRG 006 var det 2,3 % i den antracyklinindeholdende eksperimentelle arm og 1,3 % i den ikke-antracyklinindeholdende eksperimentelle arm, mens der i HERA rapporteredes om sværere, symptomgivende hjertesygdom hos 0,5%. I de amerikanske studier ophørte 14,2 % med behandlingen inden der var gået et år pga. signifikant fald i venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion. I HERA var det tilsvarende tal omkring 5,5 %. Med længere tids opfølgning af patienter, som har fået hjertepåvirkning, er set, at patienterne sædvanligvis responderer godt på symptomatisk behandling og at tilstanden oftest er reversibel (6).

DBCG har i juni 2005 i et notat til Kræftstyregruppen foreslået, at danske patienter med operabel HER2-positiv brystkræft anbefales et års adjuverende behandling med trastuzumab. Sundhedsstyrelsen har i oktober 2005 anført at Sundhedsstyrelsen ikke vil anbefale behandlingen før anvendelsen af trastuzumab på denne indikation er registreret af de europæiske lægemiddelmyndigheder og før der er foretaget en vurdering af de økonomiske ekspekter . Sundhedsstyrelsen har i stedet foreslået DBCG at udføre et kontrolleret ikke randomiseret studie, hvor patienter behandles med adjuverende trastuzumab i et år, som de blev det i HERA-studiet. DBCG's Medicinske Udvalg har udarbejdet en forsøgsprotokol, som er godkendt af myndighederne og af Kræftstyregruppen. Der er også foretaget en foreløbig medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen har på baggrund heraf i december 2006 anbefalet til amterne og HS, at protokollen aktiveres snarest. Patienter med HER2-positiv operabel brystkræft har i Danmark siden primo 2006 haft mulighed for at modtage adjuverende behandling med trastuzumab i henhold til protokollen.

Referencer:

- (1) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
- (2) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: Results of a randomized phase II trial by the M77001 study group. *J Clin Oncol.* (2005); 23:4265-4274.
- (3) Romond EH, Perez EA, Bryant JB, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* (2005); 353:1673-1684.
- (4) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. (abstract 1) *Breast Cancer Res Treatment* (2005); 94(supplement 1).
- (5) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* (2005);353:1659-1672.
- (6) Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Jr, Ewer M, Keefe E, et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* (2005);23:7811-7819.

Påvisning af HER2. Status og kvalitetssikring.

Birgitte Bruun Rasmussen

Siden 2001 har der været udført analyser af HER2 på stort set alle patologiafdelinger i landet. Antallet af analyser har været stigende gennem årene med maksimalt antal i 2003 og 2004, hvor HERA-protokollen kørte, men i 2005 faldt antallet igen (Tabel 1).

Tabel 1

HER2, fordelt på analyse-år						
Frequency	Neg.	1+	2+	3+	Mislykket/ ukendt	Total
2001	7	9	3	10	0	29
2002	282	279	154	266	8	989
2003	499	526	279	392	17	1713
2004	308	495	252	315	10	1380
2005	258	355	192	210	9	1024
Total	1354	1664	880	1193	44	5135

Fordelingen på operationsår fremgår af Tabel 2. Som det ses vedrører ca. 20 % af alle analyser, patienter opereret inden undersøgelse for HER2 blev introduceret som rutineundersøgelse, og ca. 40 % vedrører patienter opereret før HERA protokollen blev igangsat. Hovedparten af disse vedrører således analyser til brug for afgørelsen af om patienter skulle tilbydes trastuzumab, som behandling ved recidiverende sygdom.

Tabel 2

HER2, fordelt på operations-år				
Year	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1989	2	0,04	2	0,04
1990	20	0,39	22	0,43
1991	34	0,66	56	1,09
1992	56	1,09	112	2,18
1993	47	0,92	159	3,10
1994	60	1,17	219	4,26
1995	84	1,64	303	5,90
1996	89	1,73	392	7,63
1997	105	2,04	497	9,68
1998	150	2,92	647	12,60
1999	157	3,03	804	15,66
2000	178	3,47	982	19,12
2001	198	3,86	1180	22,98
2002	862	16,79	2042	39,77
2003	1263	24,60	3305	64,36
2004	1025	19,96	4330	84,32
2005	804	15,66	5134	99,98
Ukendt år	1	0,02	5135	100,00

På en subpopulation på ca. 438 prøver, heraf 10 med HER2,3+, 395 med HER2,2+ er der lavet FISH-analyser (Tabel 3). Det fremgår at blandt de 395 med HER2,2+ tumor er 89 (22,5 %) amplificerede.

Tabel 3

FISH vs. HER2, total			
Frequency Row Pct	Neg	Pos	Total
0	3 100,0	0 0,0	3
1	18 94,7	1 5,3	19
2	306 77,5	89 22,5	395
3	6 60,0	4 40,0	10
Mislykket	7 63,6	4 36,4	11
Total	340	98	438

Den aktuelle definition af HER2 positivitet, som anvendes til udvælgelse af patienter egnet til behandling med trastuzumab, er enten HER2,3+ eller HER2,2+ og FISH positiv. Som det fremgår af (Tabel 4) er 23,2 % af tumorerne HER2,3+ og 17,1 % er HER2,2+. Samlet vil derfor 23,2 % + 22,5 % af de 17,1 % = 3,8 %, i alt 27 % hidrører for patienter som er egnet til behandling med trastuzumab (Tabel 5).

Tabel 4

HER2, %-positive		
HER2 score	Frequency	Percent
Neg.	1354	26.37
1+	1664	32.41
2+	880	17.14
3+	1193	23.23
Mislykket/ ukendt	44	0,86

Tabel 5

HER2, pos, beh.egnede					
	HER2++		HER2+++		Total %
	880	17,1	1193	23,2	40,4
FISH + 22,5%	198	3,8	-	-	27,0

I forbindelse med HER2-analyserne har patologiafdelingerne deltaget i eksterne kvalitetsvurderinger, igennem flere år i det engelske UK-NEQAS (Tabel 6) og senest også i Nordic-Q (Tabel 7).

Tabel 6

UK-NEQAS					
Afdelinger	Run 66	Run 67	Run 68	Run 69	Total
1	Nø sub.	N	Nø sub.	Nø sub.	N
2	NA	Nø sub.	N	Y	N
3	Y	N	Y	N	Y*
4	Nø sub.	Nø sub.	Nø sub.	Nø sub.	Nø sub.
5	Y	Y	N	Nø sub.	Y*
6	Nø sub.	N	Nø sub.	N	N
7	Y	Y	Y	N	Y
8	Y	N	Y	Y	Y
9	Y	N	Y	Nø sub.	Y*
10	Y	N	N	Nø sub.	N
11	Nø sub.	Y	N	N	N
12	Y	N	Y	N	Y*
13	Y	Y	Y	N	Y
14	Y	N	Y	Y	Y
15	Y	Y	Nø sub.	N	Y*
16	Y	Y	N	N	Y*

Y: Yes
 N: No
 Nø sub.: Ej deltaget
 NA: Ikke relevant
 *: OK, men med "forbedring"

Som det fremgår af Tabel 7 er resultaterne lidt varierende, men det er dog sådan, at langt de fleste afdelingerne i de 4 UK-NEQAS forløb har opfyldt kravene for god kvalitet. Hvad angår resultaterne for Nordic-Q, foreligger der kun en enkelt runde, hvor stort set alle afdelinger har fået prædikatet "good eller optimal".

Tabel 7

NordicQ																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
NordicQ	Border-line	Optimal	Optimal	Good	Optimal	Optimal	Optimal	Good	Good	Optimal	Good	Good	Optimal	Optimal	Good	Optimal
3+		●	●			●	●	●			●	●	●	●	●	●
2+		●	●			●		●			●	●	●	●	●	●
1+		●	●			●		●			●	●	●	●	●	●
0		●	●					●			●	●	●	●	●	●
U			●			●	●	●				●	●		●	●
	Ej deltaget			Ej deltaget	Ej deltaget				Ej deltaget	Ej deltaget						

● SK-BR-3
 ● MDA-MB-453 (2+)
 ● MDA-MB-175
 ● MOA-MB-231

Resultatet af HER2-analysen er jo afgørende for patienternes videre behandlingsforløb. Det er derfor vigtigt, at vi kvalitetstester analysen, dels ved at deltage i eksterne kvalitetsprogrammer, dels ved at sikre os, at vi procentuelt ligger på niveau med internationale undersøgelser i relation til andelen af patienter med positive tumorer.

Det skal dog med henvisning til Tabel 3 bemærkes at en lille andel af HER2 1+ tumorer er FISH positiv (5,3 %) samt at HER2 3+ er ligelig fordelt mellem FISH positive og FISH negative.

Apokrine cyster og apokrin cancer

Fritz Rank og Julio Celis (1)

Apokrint epitel ses hyppigt i det perifere parenkym i mamma, mest hos præmenopausale kvinder. Det beskrives oftest som en metaplastisk variant af duktalt epitel i dilaterede endestykker. Det kan dreje sig om solitære cyster eller som en komponent af mikocystisk fibroadenomatose. Det ses også i forskellige former for adenose, i radiale ar, intraduktalt papillom og fibroadenom. Epitelet har et karakteristisk udseende, betragtes som benignt og ved sin tilstedeværelse nærmest som udtryk for at også de øvrige epiteltyper i forandringen er benigne. Apokrint karcinom er sjældent, i DBCG 1999-2004 knap 0,5 % af samtlige invasive karcinomer. Apokrint karcinom in situ registreres oftest som DCIS grad II-III uden nærmere specifikation.

Det apokrine epitel fortjener imidlertid større opmærksomhed end ovenstående er udtryk for (2). I apokrine cyster er epitelet enlaget eller med papillær proliferation. Atypisk apokrin hyperplasi er sjælden. Såvel denne forandring som det mere hyppige apokrine karcinom in situ graderes efter samme principper som ADH og DCIS. Det samme gælder det invasive apokrine karcinom som er sjældent i ren form men mere ofte ses i kombination med andre typer.

Vi har for nylig beskrevet en specifik biomarkør for apokrin metaplasi, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH), som også kan påvises i de fleste rene apokrine karcinomer som vi indtil nu har undersøgt immunhistokemisk. Denne biomarkør, som bekræfter en direkte forbindelse mellem benign apokrin metaplasi og apokrint karcinom, er langt mere specifik end gross cystic disease fluid protein.15 (GCDFP-15). Dette protein betragtes alment som en funktionel markør for apokrine celler, men udtrykkes også af andre epiteltyper. Antistoffer mod 15-PGDH kan således være en hjælp til at identificere apokrine læsioner og dermed komplettere de diagnostiske rutiner. Det apokrine karcinom er oftest ER/PGR negativt, Androgenreceptor (AR) positivt og HER2 positivt. Med microarray data er det muligt at inddele duktales epitelvarianter i lumbinale (ERpos/ARpos), basale (ERneg/AR neg) og apokrine (ERneg/ARpos) (3). Denne klassifikation er dog stadig langt fra komplet.

Litteraturen er omfattende, også med hensyn til det kliniske forløb, men meningene er delte. Det anbefales derfor fortsat at anvende rutinemæssig malignitetsgradering ved apokrin malignitet. Den apokrine celle har formentlig samme forløb, benign-malign, som epitel af duktales og lobulær type (4). Der er imidlertid ingen tvivl om at en forbedret molekylærbiologisk karakteristik af alle epiteltyper ved brystkræft om nogle få år vil supplere og måske delvis erstatte dagens rutiner.

1. Celis JE, Gromov P, Moreira JMA, Gabezon T, Friis E, Vejborg IMM, Proess G, Rank F, Gromova I.

Apocrine Cysts of the Breast: Biomarkers, Origin, Enlargement, and Relation with Cancer Phenotype.

Mol Cell Proteomics, accepted 2005 Nov 28.

2. O'Malley FP, Bane AL.

The Spectrum of Apocrine Lesions of the Breast.

Adv Anat Pathol, 2004; 11: 1-9.

3. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, et al.

Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis.

Oncogene 2005; 24: 4660-4671.

4. Jones C, Damiani S, Wells D, Chaggar R, Lakhani SR, Eusebi V.

Molecular Cytogenetic Comparison of Apocrine Hyperplasia and Apocrine Carcinoma of the Breast.

Am J Pathol 2001; 158: 207-214.

TOP2A. STEPP analyser. (Subpopulation Treatment Effect Pattern Plots)

Katrín Ásta Gunnarsdóttir og Maj-Britt Jensen

Formålet med følgende projekt er at undersøge behandlingseffekt af antracyclin i forhold til TOP2A ratio.

Til dette formål anvendes såkaldte STEPP analyser. Disse foretages på baggrund af to artikler fra Dana-Farber Cancer Institute i Boston (Bonetti & Gelber 2000; Bonetti & Gelber 2004). Projektet laves i samarbejde med David Zahrieh og Richard Gelber, Dana-Farber Cancer Institute.

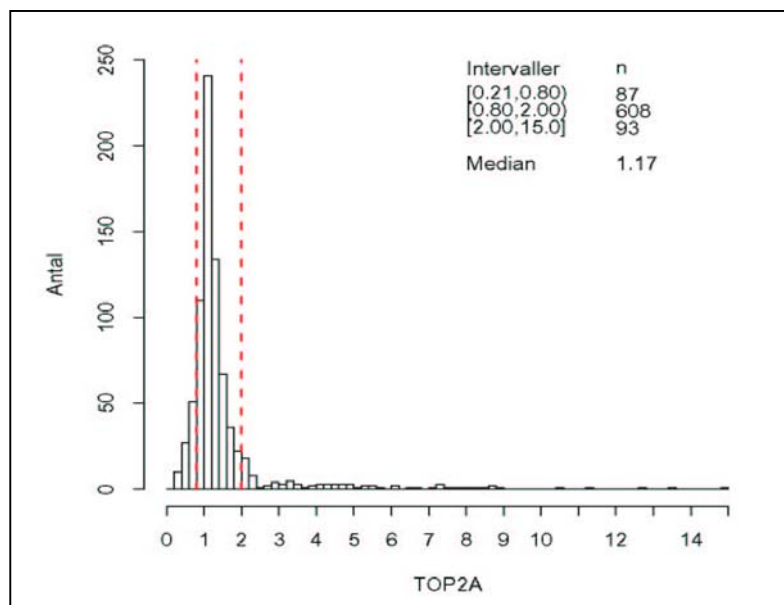
Effekten af behandling med CEF i forhold til behandling med CMF som funktion af TOP2A ratioen er blandt andet blevet undersøgt retrospektivt på patienter fra DBCG 89-D protokollen (Knoop *et al.* 2005). Ved opdeling af patientmaterialet i de tre grupper *Deleteret*, *Normal* og *Amplificeret* ud fra TOP2A ratioen indikerer resultaterne for sygdomsfri overlevelse at alle tre grupper har gavn af behandling med CEF, men at gevinsten er størst for patienter i grupperne med henholdsvis deletion og amplifikation (Tabel 1). Vekselvirkningen er ikke signifikant ($p=0,06$).

Tabel 1: Den relative risiko (RR) for recidiv/død efter behandling med CEF vs. behandling med CMF.

Gruppe	TOP2A	RR	95%-CI
Del	[0.21,0.80)	0.63	(0.36-1.11)
Norm	[0.80,2.00)	0.90	(0.70-1.17)
Amp	[2.00,15.0]	0.43	(0.24-0.78)
Samlet		0.78	(0.63-0.97)

Det er på data fra dette studie at STEPP analyserne anvendes. Der er observeret TOP2A ratioer fra 0,21 til 15 og fordelingen ses i Figur 2.

Figur 2: Histogram af TOP2A. Skæringspunkterne som er benyttet i den publicerede analyse (0,8 og 2,0) er markeret.



Med grænseværdier på 0,8 og 2,0 for deletion og amplifikation, respektivt, som benyttet ovenfor, er der 87 patienter med deletion, 608 med normal TOP2A ratio og 93 med amplifikation.

Undergruppeanalyser laves generelt for at identificere grupper af patienter for hvilke det samlede resultat ikke er repræsentativt. Resultaterne kan blandt andet være relevante ved design af nye studier samt for at udvælge patienter til bestemte behandlinger.

Undergruppeanalyser er forbundet med en risiko for at finde resultater som er

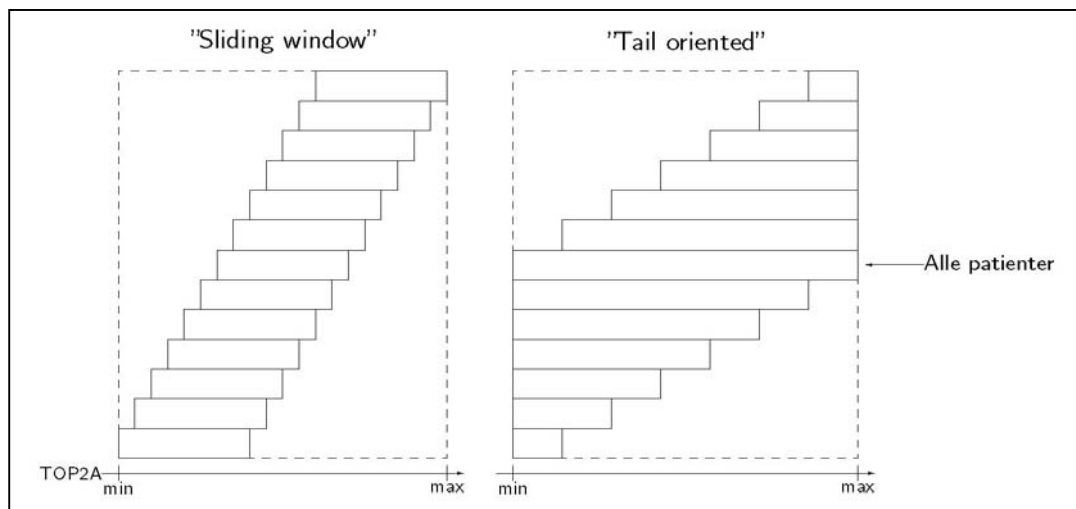
- *falsk-positive*, idet der udføres gentagne test på det samme datamateriale, hvorved et fundet positivt resultat kan være et tilfældigt fund
- *falsk-negative*, idet kliniske studier som regel er designet til at have tilstrækkelig styrke til at påvise en behandlingseffekt af en vis størrelse på det samlede datamateriale, hvorimod styrken kan være utilstrækkelig til at vise en effekt på undergrupper heraf.

STEPP er en undergruppeanalysemetode og er tænkt som et eksplorativt værktøj. Metoden kan illustrere det *mønster* en behandlingseffekt har i forhold til én eller flere kovariater (for eksempel TOP2A), hvor man samtidig tilsigter at reducere risikoen for overfortolkning på enkelte undergrupper.

I STEPP er der defineret to strategier for opdeling af patientmaterialet i undergrupper. Begge er illustreret i nedenstående

Figur 3.

Figur 3: Strategier for opdeling i undergrupper i forbindelse med STEPP.

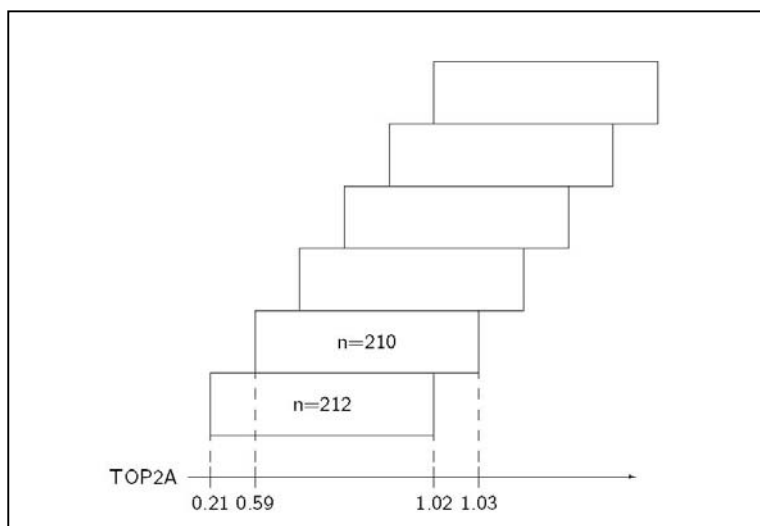


Med "Sliding window" strategien deles patientmaterialet op i et antal nogenlunde lige store grupper som illustreret til venstre på figuren. Grupperne konstrueres med et vist overlap for at antal patienter i hver gruppe bliver tilstrækkelig stort, og samtidig skal antal grupper være stort nok til at give et nuanceret resultat. Andel patienter der udskiftes for hver ny gruppe er stort set konstant.

Med "Tail oriented" strategien fokuseres på hvad der sker for de ekstreme værdier af kovariaten. Her tager man udgangspunkt i hele patientmaterialet og ekskluderer gradvist patienter med de mest ekstreme værdier, således at de yderste grupper kun indeholder patienter med værdier i den modsatte ekstrem. Antal patienter der ekskluderes er konstant for hver ny gruppe.

Nedenstående Figur 4 giver et eksempel på undergruppeopdeling i dette projekt, hvor n angiver antal patienter i hver undergruppe, og TOP2A intervallet er angivet.

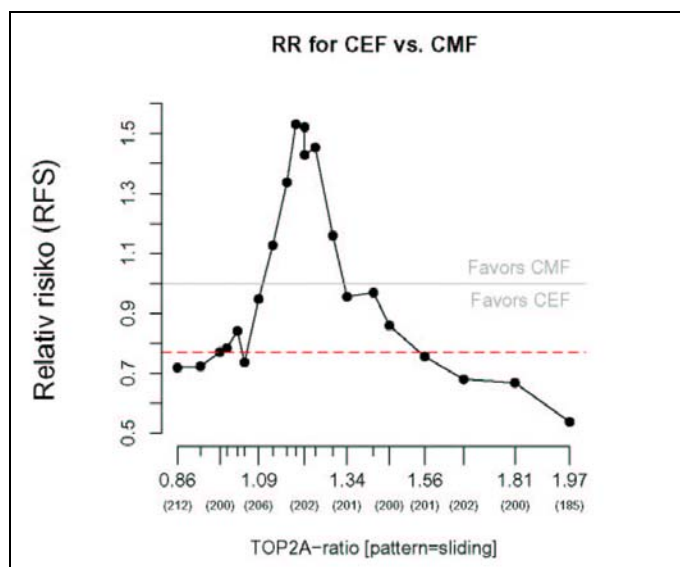
Figur 4: Eksempel på anvendelse af "Sliding window" strategi.



Når undergrupperne er dannet, er næste trin at udføre analyser for hver undergruppe. I dette tilfælde bestemmes den relative risiko for recidiv/død efter behandling med CEF vs. CMF i en multivariat analyse. Resultaterne kan illustreres som i Figur 5 og Figur 6.

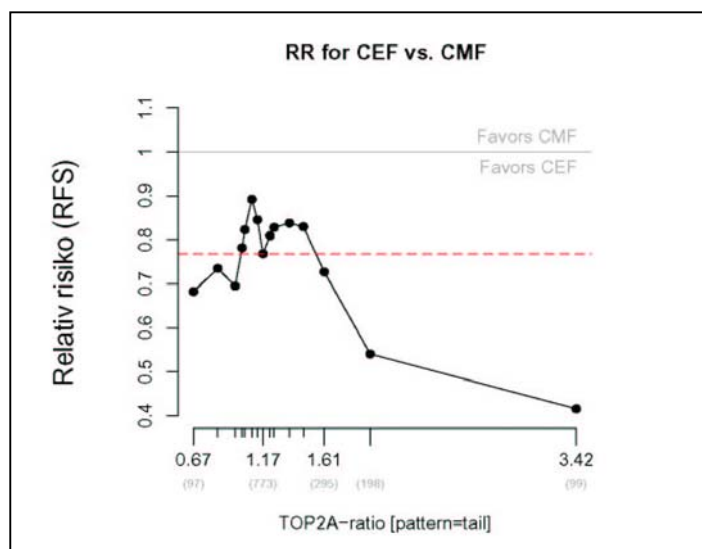
Et punkt på figurene repræsenterer for patienter i en bestemt undergruppe den relative risiko for recidiv/død efter behandling med CEF vs. CMF estimeret i en multivariat Cox model. Antal patienter og median TOP2A ratio er påført x-aksen for udvalgte undergrupper. Den stiplede linie repræsenterer den tilsvarende relative risiko for alle patienter og den lyse fuldt optrukne linie repræsenterer ingen behandlingsforskel.

Figur 5: Eksempel på STEPP ved opdeling efter "Sliding window" strategi.



Det mønster som illustreres på Figur 5 stemmer overens med hypotesen om at patienter med tumorer med høje hhv. lave TOP2A ratioer har mest gavn af behandling med CEF i forhold til CMF. Derudover antyder figuren at patienter med TOP2A ratioer nær medianen har mere gavn af behandling med CMF end CEF.

Figur 6: Eksempel på STEPP ved opdeling efter "Tail oriented" strategi.



På Figur 6 er ”Tail oriented” strategi benyttet. Figuren indikerer at effekten af behandling med CEF i forhold til behandling med CMF er større jo større TOP2A ratioen er.

Samlet set synes figurerne at indikere at man får en bedre opdeling ved at flytte grænserne for inddeling i TOP2A grupper, således at gruppen af patienter defineret som TOP2A normale bliver mindre og de to ydergrupper større.

Figureerne skal fortolkes med forsigtighed, da de samme patienter indgår i flere undergrupper, hvilket medfører at de resulterende estimater af relativ risiko er indbyrdes afhængige. Dette kan til dels afhjælpes ved

- konfidensbånd (dvs. konfidensintervaller hvor man tager højde for afhængigheden mellem patientgrupper) for at vise variationen på det observerede mønster
- test for at vise om det observerede mønster er et tilfældigt udfald eller om det repræsenterer en vekselvirkning mellem behandlingseffekt og TOP2A værdi.

Vi arbejder i øjeblikket med programmering af dette. Endvidere skal det afklares hvordan man optimalt vælger antal grupper og gruppestørrelse.

Til sidst skal det nævnes at STEPP analyser også kan benyttes til univariate analyser, ligesom andre effektestimater kan anvendes. Et eksempel herpå er differens mellem Kaplan-Meier estimater for 5 års overlevelse for to behandlingsarme.

Referencer

- Bonetti, M. and Gelber, R. (2000). A graphical method to assess treatment-covariate interactions using the Cox model on subsets of the data. *Statistics in Medicine* **19**, 2595-2609.
- Bonetti, M. and Gelber, R. (2004). Patterns of treatment effects in subsets of patients in clinical trials. *Biostatistics* **5**, 465-481.
- Knoop *et al.* (2005). Retrospective Analysis of Topoisomerase IIa Amplifications and Deletions As Predictive Markers in Primary Breast Cancer Patients Randomly Assigned to Primary Breast Cancer Patients Randomly Assigned to Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 7483-7490.

TOP2A som prognostisk og prædik markør.

Ann Knoop

Antracyklinbaseret kemoterapi er et af de mest benyttede stoffer til behandling af brystkræft, både ved adjuverende og metastaserende sygdom. Stoffet har dog også en del bivirkninger - bl.a. febril neutropeni, cardiomyopati, og myelodysplastisk syndrom.

Antracyklin har været benyttet gennem næsten 30 år, men først for nylig, har man lokaliseret det biologiske angrebepunkt for stoffet - Topoisomerase II enzymet. Enzymet binder sig kovalent til antracyklinet og inducere brud på DNA-dobbelt-strengene, dannelse af frie radikaler hvilket igen medfører apoptosis. Denne opdagelse, medførte en stigende interesse for, om selve enzymet - topoisomerase II – kunne bruges som en slags markør for antracyklin følsomhed.

Selve enzymets produktion er celle-cyklus-afhængigt og mængden af enzymet er derfor ikke et udtryk for cellens evne til at danne enzymet når cellen udsættes for antracyklin. I stedet måler man nu mængden af det gen (TOP2A), der er i stand til at danne større eller mindre mængder af enzymet – den bedste metode til måling af genet, ser ud til at være en FISH-test.

I slutningen af 90'erne planlagde medlemmer af DBCG's arbejdsgrupper i samarbejde med det danske firma DAKO, et studie der skulle belyse TOP2A's prædiktive og prognostiske betydning. Studiet har været præsenteret på ECCO i 2003 og på ASCO i 2006 og er publiceret i 2005: J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7483-90

Nedenstående billeder, blev præsenteret på DBCG's årsmøde den 16.01.06:

Topoisomerase II α (TOP2A) alterations as a predictive marker for epirubicin sensitivity in high-risk breast cancer patients

Based on a Danish randomised DBCG Trial (CMF vs. CEF)
DBC-89D
J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7483-90.

DBCG sub-committees for

- Medical therapy
- Pathology
- Tumour biology

DakoCytomation

- Ann Knoop
- Henning Mouridsen
- Bent Ejlersen
- Katrín Gunnarsdóttir
- Helle Knudsen
- Eva Balslev
- Birgitte Bruun Rasmussen
- Karen Ege Olsen
- Jens Overgaard
- Kirsten Vang Nielsen
- Andreas Schönau

Formål:

- At undersøge om ændringer i TOP2A genet kunne bruges som en prædiktiv markør for adjuverende behandling med epirubicin

J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7483-90.

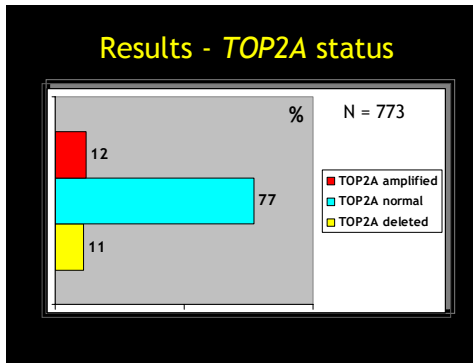
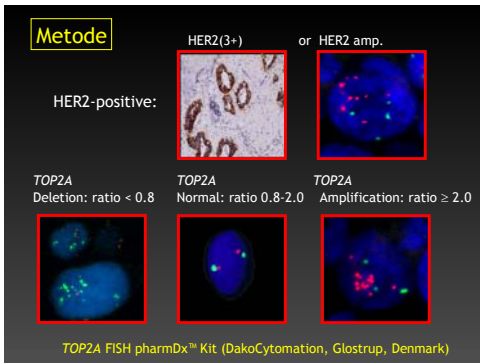
Study material

Potential population
980 Danish high-risk pre- and postmenopausal breast cancer patients. 66% N+, 67% ER-, 32% HER2+ Dec. 1989 and Jun. 1998

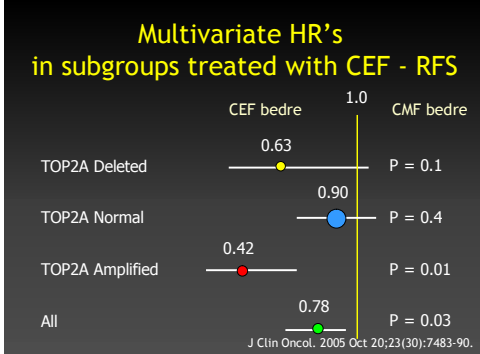
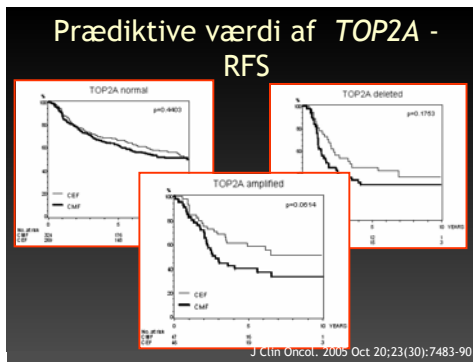
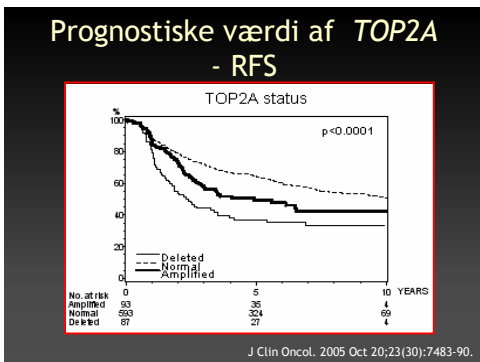
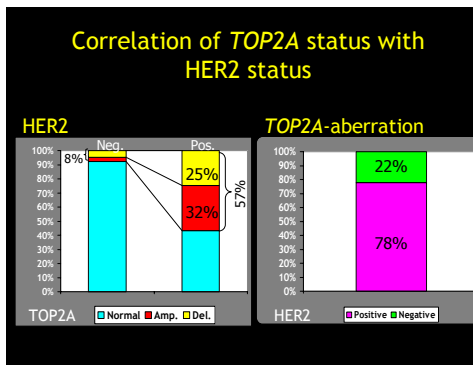
Treatment
9 x CMF (600/40/600) mg/m² vs.
9 x CEF (600/60/600) mg/m²

Potential follow-up time:
RFS: 9.4 years (48% with event)
OS: 11.1 years (43% with event)

Received chemotherapy	962	100%
Available tissue	806	84%
Successful TOP2A analysis	773	80%



- The frequency of TOP2A aberrations**
- Was higher
- with increasing number of positive nodes $p < 0.0001$
 - with increasing tumor size $p = 0.003$
 - in post- compared with premenopausal $p = 0.0003$
 - in ER-negative compared with ER-positive $p = 0.032$



Konklusion

- Patienter med TOP2A-ændringer, havde en øget RFS og OS på ca. 50% hvis de blev behandlet med CEF i stedet for CMF
- Patienter med et normalt antal TOP2A-kopier havde ingen gavn af behandling med CEF i forhold til CMF - RFS og OS

J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7483-90.

Af fremtidige studier, planlægges en stor metaanalyse, med patienter fra Belgien, England, Italien og Danmark, der forhåbentligt kan belyse bl.a det deleterede TOP2A's rolle i antracyclin sensitivitet.

I samarbejde med afdelinger i Sverige, er vi i gang med at indsamle klodser fra > 1500 patienter, der blev randomiseret i SBG2000-1 til stigende doser af antrakcyklin. Formålet med undersøgelsen er at se på TOP2A status i forhold til sygdomsfri-overlevelse i forhold til dosis af antracyclin. Og sidst – men ikke mindst, planlægger det medicinske udvalg, et studie, hvor TOP2A normale patienter, skal tilbydes randomisering til en taxan-arm vs. en antracyclin-arm, for at undersøge om vi fremover kan undgå antracyclinholdig kemoterapi til en stor gruppe brystkræftpatienter.

Et forslag til en sådan protokol, blev præsenteret af Bent Ejlerlsen:

