

Indholdsfortegnelse

1	DBCG	1-1
1.1	Indledning	1-1
1.2	DBCG's organisation.....	1-1
1.2.1	Repræsentantskab.....	1-1
1.2.2	Forretningsudvalg	1-2
1.2.3	Amtsudvalg	1-2
1.2.4	Videnskabelige udvalg	1-2
1.2.5	Sekretariat.....	1-2
1.2.6	Deltagende afdelinger	1-3
1.2.7	Finansiering	1-3
1.2.8	Internationale relationer	1-3
1.3	Datamanagement.....	1-3
1.3.1	Databasens indhold	1-3
1.3.2	Dataindtastning	1-4
1.3.3	Udnyttelse af databasen	1-4
1.4	Revision af DBCG's retningslinier	1-5
2	Diagnose.....	2-1
2.1	Visitation og diagnostisk udredning.....	2-1
2.1.1	Generelt	2-1
2.1.2	DBCG's rekommandationer	2-1
2.1.3	Visitation	2-1
2.1.4	Triple test	2-2
2.1.5	Diagnostisk udredning af patienter med ikke-palpabel tumor.....	2-2
2.1.6	Ventetider og kvalitetsmål.....	2-2
2.2	Radiologi	2-3
2.2.1	Generelt	2-3
2.2.2	Klinisk mammabilleddiagnostik	2-5
2.2.3	Diagnostiske strategier.....	2-6
2.2.3	Undersøgelsesteknik.....	2-10
2.2.4	Mammografiscreening.....	2-13
3	Patologi.....	3-1
3.1	Baggrund for DBCG's anbefalinger til patologiprocedure.....	3-1
3.1.1	Resumé af DBCG's anbefalinger	3-1
3.1.2	Baggrund	3-1
3.1.3	Primær tumor	3-2
3.2	Nålebiopsi	3-5
3.2.1	Finnålsaspirat.....	3-5
3.2.2	Grov nålsbiopsi	3-6
3.2.3	Triple test	3-7
3.3	Excisionsbiopsi.....	3-7
3.4	Lumpektomi	3-8
3.5	Mastektomi.....	3-8
3.6	Operationspræparat efter neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling	3-10
3.7	DCIS	3-11
3.7.1	Makroskopisk procedure	3-11
3.7.2	Mastektomi.....	3-12
3.7.3	Mikroskopisk procedure	3-12
3.7.4	LCIS.....	3-13
3.8	Sentinel node	3-14

3.9	Aksilpræparatet	3-14
3.10	Aksilpræparat ved neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling	3-15
3.11	Receptorundersøgelse	3-16
3.11.1	Østrogen- og progesteronreceptor	3-16
3.11.2	HER-2 og topoisomerase II (TOP2A) undersøgelse	3-16
3.11.3	Receptorstatus efter neoadjuverende/præoperativ behandling.....	3-16
3.12	Kvalitetskontrol af diagnoser på nålebiopsier	3-19
3.12.1	Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma.....	3-19
3.12.2	Histologisk undersøgelse af grovnålsbiopsier fra mamma	3-24
3.13	Lokoregionalt recidiv-procedure	3-26
3.13.1	Primær undersøgelse.....	3-26
3.13.2	Efter mastektomi	3-26
3.13.3	Efter lumpektomi	3-27
3.13.4	Aksil recidiv efter tidligere udtagning af sentinel node.....	3-27
3.13.5	Aksil recidiv efter tidligere aksilrømning	3-27
3.13.6	Kodning.....	3-27
4	Kirurgisk behandling	4-1
4.1	Kirurgisk biopsi.....	4-1
4.1.1	Indikation for kirurgisk biopsi	4-1
4.1.2	Strategi for kirurgisk biopsi	4-1
4.2	Total mastektomi og partiel aksildissektion, niveau I & II	4-2
4.2.1	Indikation.....	4-2
4.2.2	Kirurgiske mål og krav.....	4-2
4.2.3	Operationsforberedelser	4-4
4.2.4	Kirurgisk procedure	4-5
4.3	Brystbevarende operation	4-16
4.3.1	Absolutte kontraindikationer	4-16
4.3.2	Relative kontraindikationer	4-18
4.3.3	Andre situationer, hvor brystbevarende operation ikke er kontraindiceret..	4-18
4.3.4	Tvetydige prognostiske faktorer	4-18
4.3.5	Information til patienten	4-19
4.3.6	Kirurgiske synspunkter	4-19
4.4	Kosmetiske forhold ved mammakirurgi	4-23
4.4.1	Den kosmetiske opgave	4-23
4.4.2	Planlægning af incision	4-24
4.4.3	Snitføring ved tumorektomi/lumpektomi	4-25
4.4.4	Snitføring ved separat aksildissektion	4-29
4.4.5	Snitføring ved mastektomi med aksildissektion.....	4-29
4.4.6	Snitføring ved planlagte primær eller sekundær brystrekonstruktion.	4-35
4.4.7	Teknik ved korrektive indgreb	4-36
4.5	Sentinel node i DBCG-regi.....	4-39
4.5.1	Resumé af DBCG's anbefalinger	4-39
4.5.2	Baggrund	4-39
4.5.3	Definition af SN	4-41
4.5.4	Injektionsteknik og tracertyper.....	4-41
4.5.5	Lymfoskintigrafi	4-43
4.5.6	SN efter tidligere operation/biopsi	4-43
4.5.7	Multifokalitet	4-44
4.5.8	Tumorstørrelse.....	4-45
4.5.9	Primær medicinsk behandling.....	4-45
4.5.10	DCIS	4-45
4.5.11	End points	4-46

4.6	Lokoregionalt fremskreden brystkræft.....	4-50
4.6.1	Teknisk operabel.....	4-50
4.6.2	Teknisk inoperabel.....	4-50
4.6.3	Behandling.....	4-51
4.6.4	Prognose.....	4-51
5	Postoperativ strålebehandling.....	5-1
5.1	Baggrund for DBCG's anbefalinger for adjuverende stråle-behandling.....	5-1
5.1.1	Resume af DBCG's anbefalinger.....	5-1
5.1.2	Introduktion.....	5-1
5.1.3	Strålebehandling efter lumpektomi.....	5-2
5.1.4	Dosis og fraktionering.....	5-2
5.1.5	Strålebehandling efter mastektomi.....	5-5
5.1.6	Timing af strålebehandling.....	5-7
5.1.7	Target for lokoregional strålebehandling.....	5-8
5.1.8	Indberetning af strålebehandling.....	5-9
5.2	CT-baseret postoperativ strålebehandling.....	5-12
5.2.1	Definitioner i ICRU 62.....	5-13
5.2.2	Kompatibilitet med tidligere retningslinier.....	5-14
5.2.3	Lejring og CT-skanning.....	5-14
5.2.4	Targetdefinitioner i DBCG.....	5-15
5.2.5	Dosis og fraktionering.....	5-21
5.2.6	Forslag til klasseløsning af feltopsætning.....	5-21
5.2.7	Rapportering af strålebehandlingsoplysninger.....	5-23
6	Medicinsk behandling.....	6-1
6.1	Udvælgelse til systemisk behandling.....	6-1
6.1.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-1
6.1.2	Ansvarlig.....	6-1
6.1.3	Baggrund.....	6-1
6.2	Polykemoterapi til patienter med operabel brystkræft.....	6-7
6.2.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-7
6.2.2	Baggrund for anbefalingerne.....	6-8
6.3	Trastuzumab til patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft.....	6-14
6.3.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-14
6.3.2	Baggrund for anbefalingerne.....	6-15
6.4	Endokrin behandling ved operabel brystkræft.....	6-19
6.4.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	6-19
6.4.2	Baggrund for anbefalingerne.....	6-19
6.4.3	Aromatasehæmmere, effekt.....	6-23
6.4.4	Effektivitet, konklusioner.....	6-25
6.4.5	Aromatasehæmmere, toksicitet.....	6-26
6.4.6	Valg af adjuverende endokrin behandling.....	6-30
7	Eksperimentelle medicinske behandlinger.....	7-1
7.1	Resumé af DBCG's anbefalinger for medicinsk behandling under klinisk afprøvning.....	7-1
7.2	Baggrund for anbefalingerne.....	7-1
8	Konsensus om medicinsk behandling.....	8-1
8.1	Resumé af DBCG's anbefalinger.....	8-1
8.2	Ansvarlig.....	8-1
8.3	Baggrund.....	8-1
8.4	Oversigt over risikokategorier.....	8-4
8.4.1	DBCG's risikokategorier.....	8-4
8.4.2	Lavrisikogruppen.....	8-4

8.4.3	Højrisikogruppe	8-5
9	Opfølgning og kontrol	9-1
9.1	Resumé af DBCG anbefalinger.....	9-1
9.2	Baggrund	9-1
9.2.1	Formål.....	9-2
9.2.2	Screening for ny primær tumor.....	9-2
9.2.3	Recidiv i ipsilaterale bryst.....	9-2
9.2.4	Tidlig påvisning af recidiv	9-2
9.2.5	Isoleret lokalt eller regionalt recidiv	9-2
9.2.6	Fjernmetastaser	9-3
9.2.7	Diagnostik og behandling af sequelae efter primær og adjuverende behandling	9-3
9.2.8	Psykosocial støtte og rådgivning.....	9-3
9.2.9	Kvalitetssikring af den primære behandling	9-4
9.3	Kontrolhyppighed	9-4
9.4	Hvad bør kontrolleres?.....	9-5
9.4.1	Screening for loko-regionalt recidiv	9-5
9.4.2	Screening for metastatisk sygdom (fjernrecidiv).....	9-5
9.4.3	Screening for ny primær tumor (mammografi af kontralaterale bryst)	9-5
9.4.4	Gynækologisk cancer.....	9-6
9.5	Konklusion	9-6
9.5.1	DBCG's protokoller og forskrifter.....	9-6
10	Duktalt carcinoma in situ (DCIS) mammae	10-1
10.1	Indledning	10-1
10.2	Prognose.....	10-1
10.3	Prognostiske faktorer	10-1
10.4	Diagnose.....	10-2
10.5	Patologiprocedurer.....	10-2
10.6	Kirurgisk behandling.....	10-2
10.7	Postoperativ strålebehandling	10-3
10.8	Postoperativ medicinsk behandling.....	10-3
10.9	Behandlingsstratifikation	10-3
10.9.1	Lumpektomi	10-3
10.10	Opfølgning	10-4
11	Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)	11-1
11.1	Resumé af DBCG's anbefalinger	11-1
11.2	Baggrund	11-1
11.3	Patologi	11-1
11.4	Incidens.....	11-2
11.5	Diagnose.....	11-2
11.6	Forløb.....	11-2
11.7	Behandling	11-3
12	Onkoplastisk mammakirurgi.....	12-1
12.1	Resumé af DBCG's anbefalinger	12-1
12.2	Ansvarlig	12-1
12.3	Baggrund	12-1
13	Rekommandationer vedr. brystrekonstruktion	13-1
13.1	Brystrekonstruktion	13-1
13.1.1	DBCG's anbefalinger vedr. brystrekonstruktion	13-1
13.2	Mål	13-2
13.3	Indikationer	13-2
13.4	Primær brystrekonstruktion	13-2

13.4.1	Neoplasi	13-2
13.4.2	Profylakse	13-3
13.5	Sekundær brystrekonstruktion	13-4
13.5.1	Postmastektomirekonstruktion	13-4
13.5.2	Postlumpektomirekonstruktion	13-4
13.6	Kontraindikationer	13-4
13.7	Metoder	13-5
13.7.1	Bivirkninger og komplikationer	13-5
13.8	Organisation	13-6
13.8.1	Samarbejdet mellem plastikkirurgiske og brystkirurgiske afdelinger	13-7
13.8.2	DBCG's anbefalinger vedr. organisation	13-7
13.8.3	Rekonstruktionsbehov	13-7
13.8.4	Patientinformation	13-8
14	Behandling af primær inoperabel / lokoregional fremskreden cancer mammae	14-1
14.1	Resumé af DBCG's anbefalinger	14-1
14.2	Ansvarlig	14-1
14.3	Baggrund for anbefalingerne	14-1
15	Behandling af brystkræft hos kvinder på 75 år eller ældre og/eller kvinder uanset alder med høj komorbiditet	15-1
15.1	Resumé af DBCG's anbefalinger	15-1
15.2	Ansvarlig	15-1
15.3	Baggrund	15-1
15.3.1	Udredning	15-2
15.3.2	Kirurgi	15-2
15.3.3	Efterbehandling	15-3
16	Udredning og behandling af brystkræft i forbindelse med graviditet	16-1
16.1	Resume af DBCG's anbefalinger	16-1
16.2	Indledning	16-2
16.3	Diagnostik og kirurgi	16-2
16.4	Strålebehandling	16-2
16.5	Kemoterapi	16-3
16.6	Endokrin terapi	16-4
16.7	Graviditet efter behandling for brystkræft	16-4
17	Lokoregionært recidiv	17-1
17.1	Introduktion	17-1
17.1.1	Definition af lokoregionært recidiv	17-1
17.1.2	Baggrund	17-1
17.1.3	Prognose	17-1
17.1.4	Behandlingsstrategi	17-2
17.2	Undersøgelser	17-2
17.3	Behandlingsstrategi	17-3
17.4	Kirurgi	17-4
17.4.1	Efter mastektomi	17-4
17.4.2	Efter lumpektomi (brystbevarende operation)	17-5
17.4.3	Efter aksilindgreb	17-5
17.4.4	Efter brystrekonstruktion	17-6
17.5	Patologiprocedurer	17-6
17.5.1	Primær undersøgelse	17-6
17.5.2	Efter mastektomi	17-6
17.5.3	Efter lumpektomi	17-6
17.5.4	Aksil recidiv efter tidligere udtagning af sentinel node	17-7

17.5.5 Aksil recidiv efter tidligere aksilrømning	17-7
17.5.6 Kodning	17-7
17.6 Strålebehandling	17-7
17.6.1 Lokoregionalt recidiv efter lumpektomi.....	17-7
17.6.2 Lokoregionalt recidiv efter mastektomi.....	17-7
17.7 Systemisk behandling	17-8
17.7.1 Endokrin behandling	17-9
17.7.2 Kemoterapi.....	17-9
17.8 Integreret behandling	17-9
17.9 Opfølgning	17-9
17.10 Indberetning	17-9
18 Systemisk recidiv	18-1
19 Genetisk udredning, rådgivning og molekylærgenetisk analyse	19-1
19.1 Resume af DBCG's anbefalinger	19-1
19.1.1 Ansvarlig	19-2
19.1.2 Baggrund	19-2
19.1.3 Molekylærgenetisk analyse	19-5
19.1.4 Henvisninger til genetisk rådgivning.....	19-7
19.2 Intervention hos raske risikopersoner	19-11
19.2.1 Brystkræft.....	19-11
19.2.2 Æggestokkræft.....	19-17
19.3 Intervention hos patienter med bryst – og æggestokkræft	19-25
19.3.1 Patienter med brystkræft.....	19-25
19.3.2 Patienter med æggestokkræft.....	19-31
19.4 Psykosociale og etiske aspekter	19-37
19.4.1 Resume.....	19-37
19.4.2 Ansvarlig	19-37
19.4.3 Baggrund	19-37
19.4.4 Risiko-opfattelse.....	19-37
19.4.5 Prædiktiv genetisk testning	19-38
19.4.6 Information af familien	19-39
19.4.7 Regelmæssig kontrol eller forebyggende operation.....	19-39
19.4.8 Graviditet og prænatal diagnostik.....	19-39
19.4.9 Genetisk diskrimination	19-40
19.4.10 Patientforening.....	19-40
20 Biobank og translationsforskning	20-1
21 Vejledning til udarbejdelse af retningslinier	21-1
21.1 Resumé af DBCG's anbefalinger	21-1
21.1.1 Titel	21-1
21.1.2 Resume.....	21-1
21.1.3 Ansvarlig	21-1
21.1.4 Baggrund	21-1
21.1.5 Referencer	21-2
21.1.6 Typografi	21-3
21.1.7 Korrektur	21-3

1 DBCG

1.1 Indledning

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

DBCG har siden 1977 iværksat seks programmer (1977, 1982, 1989, 1999, 2001, 2004, 2007 og 2009) for invasiv primær brystkræft, og disse programmer har indeholdt en detaljeret beskrivelse af procedurer, behandlinger, aktuelle forsøg og skemaer til indberetning (1).

Allerede da DBCG blev oprettet, blev der dannet en klinisk database, og de involverede kirurgiske, patologiske, medicinske og onkologiske afdelinger har siden systematisk indberettet oplysninger om diagnostik, behandling og opfølgning via standardiserede datablanketter. Der indberettes ca. 3.800 nye tilfælde af invasiv primær brystkræft pr. år, og databasen omfattede pr. 1-1-2009 ca. 85.000 patienter.

Formålet med DBCG registeret er (2):

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

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

1.2 DBCG's organisation

DBCG's organisatoriske opbygning består af Repræsentantskab, Forretningsudvalg, amtsudvalg, videnskabelige udvalg samt Sekretariat. Deres sammensætning og funktioner er beskrevet i DBCG's statutter, senest revideret i 2003 (3).

1.2.1 Repræsentantskab

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

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

1.2.2 Forretningsudvalg

Forretningsudvalget skal samordne og fremme beslutninger fra Repræsentantskabet og de forskellige udvalg. Det skal endvidere varetage forhold vedrørende den praktiske afvikling af projekter, koordinationen af de videnskabelige udvalgs arbejde samt være rådgivende overfor amtsudvalg og de enkelte afdelinger. Endelig skal Forretningsudvalget varetage rådgivning over for sundhedsmyndigheder.

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

Følgende selskaber er repræsenteret:

Dansk Kirurgisk Selskab:	2 medlemmer
Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi:	1 medlem
Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi:	2 medlemmer
Dansk Selskab for Klinisk Onkologi: (to med radioterapeutisk og to med medicinsk ekspertise)	4 medlemmer
Dansk Selskab for Diagnostisk Radiologi:	1 medlem
Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:	1 medlem
Dansk Selskab for Cancerforskning:	1 medlem
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik:	1 medlem

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

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

1.2.3 Amtsudvalg

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

Amtsudvalgsmedlemmerne udpeges af de respektive amtslægeråd.

1.2.4 Videnskabelige udvalg

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

1.2.5 Sekretariat

Sekretariatet varetager den centraliserede dataregistrering og databehandling og skal sikre kontakten med de enkelte afdelinger og de forskellige udvalg. Derudover fungerer Sekretariatet som lokalt datacenter i internationale studier, hvilket typisk indebærer randomisering, medicinbestilling samt kontakt til centrale datacentre.

Sekretariatet omfatter en lægelig generalsekretær (Forretningsudvalgets sekretær), statistikere, hvoraf en varetager den ikke-lægelige ledelse af sekretariatsfunktionen,

samt sekretærer. Statistikerne og sekretærerne er ansat af Rigshospitalet efter indstilling fra Forretningsudvalget.

Sekretariatets personale består af statistikere, sekretærer, datamanagers og en projektsygeplejerske.

1.2.6 Deltagende afdelinger

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

1.2.7 Finansiering

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

Den centrale sekretariatsfunktion er placeret i sygehusvæsenet, som afsnit 2501 i Finsencentret, Rigshospitalet. DBCG's sekretariatsfunktion finansieres af midler, som stilles til rådighed af Danske Regioner. Forskningsaktiviteter finansieres af private og offentlige fondsmidler.

1.2.8 Internationale relationer

DBCG har nær kontakt med adskillige kooperative grupper, som arbejder med samme problemstillinger og DBCG's kliniske forsøg bliver i tiltagende grad afviklet i internationalt samarbejde. DBCG har således indtaget en betydelig placering i Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), som har foretaget meta-analyser af samtlige eksisterende randomiserede undersøgelser vedrørende adjuverende behandling af brystkræft. DBCG er tilsluttet Breast International Group (BIG), der blev etableret i 1996, og som har til formål at samarbejde undersøgelser mellem kooperative grupper. BIG har nu ca. 20 kooperative grupper som medlemmer.

1.3 Datamanagement

Registreringen omfatter alle kvinder i Danmark med invasiv primær brystkræft. Data-tilsynet har efter indstilling fra DBCG fastlagt forskrifter for DBCG's register i henhold til Lov om offentlige myndigheders registre. (2)

1.3.1 Databasens indhold

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

Registrering af patientforløb omfatter:

- Primære oplysninger herunder menopausestatus, operation, diagnose med pato-anatomiske data, protokolallokering samt randomisering. (Mamma- og Patologiskema).
- Oplysninger om den adjuverende behandling og bivirkninger. (Flow-sheet).

- Oplysninger vedrørende kontrol. (Flow-sheet 2. – 10. år).
- Oplysninger om årsag til ophør af registrering, recidiv og død. (Off-study-card).

Via samkøring med CPR-registeret suppleres registreringen med:

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

Endvidere foretages samkøring med Dødsårsagsregistret.

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

Registreringen omfatter:

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

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

1.3.2 Dataindtastning

Tidligere er data sendt til DBCG fra de deltagende kirurgiske -, patologiske -, medicinske - og onkologiske afdelinger på skemaer udarbejdet af DBCG's sekretariat. Data er dobbeltindtastet i en database, med datavalidering mht. logiske check og check af fuldstændighed. I løbet af 2009 sker der en glidende overgang til WEB-baseret indberetning direkte fra afdelingerne til databasen.

Databasen opdateres og fejlrettes dagligt. Der udsendes rykkerlister for de patienter, hvor indberetningerne mangler. Der sker løbende monitorering af, om retningslinierne overholdes.

1.3.3 Udnyttelse af databasen

De indsamlede data danner grundlag for en årlig kvalitetsindikatorrapport. Derudover laves der årligt landsoptællinger til DBCG's Informationsblad, som udsendes efter hvert repræsentantskabsmøde, ligesom de deltagende afdelinger efter behov kan få rapporter angående deres egne patienter og statistikker på landsoptællinger.

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

Den primære forskningsopgave er analyse af DBCG's prospektive behandlingsprotokoller, specielt overlevelsesanalyser til sammenligning af behandlinger og vurdering af de prognostiske og prædiktive faktorer.

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

1.4 Revision af DBCG's retningslinier

DBCG's retningslinier gennemgår en større revision ca. hvert andet år, men mindre ændringer i de enkelte kapitler sker løbende i takt med udviklingen inderfor de forskellige specialer.

Den seneste opdaterede version af retningslinierne kan man finde på DBCG's hjemmeside, www.dbcg.dk .

For at retningslinierne kan fremstå som en samlet helhed, bedes man ved indsendelse af bidrag anvende den i kapitel 19 udarbejdede "Vejledning til udarbejdelse af retningslinier".

Referencer (egne publikationer fåes ved henvendelse til DBCG):

1. DBCG Danish Breast Cancer Cooperative Group 1977 – 1997. København januar 1998.
2. Forskrifter for DBCG registeret 24-06-1998.
3. DBCG Informationsblad nr. 35, Addendum I. Juni 2003.

2 Diagnose

Ansvarlig for udarbejdelse og opdatering: Kirurgisk Udvalg og Radiologisk Udvalg.

2.1 Visitation og diagnostisk udredning

2.1.1 Generelt

Visitation og diagnostisk udredning udgør væsentlige elementer i det samlede patientforløb. I den sammenhæng har Sundhedsstyrelsen fremsat følgende bemærkninger: "Udredning og behandling af kvinder med lidelser i brystet kræver korrekt og effektiv visitation, samarbejde og koordination af diagnostiske procedurer og behandlingsindsats".

Vedrørende selve den diagnostiske udredning præciserer Sundhedsstyrelsen, at "et integreret diagnostisk system er kendetegnet ved et tværfagligt samarbejde mellem primærsektor (almen praksis og speciallægepraksis) på den ene side og radiolog, kirurg og patolog på den anden side ud fra aftalte fælles retningslinier". Desuden anfører Sundhedsstyrelsen, at der i de enkelte amter/amtskommuner bør etableres et integreret diagnostisk system, der også omfatter primærsektoren, så patienter herfra primært kan henvises. Endelig pointeres, at systemet må have en tilstrækkelig undersøgelseskapacitet, så patientforløbet ikke kompromitteres (1).

2.1.2 DBCG's rekommandationer

På basis af ovenstående bemærkninger anbefaler DBCG:

- at der lokalt udarbejdes skriftlige retningslinier for visitation af kvinder med mammasymptomer med udgangspunkt i en national strategi,
- at kvinder med mammasymptomer suspect for brystkræft skal henvises til videre udredning i det integrerede diagnostiske system og ses af specialkyndige læger,
- at det integrerede diagnostiske system som beskrevet i Sundhedsstyrelsens redegørelser af 1994 og 1999 (1, 2) må være det bærende princip for det tværfaglige udredningssamarbejde,
- at triple testen (palpation, billeddiagnostik, finnålsaspirationscytologi /grovnålsbiopsi) er hovedhjørnestenen i den diagnostiske udredningsproces,
- at der sker en entydig placering af forløbsansvaret for det samlede udredningsforløb inden for det integrerede diagnostiske system (2),
- at der lokalt foreligger skriftlige retningslinier for det tværfaglige samarbejde under hensyn til de på stedet eksisterende forudsætninger, men dog således at krav om høj faglig standard og effektivitet tilgodeses. Ansvarsplacering og opgavefordeling skal entydigt fremgå af retningslinierne (2).

2.1.3 Visitation

En kvinde med mammasymptomer henvender sig hyppigst til sin praktiserende læge. Den praktiserende læge er derfor oftest den henvisende instans til videre udredning i det integrerede diagnostiske system. Det forudsættes, at den henvisende læge har kendskab til foreliggende lokale retningslinier for visitation, visitationsruter og ansvarsfordeling. I afsnit 2.2.2 "Klinisk mammabillediagnostik" er angivet hvordan henvisninger til det integrerede diagnostiske system kan prioriteres i henhold til graden af mistanke om malignitet. Adgang til det integrerede diagnostiske system kan være enten gennem en mammakirurgisk eller billeddiagnostisk afdeling.

I områder, hvor der er adgang til mammabillediagnostik uden for hospitalsregi, kan den praktiserende læge påtage sig det overordnede ansvar for patienter, der kan

udredes udenfor det integrerede diagnostiske system. Det vil typisk dreje sig om patienter, hvor en kræftdiagnose er usandsynlig (sv.t. prioriteringsniveau III, se afsnit 2.2.2 "Klinisk mammabilleddiagnostik").

2.1.4 Triple test

Efter at patienten er henvist til det integrerede diagnostiske system, overgår ansvaret til systemet. Den diagnostiske procedure omfatter en problemorienteret anamnese samt triple test. Proceduren bør planlægges som en sammedagsydelse på basis af oplysningerne fra henvisningen. Det overordnede mål er, at kvinderne gennemgår en sikker triple test (3) som beskrevet nedenfor og i afsnit 2.2.3 "Diagnostiske strategier". I det integrerede diagnostiske system bør der være nedfældet klare retningslinjer for den diagnostiske udredning, og ansvaret for forløbet må placeres entydigt. Dette forløbsansvar kan varetages af enten en kirurg eller en radiolog med særlig ekspertise indenfor mammasygdomme. Der skal være mulighed for at drøfte de enkelte fund i triple testen ved en tværfaglig konference mellem kirurg, radiolog og patolog, således at en videre diagnostisk strategi kan planlægges på basis af konsensus mellem de involverede specialer.

Triple testen er det bærende princip i den diagnostiske udredning og består af klinisk undersøgelse, mammografi og/eller ultralydsscanning af brystet samt nålebiopsi (finnåls- og/eller grovnålsbiopsi). Udfaldet af triple testen kan vise konkordans for malignt eller benigt fund, og behandlingen kan baseres på udsagnet. Metoden bør for hovedparten af patienter kunne afklare naturen af en følelig knude i brystet, i.e. om knuden er malign eller benign.

En forudsætning for en konklusiv diagnose er, at alle 3 komponenter i testen er evaluérbare. Er alle 3 testudsagn forenelige med malignitet eller benigne forhold, er diagnosen konklusiv, og behandlingen kan baseres på udsagnet. Er der derimod diskordans mellem de 3 testudsagn, er diagnosen inkonklusiv. En grovnålsbiopsi visende invasivt karcinom kan dog opfattes som diagnostisk, men hvis der er diskrepans med resultatet af de øvrige undersøgelser, skal det samlede undersøgelsesresultat revurderes ved konference i teamet inden der drages konsekvens af den maligne diagnose.

Nålebiopsi kan i inkonklusive tilfælde eventuelt gentages. Er udfaldet stadig inkonklusivt, bør det være hovedreglen at fjerne tumor til histologisk undersøgelse for at fastslå tumors sande natur. I visse tilfælde, hvor klinikken taler for det, kan yderligere observation være indiceret, før der tages beslutning om excision.

I visse situationer kan principperne i triple testen fraviges (se afsnit 2.2.3 "Diagnostiske strategier").

2.1.5 Diagnostisk udredning af patienter med ikke-palpabel tumor

Patienter med en ikke-palpabel tumor eller subklinisk fund ved billeddiagnostik er i reglen ikke kandidater til den klassiske triple test, idet palpationsfundet bortfalder. Disse patienter undersøges dog efter de samme principper og aftaleregler, som gælder for patienter med et palpationsfund, og bør visiteres til centre med et integreret diagnostisk system.

2.1.6 Ventetider og kvalitetsmål

Mammasymptomer giver anledning til dyb bekymring og angst. Ventetid på udredning bør alene af den grund afkortes mest muligt. Det er også på det grundlag, at

Sundhedsstyrelsen anfører, at kapaciteten i det diagnostiske system må være tilstrækkelig. Det er endvidere en kendsgerning, at prognosen for brystkræft er afhængig af sygdomsstadiet på diagnosetidspunktet. Et langtrukket udredningsforløb er derfor ikke fremmende for det endelige udfald.

European Society of Mastology (EUSOMA) anbefaler (4, 5):

- at mindst 95% af kvinder henvist for symptomgivende mammasygdom bør gennemføre et fuldt diagnostisk forløb ved 3 besøg eller mindre,
- at mindst 80% af kvinder henvist for brystkræft eller med symptomer, som tyder på brystkræft, bør ses i klinikken inden for 2 uger, regnet fra henvisningsdato,
- at kvinder med brystkræft bør have en præoperativ diagnose i mindst 70% af tilfældene, men helst i mindst 90%. Diagnostisk excisionsbiopsi og frysemikroskopi bør undgås i videst mulig omfang,
- at mindst 70% af patienter med en ikke-palpabel brystkræft bør have diagnosen stillet præoperativt som led i den diagnostiske udredning. Dette mål kan kun opfyldes i centre, hvor der er adgang til stereotaktisk biopsiudstyr,
- at ventetid på besked om resultat af diagnostisk udredning ikke bør overstige 5 arbejdsdage.

Retningslinier om maksimale ventetider for patienter med brystkræft eller symptomer suspekt for brystkræft (ICD10 kode C50) fremgår af Sundhedsministeriets "Bekendtgørelse om behandling af visse livstruende sygdomme" (nr. 161, 2000-03-08) Bilag 1 (6). Der præciseres, at ventetid på udredning i det offentlige sygehusvæsen ikke må overstige 2 uger fra henvisning er modtaget til 1. ambulante konsultation.

Referencer:

1. Sundhedsstyrelsens udvalg vedrørende "Brystkræft: Tidlig opsporing og undersøgelse". Sundhedsstyrelsen 1994.
2. Sundhedsstyrelsens notat vedr. "Vejledning om diagnostisk udredning af patienter med symptomer på eller hvor der er rejst mistanke om brystkræft (2. reviderede udgave)". Sundhedsstyrelsen 1999, cirkuleret d. 25. oktober.
3. Hermansen C, Poulsen SH, Jensen J et al: Diagnostic reliability of combined physical examination, mammography, and fine needle puncture ("Triple test") in breast tumours. *Cancer* 1987; 60: 1866-71.
4. EUSOMA: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. European Guidelines for quality in mammography screening, 4th edition. EUREF, Luxembourg, 2005 (in press).
5. EUSOMA: Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 447-53.
6. Sundhedsministeriets "Bekendtgørelse om behandling af visse livstruende sygdomme" (nr. 161, 2000-03-08) Bilag 1.

2.2 Radiologi

2.2.1 Generelt

Der skelnes i mammabilleddiagnostikken mellem:

1. Kliniske mammografi.
2. Mammografiscreening.

Klinisk mammografi foretages hos kvinder med symptomer fra mammae eller på mistanke om okkult cancer. Undersøgelsen vil indbefatte en klinisk undersøgelse, billeddiagnostik designet til problemstillingen og evt. nålebiopsi eller andre interventionelle procedurer.

Mammografiscreening tilbydes kvinder uden symptomer fra mammae. Undersøgelsen indbefatter alene en standardiseret røntgenundersøgelse af brystet.

Mammografiscreeningen har en sekundær forebyggende funktion, idet den kan fremskynde diagnosetidspunktet og medvirke til at forebygge udviklingen af fremskreden sygdom. Mammografiscreening er overvejende en radiologisk procedure med forløbsansvaret placeret hos radiologen. Særlig vægt skal lægges på den optimale balance mellem sensitivitet og specificitet. Mange læsioner er non-palpable og prioriteten må - så vel i det symptomatiske regi som i screeningsregi - være at cancerdetektionsraten maksimeres samtidig med, at antallet af unødige diagnostiske operative indgreb minimeres.

Den ansvarshavende mammaradiolog skal være speciallæge i diagnostisk radiologi og have erhvervet specifik uddannelse indenfor billeddiagnostik af mammae, herunder interventionelle procedurer. Et bredt kendskab til mammakirurgi, patologi og onkologi er en nødvendig forudsætning for at kunne fungere i det integrerede diagnostiske team. Uddannelsen i mammaradiologi må foregå på subspecialiserede mammabilleddiagnostiske afdelinger, hvor hele det mammabilleddiagnostiske spektrum er repræsenteret og det integrerede diagnostiske team etableret. Erfaring i mammografiscreening er ønskværdig. Mammaradiologen skal have kendskab til European Guidelines of Quality Assurance (1).

Mammaradiologen indgår i det formaliserede tværfaglige samarbejde med mammakirurg og specialkyndig patolog. Radiologen varetager ansvaret for den billeddiagnostiske udredning og billedvejledt biopsitagning samt kortlægning af sygdommens udbredelse, inkl. de loko-regionale lymfeknudestationer. Der bør foreligge lokale, skriftlige retningslinier, og ansvarsplacering/opgavefordeling af hele patientforløbet skal entydigt fremgå af disse retningslinier (2).

2.2.1.1 Anbefalinger vedrørende struktur og organisation

Mammaradiologien var indtil for få år siden spredt ud på en stor del af landets radiologiske afdelinger, men i takt med at der er sket en tiltagende centralisering af mammakirurgien, er der indenfor de seneste år sket en tilsvarende centralisering af mammaradiologien. Samtidig er mammaradiologi blevet fagområde under diagnostisk radiologi. Mammaradiologi udførtes i 2004 på 21 radiologiske afdelinger mod 33 i år 2000. Herudover udføres der mammografi på 17 privatklinikker/hospitaler (4). European Reference Organisation (EUREF) har opstillet en række minimums kriterier, som skal være opfyldt, for henholdsvis en diagnostisk mammografiklinik og et diagnostisk brystcenter (1, 5). Af disse kriterier skal fremhæves følgende:

Krav til en diagnostisk mammografiklinik:

1. Udfører mindst 1.000 mammografiundersøgelser pr. år.
2. Har ansat en erfaren radiolog, der vurderer mindst 500 mammografiundersøgelser pr. år.
3. Har udstyr dedikeret til diagnostisk mammografi, inkl. forstørrelsesoptagelser og dedikeret fremkalder (til ikke-digitaliseret udstyr).
4. Lever op til de fysisk-tekniske krav specificeret i European Guidelines of Quality Assurance.
5. Radiografer eller andet fotograferende personale skal have mindst 40 timers specifik uddannelse indenfor de radiografiske aspekter af mammografi, inkl. kvalitetskontrol.

Mens udredning på en diagnostisk klinik vil være sufficient for mange kvinder med vage symptomer, bør kvinder med en signifikant risiko for malignitet henvises direkte

til et diagnostisk brystcenter ved en specialiseret brystenhed, hvor kvinden udredes iht. triple testens principper i et multidisciplinært samarbejde (1).

Krav til et diagnostisk brystcenter:

1. Udfører mindst 2.000 mammografiundersøgelser pr. år.
2. Har ansat en erfaren radiolog, som mindst vurderer 1.000 mammografiundersøgelser pr. år.
3. Er i stand til at udføre såvel klinisk undersøgelse, ultralydsscanning som hele spektret af radiografiske procedurer.
4. Udfører cytologisk/histologiske biopsi, ultralyds- og/eller stereotaktisk guidet.
5. Har samarbejde med specialiseret cytologisk og histologisk ekspertise.
6. Deltager i multidisciplinær kommunikation og review-møder med andre ansvarlige for diagnostik og behandling.
7. Monitorerer data og feedback af resultater.

Alle kvinder, hvor operativt indgreb overvejes, bør ideelt drøftes forud for operationen ved multidisciplinære konferencer, og uventede resultater fundet ved operation tages op postoperativt for at sikre, at den korrekte læsion er fjernet, og for kontinuerligt at kvalitetssikre det integrerede diagnostiske team.

Referencer

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al: European guidelines for quality assurance in mammography screening. European Commission. Third Edition 2001.
2. Sundhedsstyrelsens notat vedr. "Vejledning om diagnostisk udredning af patienter med symptomer på eller hvor der er rejst mistanke om brystkræft (2. reviderede udgave)". Sundhedsstyrelsen 1999, cirkuleret d. 25. oktober.
3. Dansk Radiologisk Selskab: www.dr.dk/uddannelse/fagområder .
4. Jensen A, Mikkelsen GJ, Vestergaard M et al: Compliance with European Guidelines for Diagnostic Mammography in a Decentralised Health Care Setting: An Example from Denmark. Acta Radiol 2005; 46: 140-7.
5. Perry N, EUSOMA Working Party: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. Eur J Cancer 2001; 37: 159-72.

2.2.2 Klinisk mammabilleddiagnostik

Klinisk mammabilleddiagnostik foretages hos kvinder med symptomer fra mammae eller på mistanke om okkult cancer samt hos kvinder med billeddiagnostisk suspekterede fund, f.eks. påvist ved screeningsmammografi.

For at planlægningen kan foregå mest muligt hensigtsmæssigt under hensyntagen til den begrænsede kapacitet på landets mammabilleddiagnostiske afdelinger, foreslås nedenstående prioritering baseret på vurdering af sandsynligheden for cancer (1, 2). Henvisningen skal indeholde relevante oplysninger, der muliggør denne prioritering.

Forslag til prioritering :

Prioritering I:

- Ved klinisk mistanke om cancer:
 - palpatorisk suspekt tumor
 - nytilkommen papilretraktion
 - nytilkommen hudindtrækning,
 - papil-areolækssem/ulceration (obs. se i øvrigt afsnit 4.1.2.3 "Morbus Paget")
 - klinisk suspekterede aksillære lymfeknuder.
- Søgen efter ukendt primær tumor.
- Billeddiagnostisk suspekt forandring, som kræver yderligere udredning.

Prioritering II:

- Palpatorisk benign tumor.
- Blodig, klar eller serøs sekretion fra en mælkegang.

Prioritering III:

- Familiær disposition (se kapitel 15 "Genetisk udredning og rådgivning").
- Kontrol efter mastitis/absces (ikke puerperal).
- Ved start af hormonbehandling i klimakteriet (HRT). Derefter med 2 års mellemrum.
- Nytilkommen vedvarende, ikke cyklisk mastalgi.
- Kankrofobi.
- Postoperative kontrol i henhold til DBCG (se afsnit 8.2.2 "Screening for ny primær tumor").
- Planlagt kosmetisk operation.
- Hævede aksillymfeknuder uden kendt årsag.
- "Gråzonescreening".

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

2.2.3 Diagnostiske strategier

Mammografi

Mammografi designet til problemstilling er første undersøgelse hos kvinder over 30 år. Typisk foretages 3 billeder af hvert mamma + evt. specialoptagelser (eksempelvis forstørrelse/padleoptagelse).

Ultralydsscanning kan almindeligvis ikke erstatte mammografi i denne aldersgruppe.

Ultralyd

Supplerende ultralyd foretages hos alle kvinder med palpationsfund og/eller mammografiske abnormaliteter. Hele det "syge" bryst gennemscannes systematisk, men med specielt fokus på indekslæsion. Det asymptomatiske/mammografisk upåfaldende bryst "screenes" derimod almindeligvis ikke med ultralyd pga. risikoen for et højt antal falsk positive (3), med mindre der findes tegn på cancer i det kontralaterale bryst. Præcis lokalisation af eventuelle forandringer skal angives (eks. Kl. 1 B, fascienært). Det er hensigtsmæssigt, at der foretages billeddokumentation af fokale forandringer fundet ved ultralydscanningen.

Samsidige aksil scannes hos alle suspekt for cancer. Begge mammae og begge aksiller scannes hos højrisiko genetisk disponerede kvinder. Der scannes indtil "sund region", eksempelvis scannes supraklavikulær regionen ved tegn på aksilmetastaser og kontralaterale periklavikulær region ved tegn på metastaser på halsen.

Finnålsaspiration af metastasesuspekter lymfeknuder i aksil foretages, såfremt patienten er kandidat til sentinel node operation. Metastasesuspekter supraklavikulære lymfeknuder biopteres, såfremt størrelse og beliggenhed tillader det.

For at optimere patientforløb og diagnostik anbefales, at den samme radiolog, der bedømmer mammografien, også udfører den kliniske undersøgelse og supplerer med ultralydsscanning, med eller uden intervention.

Alle tumores, der ved den kliniske undersøgelse er palpable (også de billeddiagnostisk benigne, dog ekskl. cyster, lipomer og klassiske hamarthomer), og alle ultrasonisk/mammografisk uspecifikke, suspekterede eller maligne tumorer (kategori 3, 4 og 5 – se efterfølgende kategorisering) skal biopteres.

Hos kvinder under 25 år med benignt palpationsfund og kvinder over 75 år kan opfyldelse af triple testen undlades (se nedenfor).

Hvis en non-palpabel forandring, kategoriseret som 3, 4 og 5, ikke er synlig på ultralyd sendes patienten til stereotaktisk biopsi eller til kirurgisk excisionsbiopsi forudgået af røntgenvejledt præoperativ nålemarkering.

Triple testen

Principperne for triple testen (palpation, billeddiagnostik og nålebiopsi) skal forsøges opfyldt (4).

- konsensus for benignitet: afsluttes,
- konsensus for malignitet: sendes til definitiv kirurgi,
- triple testen ikke opfyldt: yderligere billeddiagnostik/fornytt nålebiopsi/kirurgisk excisionsbiopsi.

Nålebiopsi foretages efter billeddiagnostik, som i modsat fald kan kompromitteres. Rutiner for nålebiopsier bør aftales lokalt med patologiafdelingen.

Præoperativ diagnose i mindst 70% bør tilstræbes (5). Diagnostisk excisionsbiopsi og frysemikroskopi skal undgås i videst muligt omfang.

Afvisninger fra triple testen

Hos kvinder under 25 år med benignt palpationsfund og kvinder over 75 år kan opfyldelse af triple testen undlades. Brystkræft rammer ifølge DBCG's opgørelser i gennemsnit kun to kvinder i Danmark om året under 25 år. Denne patientgruppe må derfor ikke belaste det diagnostiske system.

Hos kvinder over 75 år er billeddiagnostik ofte overflødig, hvis sikker diagnostik kan opnås ved palpatorisk vejledt grovnålsbiopsi. Opsporing af subkliniske cancere eller carcinom in situ skal ikke tilstræbes i denne aldersgruppe, da sådanne forandringer med stor sandsynlighed ikke vil kunne få klinisk betydning for kvinden.

I visse situationer vil grundprincippet om, at der skal opnås triple konsensus, kunne afviges efter fælleskonference mellem radiolog, kirurg og patolog. Det bør være reglen, at alle tvivlstilfælde drøftes ved konsensuskonference i det integrerede diagnostiske team.

Patienter med en non-palpabel tumor eller andre subkliniske billeddiagnostiske mammafund er ikke kandidater til den klassiske triple test. Testens 3 led kan ikke alle evalueres, idet palpationsfundet bortfalder. Disse patienter undersøges dog efter de samme principper og aftaleregler, som gælder for patienter med et palpationsfund, og bør visiteres til centre med et integreret diagnostisk system. Ved konsensus mellem

radiologi og biopsisvar kan patienten henvises til definitiv operation efter samme retningslinjer som palpable tumores.

Tilfældigt fundne, non palpable, oplagt benigne, solide forandringer kræver ikke biopsi (6).

Mikroforkalkninger

Kontrol af mikroforkalkningsområder vil ofte blot udskyde beslutningsprocessen, men ikke bidrage yderligere til diagnostikken. Såfremt kontrol vælges, må det anbefales, at tidsintervallet almindeligvis ikke er under 1 år. Ved kortere intervaller vil evt. ændringer være vanskelige at diagnosticere, og manglende progression udelukker ikke en DCIS.

Cyster

Cyster (simple) tømmes evt., hvis det er indeklsæsion, ellers kun, hvis det giver symptomer. Cystevæsken kasseres (undtagen initialt blodig væske).

Informeret samtykke

Ved interventionelle procedurer (biopsi, Franks nålemarkering, abscesdrænage etc.) skal patienten orienteres om, hvorfor og hvordan proceduren udføres, og give sit samtykke hertil.

Klinisk undersøgelse

Alle kliniske mammografier skal indbefatte en klinisk undersøgelse (inspektion og palpation). Undersøgelsen indføres i beskrivelsen.

Beskrivelsen

Beskrivelsen skal indeholde:

- kortfattet indikation,
- beskrivelse af klinisk undersøgelse,
- præcis beskrivelse af billeddiagnostiske fund og foretagne procedurer (nålemonitorering forventes at være præcis; i de tilfælde, hvor denne er usikker anføres det i beskrivelsen),
- konklusion af den samlede billeddiagnostik,
- den undersøgende læges navn.

Af konklusionen skal, så vidt det er mulig, fremgå, om fundet i lighed med den amerikanske Breast Imaging Reporting and Data System klassifikation (BI-RADS klassifikation) (7) kan kategoriseres som:

0. yderligere diagnostik påkrævet
1. normal
2. benign
3. uafklaret/atypisk/indifferent
4. malignitetssuspekt
5. billeddiagnostisk malign
6. biotisk verificeret malign

Retningslinjer for klassifikation i henhold til BI-RADS findes nu også vedrørende ultralyd og MR-scanning af brystet (8).

Opfølgning på nålebiopsisvar

Nålebiopsisvar sammenholdes med billeddiagnostikken. I de tilfælde, hvor der ikke er overensstemmelse, skal yderligere tiltag drøftes i det integrerede team, eller anbefalinger tilføjes i beskrivelsen.

Præoperativ nålemarkering

Præoperativ nålemarkering: Nålen lægges ultralydsvejledt, såfremt processen er synlig på ultralyd – med spidsen umiddelbart profund for læsionen. Er processen ikke synlig på ultralyd lægges nålen røntgenvejledt (kortest mulig vej, dvs. lateral markering ved laterale processer, medially fra ved mediale læsioner etc.) med nålen igennem processen og spids i tæt relation til læsionen. Lokal anæstesi er oftest ikke nødvendig.

Præparat foto: Ved bedømmelsen skal fremgå om præparatet er repræsentativt, dvs. om den/de markerede processer er med i præparatet samt et groft skøn over afstanden til kanten af præparatet. Hvis den markerede proces ikke er synlig på røntgen foretages ultralydsscanning af præparatet.

2.2.3.1 Kvinder under 30 år, gravide/lakterende og us. af det inflammærede mamma

1. Ultralyd er første og ofte eneste undersøgelse.
2. Evt. supplerende mammografi (ofte oblique optagelse).

Opfyldelsen af triple testen kan undlades ved benignt palpationsfund hos kvinder under 25 år (se ovenfor under "Afvigelser fra triple testen").

I øvrigt følges retningslinjer som anført ovenfor.

2.2.3.2 Kvinder over 75 år

Opsporing af subklinisk cancer eller karcinom in situ forandringer skal ikke tilstræbes i denne aldersgruppe. Billeddiagnostik er ofte overflødig, hvis der kan opnås sikker diagnostik af palpabel forandring ved palpationsvejledt biopsi.

2.2.3.3 MR af mammae

Indikation for anvendelse af MR scanning:

1. Første (og eneste) undersøgelse ved mistanke om proteseruptur (hvis kapacitet haves)
2. Andre indikationer kan være (9):
 - primær ukendt tumor med aksil-metastaser,
 - uafklarede fund med mammografi +ultralyd,
 - mistanke om lumpektomicatrice recidiv,
 - situationer hvor det er afgørende at få afklaret spørgsmål om multifokalitet/multicentricitet,
 - genetisk høj risiko.

Fra set proteseruptur problematikken kan og skal MR af mammae være sekundær til de øvrige to modaliteter (mammografi + ultralyd), og skal vurderes i sammenhæng med disse.

2.2.3.4 Mænd

Mammaforandringer hos mænd vurderes af kirurgen. Billeddiagnostik er sjældent indiceret. Hvis pt. henvises til billeddiagnostik, følges samme rutiner som ved undersøgelse af kvinder.

Referencer

1. Abrogetti D, Berni D, Catari S et al: The role of ductal galactography in the differential diagnosis of breast cancer. Radiol Med (Torino) 1996; 91: 198-23.
2. Hoffmann J: Indflydelsen af den henvisende læges kliniske vurdering på ventetidsgarantien for brystkræft i Frederiksborg Amt. Ugeskrift for læger 2005; 167: 2409-12.
3. Kopans D: Breast Imaging. Second Edition 1998. Lipincott-Ravens.
4. Hermansen C, Poulsen SH, Jensen J et al: Diagnostic reliability of combined physical examination, mammography, and fine needle puncture ("Triple test") in breast tumours. Cancer 1987; 60: 1866-71.
5. EUSOMA Guidelines: Eur.J.Cancer 2000. 36; 18: 2288-93.
6. Stavros T, Thicma D, Rapp L et al: Solid Breast Nodules: Use of Ultrasound to Distinguish between Benign and Malignant Lesions. Radiology 1995; 196: 123-4.
7. Obenaus S, Hermann KP, Grabbe E: Applications and literature review of the BI-RADS classification. Eur Radiol 2005; Jan 26.
8. BI-RADS Atlas: <http://www.ACR.org> .
9. Fischer U: Practical MR Mammography. 2004. Thieme.

2.2.3 Undersøgelsesteknik

2.2.3.1 Mammografi

Hele brystet skal være afbildet. En suspekt forandring skal så vidt muligt visualiseres på mindst 2 projektioner. OBS: Såvel ductale som lobulære karcinomer ses undertiden kun i 1 projektion.

- Kompression: Skal være sufficient. Som en fingerregel er kompressionen optimal, når huden er spændt ud. Yderligere kompression vil kun øge ubehaget men ikke bidrage til diagnostikken (1).
- Antal billeder: 2 - 3 projektioner pr. bryst, som førstegangsundersøgelse hos kvinder over 30 - 35 år.
- Positionering (1):*
Papillen skal ses i profil på samtlige billeder.
Brystet skal altid placeres ens og symmetrisk på kassetten.
- Oblique: Nedre afgrænsning af m. pectoralis bør ligge i højde med eller nedenfor papillen. Nedre omslagsfold bør altid være afbilledet.
- Kranio-kaudal: Evt. i form af 2 projektioner (lateralt og mediant). Papillen/brystet trækkes lige frem, således at skråtrækninger af de Cooperske ligamenter og fibrøse strøg undgås. Pectoralismusklen skal gerne ses som en smal kant i dybden. Mediale del af brystet skal fremstilles.
- Lateromediant: Vinkelret på thorax, papillen lige frem. Pectoralismusklen ses som en smal kant i dybden. Sulcus inframammaria skal fremstilles.

Protesebilleder:

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

Supplerende mammografiske teknikker:

Spotkompression

uden forstørrelse ved f.eks.:

Parenkymdistorsioner, "stjerneformede" fortætninger m.m. som kan være projektionsbetinget eller forårsaget af ikke optimalt komprimeret kirtelvæv.

Spotkompression

med forstørrelse:

Bedømmelse af små suspekter fortætninger, ved uafklarede/suspekter/maligne mikroforkalkninger samt bedømmelse af mikroforkalkninger omkring en suspekt/malign tumor (til bedømmelse af DCIS i omgivelserne).

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

Specielle projektioner:

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

Ductografi:

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

2.2.3.2 Ultralyd

Udstyr: Højfrekvente transducere (7,5 MHz eller mere) med høj spatial, kontrast, temporal og vaskulær opløselighed. Field of view > 4cm foretrækkes til undersøgelse af større områder. Penetrationsdybde: mindst 4cm. Transducerens "dead zone": < 2 - 3mm for visualisering af superficielle strukturer (2).

Ultralydsundersøgelse af brystet er vanskelig og operatørafhængig. Et detaljeret kendskab til anatomi, fysiologiske forandringer og benign/malign patologi er en forudsætning.

Undersøgelsen udførelse skal være systematisk, grundig og reproducerbar. For at reducere brysttykkelsen og dermed forbedre visualiseringen af de dybere dele af brystet samt for at immobilisere brystet mest muligt anbefales det, at patienten lejres på ryggen, evt. i skråleje, med armen under hovedet. Øvre kvadranter kan evt. scannes med patienten siddende. Transduceren skal holdes vinkelret på huden. Let kompression er nyttig for at undgå refraction og scattering fra normale anatomiske strukturer pga. mangelfuld lydpenetration samt til at vurdere elasticitet i

benigne/maligne forandringer. Scanningen skal foregå med overlappende scanplaner, som kan være parasagittale, transverse, radiale eller antiradiale.

Radiale og antiradiale scanplaner kan med fordel benyttes ved vurdering af duktale strukturer og forandringer (2, 3, 4).

Beskrivelsen af undersøgelsen skal som et minimum indeholde:

- Præcis lokalisation af fundne forandringer.
- Beskrivelse af den/de fundne forandringer (størrelse, ekkogenicitet, marginer, shadowing/enhancement, synlige mikroforkalkninger, vaskularitet).
- Beskrivelse af tilstødende strukturer (fedtholdigt/kirtelrigt væv, intraduktal udbredning, arkitekturændringer, ødem etc.).
- Korrelation til kliniske og mammografiske fund.
- Tentativ diagnose.

Interventionelle procedurer skal kunne gennemføres med præcis nålemonitorering. OBS: nøjagtig lokaliseringsangivelse af biopsier.

2.2.3.3 MR mammografi

Udstyr: Aktuelt rekommanderes feltstyrker på 0,5 – 1,5 Tesla til MR mammografi med kontrastindgift. De fleste publicerede studier er foretaget på feltstyrker på 1,0 - 1,5 Tesla maskiner med dedikerede mammacoils. Fordelen ved de højere feltstyrker er en større signaleffekt af det paramagnetiske kontraststof. Feltstyrker på under 0,5 Tesla kan ikke anbefales (5).

MR-undersøgelsen udføres almindeligvis med patienten i bugleje og brystet/-erne placeret i dedikerede mammacoils. Adækvat brystkompression er nødvendig for at reducere bevægelsesartefakter. Ved MR mammografi benyttes paramagnetiske kontrastmidler til dynamisk vurdering af (neo-)vaskulariserede forandringer. Kontrastoptagelsen i maligne læsioner fluktuerer meget sjældent, hvorimod kontrastoptagelsen i brystvævet varierer med menstruationscyklus og er mindst i anden uge i cyklus, hvorfor denne uge ved undersøgelse af premenopausale kvinder er den optimale til dynamisk MR mammografi (6).

MR mammografi kan foretages uden begrænsninger efter finnåls- og grov nålsbiopsier uden større hæmatomer, men bør undgås 6 måneder efter åben biopsi og 12 måneder efter lumbektomi + bestråling (7).

Følgende kontraindikationer er alment accepterede (5):

- Pacemaker.
- Hjerteklapper og metalclips i hjerte og hjerne udført i MR-inkompatibelt materiale.
- Hjerte- eller hjerneoperation indenfor 2 uger.
- Allergi overfor det paramagnetiske kontrastmiddel (gælder ikke for MR-undersøgelser af proteser, hvor kontrastmiddel ikke benyttes).

Dynamisk MR mammografi bør ikke udføres hos gravide, idet sikkerheden ved injektion af Gd-DTPA hos gravide endnu ikke er bevist.

Referencer

1. Kopans D: Breast Imaging. Second Edition 1998. Lipincott-Ravens.
2. IBUS Guidelines for the Ultrasonic Examination of the Breast. Eur J Ultrasound 1999; 9: 99-102.
3. Teboul M: Practical Ductal Echography. 2004. Editorial Medgen.
4. Friedrich M, Sickles EA: Radiological Diagnosis of Breast Diseases. 1997. Springer Verlag

5. Fischer U: Practical MR Mammography. 2004.Thieme.
6. Kuhl CK, Seibert C, Sommer T et al: Fokale und diffuse Läsionen in der dynamische MR-Mammographie gesunder Probadinnen. RÖFO 1995; 163: 219-224.
7. Fischer U, Vosschenrich R, Kopka L et al: Kontrastmittelgestützte dynamische MR-Mammographie nach diagnostische und therapeutische Eingriffen der Mamma. Bildgebung 1996; 63: 94-100.

2.2.4 Mammografiscreening

Screeningsmammografi er et tilbud til kvinder uden mammasymptomer om en standardiseret røntgenundersøgelse af brysterne med fastlagte tidsintervaller. Ved en screeningsmammografi forekommer ingen patient-/lægekontakt.

Randomiserede svenske multicenterundersøgelser har efter et follow-up på 5 - 13 år påvist en 29% reduktion i dødeligheden af brystkræft blandt kvinder i alderskategorien 50 - 69 år inviteret til screening (1). Overvejende på baggrund af disse resultater blev der i 1991 indført populationsbaseret, organiseret mammografiscreening i København, i 1993 i Fyns Amt og i 1994 på Frederiksberg. Disse tre screeningsprogrammer dækker tilsammen ca. 20% af målgruppen af kvinder i Danmark. Senest er mammografiscreening indført på Bornholm i 2001 og i Vestsjællands Amt i 2004.

Der har i de senest år været en heftig debat om værdien af mammografiscreening på foranledning af Gøtzsche og Olsens rapport (2, 3), ikke bare i Danmark, men også i resten af Europa og USA. Som følge heraf har der været afholdt en række internationale møder og udsendt publikationer med fokus på denne problemstilling. Samstemmende konkluderes det, at mammografiscreening i aldersgruppen 50 - 69 år fører til reduceret dødelighed af brystkræft (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Det er for nylig dokumenteret, at resultaterne fra de svenske multicenterundersøgelser kan reproducere i et dansk service-screeningsprogram. I en opgørelse over brystkræftdødeligheden efter introduktion af mammografiscreening i København påvises der efter 10 års screening en 25% reduktion af dødeligheden i målgruppen (10).

Folketinget vedtog i 1999 en lov, der påbød alle amter at tilbyde mammografiscreening, men fastslog ikke nogen dato for implementeringen. Landsdækkende mammografiscreening forventes indført senest i 2008.

Reduktion i brystkræftdødeligheden uden væsentlige bivirkninger er slutpunktet for succes af et screeningsprogram. For at opnå dette er en høj professionel og organisatorisk standard nødvendig. Uorganiseret såkaldt gråzonescreening kan ikke anbefales.

EUREF har opstillet en lang række standarder for henholdsvis regionale, organiserede screeningsprogrammer og for referencecentre (11). Af disse standarder skal fremhæves:

Organisatoriske krav til regionale screeningsprogrammer:

1. Udfører som minimum 5.000 screeninger pr. år i en targetpopulation \geq 20.000 kvinder.
2. Opererer med et personligt invitationssystem.
3. Har udpeget en leder, som er overordnet ansvarlig for screeningsprogrammet.
4. Dobbeltgranskning udføres af mindst én uddannet screeningsradiolog, der som minimum vurderer 5.000 mammogrammer pr. år.

5. Har centraliseret fysisk-teknisk kvalitetskontrol og lever op til fysisk-tekniske kriterier defineret i European Guidelines for Quality Assurance (11).
6. Har faciliteter til komplet billeddiagnostisk vurdering af screeningsdetekterede anomaliteter.
7. Opsamler data og benytter disse til at monitorere programmet.
8. Deltager i multidisciplinære review-møder.

Organisatoriske krav til et referencecenter ud over ovenstående:

1. Udfører mindst 10.000 screeninger pr. år.
2. Tilbyder uddannelsesprogrammer med evaluering af performance og et undervisningsmateriale, der inkluderer intervalcancere.
3. Der er en fysiker fast tilknyttet programmet.
4. Indgår i et integreret team med patolog, kirurg, onkolog og epidemiolog.
5. Evaluerer og indberetter resultater regelmæssigt.

Effekten af et screeningsprogram på brystkræftdødeligheden kan først forventes at slå igennem efter længere tids screening, hvorfor det er nødvendigt at opstille procesindikatorer til løbende at monitorere screeningsprogrammet. I European Guidelines for Quality Assurance (11) er opstillet dels indikatorer for performance af programmet og dels tidlige indikatorer for impact af screeningsprogrammet.

Af indikatorer for performance af programmet skal fremhæves:

1. Deltagerprocent (acceptabelt/ønskværdigt):
 - > 70% / > 75%
 2. Genindkaldelsesprocent (acceptabelt/ønskværdigt):
 - 1. gangsscreenede: < 7% / < 5%
 - Efterfølgende screeninger: < 5% / < 3%
 3. Præoperativ diagnose af malign læsion (acceptabelt/ønskværdigt):
 - > 70% / > 90%
 4. Benign/malign excisionsratio (acceptabelt/ønskværdigt):
 - 1. gangsscreenede: $\leq 1:1$ / $\leq 0,5:1$
 - Efterfølgende screeninger: $\leq 1:1$ / $\leq 0,2:1$
 5. Kvinder genindkaldt med specificeret interval* (acceptabelt /ønskværdigt):
 - > 90% / 100%
- (* = 2 år i DK)

Tidlige indikatorer for impact af programmet:

1. Intervalcancerrate/baggrundsincidens (acceptabelt/ønskværdigt):
 - 0 - 11 måneder: 30% / < 30%
 - 12 - 23 måneder: 50% / < 50%
2. Detektionsrate (acceptabelt/ønskværdigt):
 - 1. gangsscreenede: $3 \times IR$ / $> 3 \times IR^*$
 - Efterfølgende screeninger: $1,5 \times IR$ / $> 1,5 \times IR^*$

(* = Brystkræft - incidensrate uden screening)
3. Små invasive cancere $\leq 1\text{ cm}$ / alle invasive cancere (acceptabelt/ønskværdigt):
 - 1. gangsscreenede: $\geq 20\%$ / $\geq 25\%$
 - Efterfølgende screeninger: $\geq 25\%$ / $\geq 30\%$
4. Invasive cancere / invasive + DCIS (acceptabelt/ønskværdigt):
 - 90 / 80 - 90%
5. Node negative (acceptabelt/ønskværdigt):
 - 1. gangsscreenede: 70% / > 70%
 - Efterfølgende screeninger: 75% / > 75%

Referencer

1. Nyström L, Rutquist LE, Wall S et al: Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet 1993; 341: 973-8.
2. Gøtzsche PC, Olsen O: Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet 2000; 355: 129-34.
3. Olsen O, Gøtzsche PC: Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. Lancet 2001; 358: 1340-2.
4. Duffy SW: Interpretation of the breast screening trials: a commentary on the recent paper by Gøtzsche and Olsen. The Breast 2001;10: 209-12.
5. Tabar L, Vitak B, Tony HH et al: Beyond randomized trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer 2001; 91: 1724-31.
6. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N et al: Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002; 359: 909-19.
7. http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/pr139a.html .
8. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK et al: Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137(5 Part 1): 347-60.
9. Duffy SW, Tabar L, Chen HH et al: The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. Cancer 2002; 95: 458-69.
10. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I et al: Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. BMJ 2005; 330: 220.
11. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al: European guidelines for quality assurance in mammography screening. European Commission. Third Edition 2001.

3 Patologi

Ansvarlig for udarbejdelse og opdatering: Patologiudvalget.

3.1 Baggrund for DBCG's anbefalinger til patologiprocedure

3.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre optimal patoanatomisk diagnostisk udredning og optimal makroskopisk og mikroskopisk håndtering af operationspræparater. Den patoanatomiske diagnostik sikrer dermed, at patienterne får den korrekte behandling.

Metode

Retningslinjerne er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen og bygger desuden på de erfaringer, vi har fået gennem de sidste 20 års landsdækkende arbejde. Proceduren inkluderer benigne læsioner og problemstillinger, hvor triple testen indgår.

De behandlingsmuligheder, der i dag tilbydes brystkræftpatienter, stiller betydelige krav til vores speciale, idet anbefaling om behandling for en stor del er baseret på resultatet af de patoanatomiske undersøgelser. De væsentligste parametre i denne henseende er lymfeknudestatus, tumors diameter, malignitetsgrad, receptorstatus og relation til resektionsrande samt karinvasion.

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

3.1.2 Baggrund

Den patoanatomiske diagnostik af cancer mammae er undergået en betydelig udvikling igennem de seneste 20 år. En af de vigtige ændringer har været indførelsen af triple testen (palpation, billeddiagnostik, finnålsaspirationscytologi/grovnålsbiopsi). For detaljeret gennemgang, se kapitel 2.1.4 "Triple test" og 2.2.3 "Diagnostiske strategier". Triple testen giver mulighed for at få en definitiv, præoperativ diagnose, og dermed mulighed for at tilrettelægge et optimalt behandlingsforløb, ligesom den diagnostiske usikkerhed ved frysensnitsundersøgelse undgås. Det anbefales i dag, at der foreligger en definitiv, præoperativ diagnose hos min. 70 % af patienterne, gerne 90 % (1).

I forbindelse med landsdækkende organiseret mammografiscreening forventes antallet af nålebiopsier, med problemstillingen mikroforkalkninger at stige. Opgørelser fra mammografiscreeningerne i København, Frederiksberg og på Fyn viser en biopsifrekvens på op til 2 % (både med og uden mikroforkalkninger) af de screenede ved prævalensrunden (1.screeningsrunde), med fald til omtrent 1 % ved de efterfølgende runder (2, 3). Ofte er der tale om non-palpable læsioner, der mammografisk kan indeholde malignitetssuspekterede mikroforkalkninger (4). Opgørelse fra screeningsprogrammet på Fyn viser, at duktalt carcinoma in situ (DCIS) påvist ved mikroforkalkninger udgør 12 % af de positive screeningsfund (5).

Ved den histologiske undersøgelse vil det typisk være nødvendigt med flere trinsnit for at finde mikroforkalkningerne og de ledsagende histologiske forandringer. I ca. 20 % af nålebiopsier med radiologisk verificerede mikroforkalkninger genfinder man ikke

disse forkalkninger ved den histologiske undersøgelse. Forkalkningerne kan være tabt under vævspræparationen, eller der kan være tale om oxalatkrystaller, der er farveløse og derfor kun ses i polariseret lys, specielt i dilaterede dukter (6, 7).

I et britisk studium fra 2007 inkluderende 100 nålebiopsier med ovennævnte problemstilling kunne man ved 3 snit stille en definitiv diagnose i 89 % (8). Ved yderligere 3 snit øgedes dette tal til 97 %, og kun i 3 % var det nødvendigt med i alt 9 snit. I et enkelt tilfælde ville de 6 snit have medført benign diagnose, som i snit 7 - 9 ændredes til suspicio for DCIS. Det pointeres også, at multidisciplinære konferencer kan medvirke til at forhindre forkert diagnose.

Et andet studium inkluderende 168 biopsier viste i 3 %, at totalopskæring af nålebiopsierne var nødvendig for en definitiv diagnose, og finder i den forbindelse en omkostningsøgning på 414 % pr. biopsi (7).

Det er relevant med retningslinier til håndtering af disse nålebiopsier mhp. anbefaling af antallet af trinsnit, som også tager hensyn til patologifdelingernes ressourcer og kravet om overholdelse af besvarelestider.

3.1.3 Primær tumor

3.1.3.1 Makroskopi

Den intensiverede diagnostiske aktivitet har betydet, at den gennemsnitlige tumorstørrelse er faldet, specielt i områder med screening, hvor den gennemsnitlige tumorstørrelse er 19mm ved tumorer fundet ved screening mod 27mm i ikke-screeningsområder (9). Dette betyder, at flere patienter vil være kandidater til brystbevarende operation. Udover størrelsen af tumor kræves det, at den er unifokal, og at der kan opnås et tilfredsstillende kosmetisk resultat. Orienteringen af lumpektomipræparatet sker i samarbejde mellem kirurg og patolog. Generelt anbefales det, at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstanden til resektionsrande (10).

3.1.3.2 Mikroskopi

DCIS

Der eksisterer utallige klassifikationssystemer for DCIS (11), og der kommer stadig nye til (12). Ingen af systemerne har vist sig at være hinanden overlegne, hverken hvad angår reproducerbarhed eller prognostisk udsagn (12), dog er der en tendens til, at Van Nuys klassifikationen har et lidt bedre prognostisk udsagn og en lidt bedre reproducerbarhed end de andre systemer (13), hvorfor vi har valgt at anbefale dette klassifikationssystem (evidensniveau 4).

3.1.3.3 Invasivt karcinom

Stadieinddeling af patienterne i lav- og højrisikogruppen baserer sig stort set udelukkende på patoanatomiske karakteristika. Her i landet følger vi de anbefalinger, der blev opnået enighed om ved St. Gallen-konsensuskonferencen 2003 (14). I Danmark klassificeres patienterne som tilhørende hhv. lav- og højrisikogruppen (se kapitel 6.1.2 "Baggrund for anbefalingerne", tabel 6.1). Patienter, der tilhører højrisikogruppen vil få tilbudt adjuverende strålebehandling og medicinsk behandling.

I det følgende gennemgås kort malignitetsgrad, hormonreceptorer (østrogen- og progesteronreceptor), HER-2, neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling, og endelig lymfeknudestatus.

Malignitetsgrad

Traditionelt har man siden Bloom og Richardsons første arbejde fra 1957 graderet de duktale karcinomer i 3 prognostiske grupper (gr. I – højt differentieret, gr. II – middelhøjt differentieret, gr. III – lavt differentieret) (15). Deres metode er siden modificeret flere gange, sidst af Elston et al (16). Forfatterne argumenterer her for at gradere alle tumortyper. Danmark var det første land, der inkluderede malignitetsgraden i inddelingen af patienter i risikogrupper (DBCG89-protokollen), og selvom reproducerbarheden ikke er optimal, er der dog nu, som nævnt ovenfor, international konsensus om, at faktoren har et tilstrækkeligt prognostisk udsagn til at kunne bruges i risikovurderingen (evidensniveau 1b).

Hormonreceptorer (østrogen- og progesteronreceptor)

Siden østrogenreceptoren blev påvist i 1968, har hormonreceptorstatus (HR) været en stærkt prædiktiv faktor i forbindelse med endokrin behandling (17). Indtil slutningen af 1980'erne, begyndelsen af 1990'erne blev HR-status bestemt biokemisk, men efter fremkomsten af monoklonale antistoffer til applikation på vævssnit er man stort set over hele verden gået over til en immunhistokemisk bestemmelse. Grænsen for negativ vs. positiv status blev helt arbitrært sat til 10 % positive celler, en grænse der siden har vist sig at skelne signifikant, såvel prognostisk (18) som prædiktivt (19). Ved bestemmelse af HR-status er det vigtigt, at kvaliteten af den immunhistokemiske analyse er optimal, idet resultatet afgør patientens videre behandling, uafhængig af andre histologiske karakteristika.

HER-2

HER-2 er en membranbundet tyrosinkinase. Immunhistokemisk findes overekspression i ca. 30 % af mammakarcinomer. Overekspressionen er tæt korreleret til amplifikation af det kodende gen. HER-2 er en vækstfaktor i familie med EGFR (HER-1). HER-2 blev første gang påvist af Slamon et al i 1987 (20). Siden er der lavet talrige undersøgelser, der har vist varierende resultater for så vidt angår det prognostiske udsagn (21). Dog synes hovedparten af de nyere publikationer at pege på, at en HER-2 positiv patient har en dårligere prognose, hvilket har medført, at HER-2 er inkluderet som risikofaktor i St. Gallen kriterierne 2005 (22). I 1998 lanceredes trastuzumab (Herceptin®) som behandlingsmodalitet ved metastaserende brystkræft. Behandlingsprincippet var helt nyt, idet stoffet er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod HER-2. Der er således tale om et targetrelateret lægemiddel i modsætning til den klassiske kemoterapi. Udover at blive brugt som behandling ved metastaserende sygdom, pågår der flere store, internationale undersøgelser, hvor man undersøger effekten af adjuverende Herceptin®.

Påvisning af HER-2 er en immunhistokemisk undersøgelse, med en semikvantitativ gradering af reaktion fra 0 til 3+, hvor 2+ betegnes "equivocal" (usikker), og 3+ anses for positiv. En positiv tumor defineres herefter som IHC 3+, med > 30 % celler med kraftig, fuld membranfarvning, eller genamplifikation i FISH, med en ratio på >2,20 (23). Patienter med en positiv tumor er kandidater til behandling med Herceptin®, idet der i tilfælde af en 2+ reaktion suppleres med en FISH-test mhp. påvisning af genamplifikation (24, 25).

Som ved påvisning af HR står påvisning af HER-2 alene i behandlingssammenhæng, hvorfor det også her er uhyre vigtigt, at kvaliteten af både den immunhistokemiske analyse og FISH-analysen er optimal.

Neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Neoadjuverende medicinsk behandling anvendes i stigende grad til patienter med primært operable tumorer med det formål at reducere tumorstørrelse og hermed øge andelen af patienter, der kan få tilbudt brystbevarende operation. Præoperativ medicinsk behandling anvendes til brystkræftpatienter med primært inoperabel tumor med henblik på down staging for at opnå kirurgisk operabilitet. Ved at behandle patienterne præoperativt opnås yderligere en mere præcis viden om den enkelte patients umiddelbare behandlingsrespons som på sigt vil have betydning for både tid til recidiv og overlevelse.

End-point for både neoadjuverende og præoperativ medicinsk behandling er komplet patologisk respons (pCR), hvilket indebærer komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet. pCR er en uafhængig prognostisk faktor hos patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling, men i flere studier findes dog kun pCR i op til 10 – 20 % (26 - 28) af de behandlede patienter, og der er derfor et behov for en mere differentieret gradering af behandlingsrespons for bedre at kunne vurdere den enkelte patients behov for supplerende behandling. Internationalt er flere klassifikationssystemer beskrevet med henblik på at vurdere tumorrespons uden dog at have opnået status, som anbefalet standard (29).

Afhængig af typen af neoadjuverende behandling vil tumorsvind foregå på forskellig vis. Med kemoterapi vil tumorområdet ofte opsplittes i mindre størrelsesvarierende øer med nedsat cellularitet og forekomst af nekrotiske områder til følge, mens endokrin behandling hyppigere vil medføre en generel tumorskrumpning med fibrose (30, 31). Det betyder, at tumorstørrelse som eneste markør for behandlingsrespons ikke er sufficient, og det anbefales internationalt at vurdere ændring af tumorcelletæthed som et supplerende mål for tumorrespons. Et specifikt graderingssystem (Miller - Payne) er baseret på ændring af tumorcelletæthed, og anvendelsen af dette graderingssystem har vist en signifikant korrelation mellem patologisk vurderet respons og til såvel tid til recidiv som overlevelse (32). Dette system anbefales derfor til vurdering af behandlingsrespons (evidensniveau 4).

Lymfeknudestatus

Sentinel node:

Indførelsen af princippet om sentinel node (SN) betyder, at en negativ SN opfattes som indikator for en negativ aksilstatus (33). Patienter med negativ SN kan derfor teoretisk spares for en aksildissektion. Det er derfor uhyre vigtigt at undgå falsk negative SN, hvorfor disse lymfeknuder undersøges langt mere detaljeret, end vi normalt undersøger aksillymfeknuder. Der findes ingen internationale anbefalinger om håndtering af SN, og en nyligt publiceret undersøgelse i EORTC-regi viser, at metoderne er meget forskellige i de europæiske lande (34). Her i landet har vi, baseret på litteraturgennemgang og hvad der er praktisk gennemførligt, besluttet os for at anbefale nedenstående procedure, som en minimumsprocedure (evidensniveau 4) (se afsnit 3.8 "Sentinel node").

Aksildissektion:

Lymfeknudestatus er en stærkt prognostisk faktor, idet forekomsten af metastaser til de aksillære lymfeknuder i stort set alle undersøgelser er en selvstændig prognostisk faktor (14). Undersøgelserne baserer sig dog generelt på forekomsten af makrometastaser (defineret som > 2mm). SN-teknikken har betydet, at vi finder flere ganske små metastaser, mikrometastaser (≤ 2 mm) og enkeltceller/clusters (< 0,2mm og ≤ 10 celler) (35). Det prognostiske udsagn af forekomst af de sidstnævnte typer af

spredning er usikkert (34, 36, 37). Dette har ført til, at vi i dag inddeler patienterne afhængig af størrelsen af metastaser i 3 grupper, der får forskellig behandling (*tabel 3.1*) (evidensniveau 4) (38).

Tabel 3.1: Behandlingsmæssige konsekvenser

Makrometastaser:	Fuld aksilrømning, adjuverende medicinsk behandling + strålebehandling.
Mikrometastaser:	Fuld aksilrømning, adjuverende medicinsk behandling.
Enkeltceller/clusters:	Fuld aksilrømning.

3.2 Nålebiopsi

Ved klinisk og/eller mammografisk malignitetssuspekt tumor tages, hvis det er teknisk muligt, finnålsaspirat til cytologisk undersøgelse og/eller grov nålsbiopsi til histologisk undersøgelse (se afsnit 2.2.3 "Diagnostiske strategier").

3.2.1 Finnålsaspirat

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

Terminologi

Diagnosen angives som en af følgende kategorier:

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

Se i øvrigt 3.12 "Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma".

SNOMED-kodning

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

- P31060 finnålsaspirat

- T-koder se kodebog

3.2.2 Grovnålsbiopsi

Biopsien fremsendes fikseret med mindre andet er aftalt.

Makroskopi

Biopsiernes længde og antal angives. Biopsien trinskæres i mindst 3 niveauer og farves rutinemæssigt

Nålebiopsier til histologisk undersøgelse for mikroforkalkninger (stereotaktisk biopsi) røntgenundersøges af røntgenafdelingen mhp. påvisning af repræsentative forkalkninger i biopsierne inden fremsendelse til patologi-afdelingen. Patologi-afdelingen skal have adgang til røntgenbillederne.

På patologi-afdelingen skæres 6 trinsnit af hver biopsi. Såfremt der ikke findes forandringer, der kan forklare det mammografiske fund (dvs. forkalkninger og/eller DCIS) kan der skæres yderligere 3 trinsnit. Herudover er yderligere snit kun relevant i forsøg på bedre at fremstille evt. fund i de første snit. Specialfarvninger for kalk (Von Kossa, Alizarin red) er ikke nødvendige, men der tilrådes at undersøge for dobbeltbrydende egenskaber i biopsier uden påviselige mikroforkalkninger for at visualisere evt. oxalatkrystaller. Det anbefales endvidere, at patienter med problemstillingen mikroforkalkninger diskuteres på tværfaglige konferencer med deltagelse af radiolog, kirurg og patolog, jf. Europæiske retningslinier (38).

Terminologi

Diagnosen angives som en af følgende kategorier.

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

Det angives, om der er mikroforkalkninger.

Se i øvrigt 3.13 "Histologisk undersøgelse af grovnålsbiopsier fra mamma".

SNOMED-kodning

B1	M09010	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
	M09013	materialet ikke sikkert repræsentativt
B2	M09450	ingen tegn på malignitet
B3	M01090	atypisk histologisk forandring
B4	M8000a	malignitetssuspekt histologisk forandring
B5	M80103	karcinom
	M80102	CIS
	M80003	malign tumor
	M 30180	mikrocalculus
	P30990	nålebiopsi
	T- koder	se kodebog

3.2.2.1 Neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Når en patient skal indgå i et neoadjuverende/præoperativt medicinsk behandlingsforløb, sikres den primære diagnostik ved grovnålsbiopsi. Det anbefales, at der tages minimum 2 biopsier med 1,2mm nål. Der foretages malignitetsgradering på nålebiopsien, idet neoadjuverende/præoperativ behandling kan forårsage en accentuering af

kernepleomorfien. Celletætheden vil ofte ændres i forbindelse med neoadjuverende/præoperative behandling, hvorfor celletætheden vurderet i grovnålsbiopsien er udgangspunkt for vurdering af behandlingsresponsgradering.

Der skal endvidere på grovnålsbiopsien foretages immunhistokemisk analyse for ER, PgR og HER-2 samt Ki67. Dette vil ofte forudsætte, at biopsierne, for at være egnede, tilstræbes at indeholder minimum 50 % tumorvæv. Anvendelse af Ki67 som markør for tumorrespons er primært beskrevet i forbindelse med neoadjuverende/præoperativ endokrin behandling (39). Med hensyn til aflæsning af den immunhistokemiske farvning for HER-2 på grovnålsbiopsien skal der være særlig opmærksomhed mod overfortolkning af forstærket positiv kantreaktion på det bioptiske materiale.

Før behandlingsstart anlægges coil med henblik på at markere tumors primære lokalisering i brystet.

3.2.3 Triple test

I den klassiske triple test indgår palpation, billeddiagnostik og finnålsaspirat og/eller grovnålsbiopsi. Hvis alle komponenter i testen giver samme udsagn malign/benign, kan man basere sin behandling på testen. I visse tilfælde kan man dog se bort fra triple-diagnostik og gå direkte til endeligt operativt indgreb, såfremt der er stillet en histologisk karcinomdiagnose på grovnålsbiopsi. Man skal være opmærksom på, at falsk positiv grovnålsbiopsi forekommer i sjældne tilfælde. Derfor bør også grovnålsbiopsien altid vurderes i relation til de kliniske og billeddiagnostiske undersøgelser. (se afsnit 2.1.4 "Triple test" og afsnit 2.2.3 "Diagnostiske strategier")

3.3 Excisionsbiopsi

Uden nålemarkering.

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

Med nålemarkering

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

Makroskopi

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

Mikroskopi

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

Terminologi

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

SNOMED-kodning

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

T- og M-koder se kodebog.

3.4 Lumpektomi

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

Makroskopi

Præparatet måles i tre dimensioner og vejes (ufikseret). Hudoverfladen måles og vurderes (evt. papil, cicatrice og andre forhold). Resektionrandene tuschmarkeres, vævsstykket parallelskæres, og tumors største diameter angives i mm. Tumors afstande til resektionsrandene måles i mm og meddeles kirurgen peroperativt. Der tilstræbes en afstand på mindst 10mm. Ved biopsikaviteten angives dennes lokalisering samt relation til resektionsrandene.

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

Mikroskopi

Se under afsnit 3.5 "Mastektomi".

3.5 Mastektomi

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

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

Makroskopi

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

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

Mikroskopi

Restkarcinom	Kun invasivt karcinom regnes for restkarcinom. Dette skal være i direkte kontinuitet med operationskaviteten.							
Resektionsrande	Der kræves minimum 5mm's afstand fra den invasive tumorkomponent til sideresektionsrandene.							
Multifokalt karcinom	Tumor defineres som multifokal, hvis der findes isolerede tumorfoci med mere end 20mm imellem. Flere foci indenfor 20mm klassificeres som "unifokal med satellitter".							
Karinvasion	Sikkert endotelbeklædt hulrum skal kunne ses omkring tumorcellerne. Det vasculære hulrum skal være beliggende uden for karcinomets randpartier. I tvivlstilfælde kan man supplere med en endotelmarkør.							
Histologisk type	Tumorer inddeles efter WHO's kriterier.							
Malignitetsgrad	Invasivt duktalt karcinom NOS og invasivt lobulært karcinom graderes efter flg. pointtabel:							
	Tubulusdannelse	<table border="0"> <tr> <td>1</td> <td>mere end 75%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>10 - 75%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>mindre end 10%</td> </tr> </table>	1	mere end 75%	2	10 - 75%	3	mindre end 10%
1	mere end 75%							
2	10 - 75%							
3	mindre end 10%							
	Mitoser	<table border="0"> <tr> <td>1</td> <td>færre end 10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>10 - 19</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>20 eller flere</td> </tr> </table>	1	færre end 10	2	10 - 19	3	20 eller flere
1	færre end 10							
2	10 - 19							
3	20 eller flere							
	Mitosetallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i 10 sammenhængende HPF (synsfelter ved forstørrelse X 400).							
	Kernepleomorfi	<table border="0"> <tr> <td>1</td> <td>små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>store, pleomorfe, vesikulære</td> </tr> </table>	1	små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur	2	variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler	3	store, pleomorfe, vesikulære
1	små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur							
2	variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler							
3	store, pleomorfe, vesikulære							

med uregelmæssig kromatinstruktur og store nukleoler

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

SNOMED-kodning

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

T- og M-koder se kodebog

3.6 Operationspræparat efter neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Makroskopisk undersøgelse

Hvad enten der er tale om lumpektomi- eller mastektomipræparat, er udskæringsproceduren af tumorområdet den samme.

Ifald der ikke kan identificeres resttumor makroskopisk, indstøbes det oprindelige tumorområde (markeret med coil) i sin helhed. Området vil oftest være hvidligt fast/elastisk og fibrøst omdannet.

I de tilfælde hvor tumor kan identificeres makroskopisk, udtages der minimum 5 - 10 snit fra tumorområdet afhængig af størrelse. Hvis der findes flere tumorfoci angives diameteren i mm af det største samlede tumorområde samt antallet af øvrige påviste tumorfoci.

Hvis der makroskopisk er tydelig forekomst af nekrose, beskrives dette, og ligeledes anføres afstande til sideresektionsrande samt eventuel forekomst af indvækst i brystvæg og hud.

Mikroskopisk undersøgelse

Det oprindelige tumorområde verificeres. Ved pCR vil der vanligvis findes område med et reaktivt stroma med makrofager og ofte lymfocytter. Ligeledes kan der i disse situationer forekomme både områder med DCIS og tumorceller i kar uden samtidig tilstedeværelse af invasivt karcinom.

Ved tilstedeværelse af resttumor angives histologisk subtype samt størrelsen i mm af det største samlede tumorområde. Herudover angives det samlede antal af yderligere identificerede tumorfoci. Omfanget af nekrose og fibrose i tumorområdet beskrives, ligesom tilstedeværelsen af mitoser anføres med henblik på angivelse af tumors viabilitet. Karinvasion samt mulig indvækst i brystvæg og hud beskrives.

Malignitetsgradering foretages som tidligere nævnt på den primære diagnostiske grovnålsbiopsi.

Responsgradering

I forbindelse med den mikroskopiske undersøgelse af tumorområdet foretages responsgradering som supplement til angivelse af tumorstørrelse. Responsgraderingen

tager udgangspunkt i tumorcelletætheden, beskrevet i grovnålsbiopsien på primær diagnosetidspunktet, og beskriver den behandlingsinducerede ændring af cellulariteten i tumorområdet, vurderet på operationstidspunktet.

Responsgraderingen er en modificering af Miller - Payne klassifikationen (32):

Responsgrad 1:	Ingen tilstedeværelse af invasive tumorceller (der må godt være tilstedeværelse af DCIS).
Responsgrad 2:	Mere end 90 % tab af tumorceller.
Responsgrad 3:	Mellem 30 og 90 % tab af tumorceller.
Responsgrad 4:	Mindre end 30 % tab af tumorceller.

Patologiskema for neoadjuverende behandling udfyldes.

SNOMED-kodning

Æ83200 Antineoplastisk medikament

T-, M- og P-koder Se kodebog

3.7 DCIS

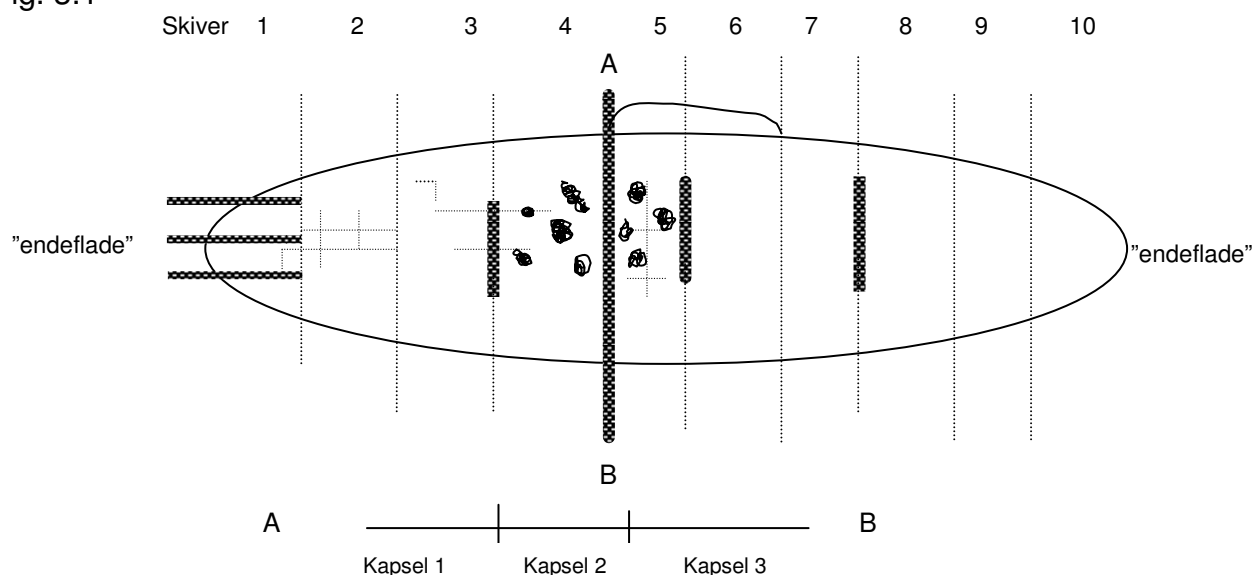
3.7.1 Makroskopisk procedure

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

Operationspræparatet vil i tilfælde af lumpektomi ligne det, vi modtager ved invasiv cancer, med suturmarkeringer, så det kan orienteres korrekt. Mammografibeskrivelse og røntgenbillede af præparat ved non-palpable forandringer giver god vejledning i identifikation af indekslæsionen. Præparatet vejes og måles i 3 dimensioner, hvorefter det tuschmarkeres med henblik på orientering af resektionsrande. Det anbefales, at præparatet udskæres i parallelle skiver, hvor den indbyrdes rækkefølge opretholdes, indtil indekslæsionen, tumor eller mammografisk mikroforkalkning/ densitet er identificeret og indstøbt i sin helhed. Man kan eventuelt få hjælp af faxitronundersøgelse af det skivede præparat med mikroforkalkninger og/eller indstøbning i storsnit. Det er herefter muligt efterfølgende at give en vurdering af forandringens udstrækning gennem flere skiver. Ved diffuse forandringer kan der ikke foretages makroskopisk radikalitetsvurdering. Det registreres, om præparatet har huddække og bundfascie.

Udskæringen kan foretages efter nedenstående figur (*fig. 3.1*) (40). Skiverne 3, 4, 5 og A - B repræsenterer læsionen og indstøbes primært in toto, evt. delt til flere kapsler. I tilfælde af forandringer i et af de primært perifert udtagne snit (f.eks. fra 3), kan tages yderligere snit fra naboskiven (f.eks. fra 2). Det må derfor anbefales, at man opretholder den fulde orientering af det makroskopiske præparat.

Fig. 3.1



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

3.7.2 Mastektomi

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

3.7.3 Mikroskopisk procedure

Læsionen klassificeres i henhold til Van Nuys klassifikation(41), der inddeler forandringen i 3 grupper, gruppe 1, 2 og 3. (fig. 3.2)

Klassifikationen baserer sig udelukkende på kernemorfologi og tilstedeværelsen af nekrose.

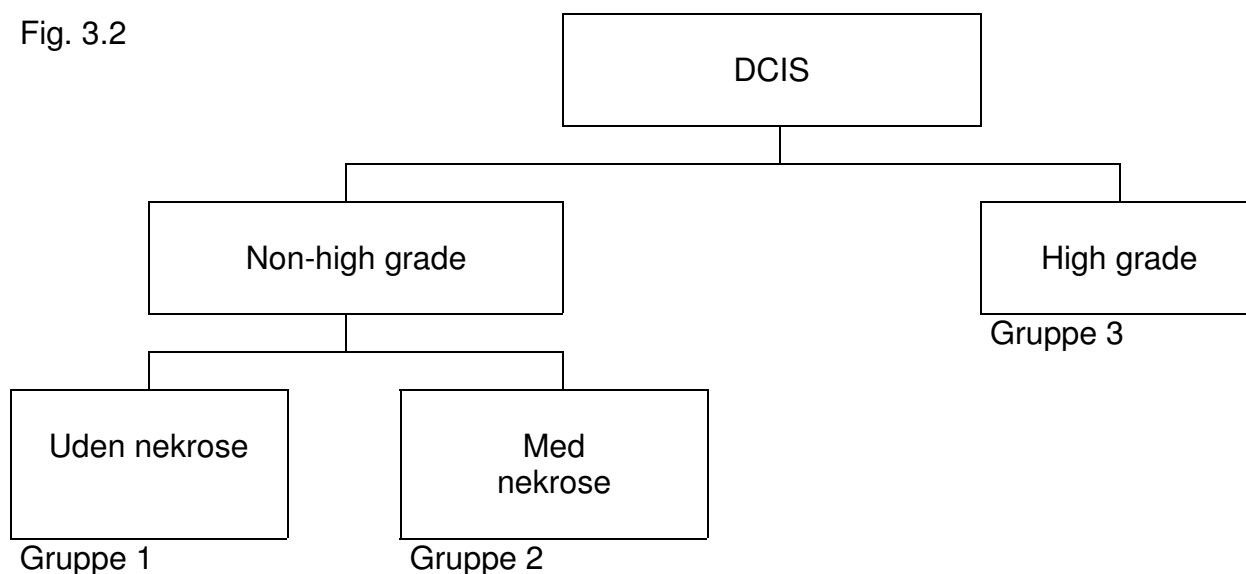
Kernemorfologien inddeles i 3 grader:

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

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

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

Fig. 3.2



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

Gruppe 1: Kernegrad 1 eller 2, ingen nekrose.

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

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

Den tidligere inddeling af DCIS i forhold til arkitektur og vækstform skal derfor ikke benyttes mere. En undtagelse er dog registrering af, om der foreligger en ren mikropapillifer type, idet denne type tilsyneladende ofte er meget udbredt i brystet med deraf følgende dårlig prognose(42).

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

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

Som noget nyt skal der endvidere laves receptorstatus.

3.7.4 LCIS

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

SNOMED-kodning

T- og M-koder generelt se kodebog
M30180 mikrocalculus

PX2001 nålemarkering (Frank's nål)

Æyyy96 multifokal
Æyyy90 mikropapillær

3.8 Sentinel node

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

Makroskopi

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

Der kan laves frysesnitsundersøgelse eller imprintcytologi, hvis det ønskes, men dette er ikke noget krav. I tilfælde af frysesnitsundersøgelse skal hele lymfeknuden/ alle lymfeknuderne til frys. HE-farvningen kan evt. suppleres med cytokeratin. Evt. fraskåret fedtvæv kan indstøbes til almindelig rutine.

Mikroskopi

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

Om der foreligger sentinel node og hvor mange samt hvilke typer metastaser disse evt. indeholder (enkelceller, mikrometastaser eller makrometastaser) anføres i de relevante rubrikker i skemaet. Det registreres, om metastasen er fundet i det primære HE-snit eller efter trinskæring og immunfarvning

SNOMED-kodning

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

P30611 excisionsbiopsi

M-koder se kodebog

ÆF5150 mikrometastase
ÆF5170 enkeltcelleinfiltration

3.9 Aksilpræparatet

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

Makroskopi

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

Antal lymfeknuder

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

Ved metastase i en lymfeknude forstås såvel makrometastase som mikrometastase. Metastasen registreres som mikrometastase, hvis det samlede tumorområde er højst 2mm i diameter eller < 100 celler. Som mikrometastase medtages tumoremboli i lymfeknudens kapsel og randsinus. Derudover findes begrebet enkeltceller/clusters (der defineres som enkeltliggende celler og/eller små grupper af celler med totalt celletal på ≤ 10 celler eller et samlet mål på $< 0,2\text{mm}$).

Det registreres, hvor mange lymfeknuder, der indeholder de forskellige typer af tumorinfiltrater, makrometastaser, mikrometastaser og enkeltceller/clusters. Enkeltceller/clusters har ikke behandlingskonsekvens i form af adjuverende behandling. Denne klassifikation kan derfor kun foretages, hvis der foreligger fuld aksilrømning.

SNOMED-kodning

T08710 lymfeknude i aksil

P30620 resektat

M-koder se kodebog

ÆF5160 kun mikrometastaser, > 10 celler og $\leq 2\text{mm}$

ÆF5170 isolerede celler (enkeltceller/clusters), ≤ 10 celler

3.10 Aksilpræparat ved neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

I forbindelse med stadievurdering inden påbegyndelse af neoadjuverende behandling bliver der foretaget billeddiagnostisk vurdering af lymfeknuder i aksillen. Hvis den billeddiagnostiske undersøgelse er upåfaldende, kan patienten tilbydes SN før start af den neoadjuverende behandling. Ifald der påvises billeddiagnostisk patologiske lymfeknuder i aksillen foretages nålebiopsi.

Nogle studier indikerer, at pCR vurderet på aksillymfeknuder er en stærkere prognostisk faktor for sygdomsprogression og overlevelse end vurdering af pCR på tumorområdet i brystet alene (43). Derfor anbefales det i DBCG regi, at aksilstatus før indgang i behandlingsforløbet registreres.

I forbindelse med eventuelt endelig aksilrømning efter afsluttet neoadjuverende/præoperativ behandling kan effekten af kemoterapi vurderes i lymfeknuderne, idet der i mange tilfælde kan ses fibrose og områder med nekrose med muligvis kun få spredtliggende tilbageværende grupper af tumorceller. Denne angivelse af behandlingsrespons i kombination med resttumor i aksillymfeknuderne menes at have prog-

nostisk værdi. Ifald der efter oprindelig positiv nålebiopsi ikke ved aksilrømning kan påvises resttumor i lymfeknuderne, er der tale om pCR i aksillen.

3.11 Receptorundersøgelse

3.11.1 Østrogen- og progesteronreceptor

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

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

SNOMED-kodning

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

3.11.2 HER-2 og topoisomerase II (TOP2A) undersøgelse

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

0	Ingen reaktion eller svag reaktion i < 10 % af cellerne
1+	Svag reaktion i > 10 % af cellerne, kun delvis membranfarvning
2+	Svag til moderat reaktion i > 10 % af cellerne, fuld membranfarvning
3+	Kraftig reaktion i > 30 % af cellerne, fuld membranfarvning

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

I tilfælde af 2+ suppleres med en FISH-test til påvisning af genamplifikation. Resultatet angives som en ratio mellem gen og kromosom, hvor en ratio på $\geq 2,20$ definerer tilstedeværelsen af amplifikation.

En ratio på $\geq 1,80$ men $< 2,20$ betegnes som usikker (equivocal)

Hvis der laves undersøgelse for TOP2A, er dette en ren FISH-test, hvor man udover amplifikation ($\geq 2,00$) også registrerer tilfælde af deletion, defineret som en ratio på $< 0,80$.

3.11.3 Receptorstatus efter neoadjuverende/præoperativ behandling

Hvis der findes resttumor i det endelige kirurgiske præparat, gentages de immunhistokemiske analyser for ER, PgR, HER-2 og Ki67.

Der kan i behandlingsforløbet være opstået et selekteret tumorcellehenfald, således at ER/PgR status ændres. Endvidere udviser nogle tumorer udtalt heterogenitet for spe-

cielt PgR, således at der kan være diskrepans mellem PgR i nålebiopsi og i det endelige tumorpræparat.

Endelig medfører endokrin behandling påvirkning af flere signalveje i tumorcellerne, som kan være årsag til tab af ER/PgR og ændring af HER-2 status (44, 45).

Referencer:

1. Eusoma Workshop: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 159-72.
2. Tange UB, Hirsch FR, Jensen M-B et al.: Mammografiscreening i Københavns kommune, populationsresultater fra de første 3 screeningsrunder. *UFL* 2002; 164 (08): 1048-52.
3. Njor SH, Olsen AH, Bellstrøm T et al.: Mammography screening in the county of Fyn, November 1993- December 1999. *APMIS suppl.* 2003 no. 110. vol.111 1-31.
4. Hussain HK, Ng YY, Wells CA et al: The significance of new densities and microcalcification in the second round of breast screening. *Clin Radiol* 1999 54(4): 243-7.
5. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Kroman N, Rank F: Breast cancer in situ. From pre-malignant lesion of uncertain significance to well-defined non-invasive malignant lesion. The Danish Breast Cancer Cooperative Group Register 1977-2007 revisited. *Acta Oncol* 2008; 47: 765-771.
6. Fischmann A, Pietsch-Bretfeld B, Müller-Schimpfle M et al.: Radiologic-histopathologic correlation of microcalcifications from 11g vacuum biopsy: analysis of 3196 core biopsies. *Rofo.* 2004 Apr; 176 (4): 538-43.
7. Grimes MM, Karageorge LS, Hogge JP et al.: Does exhaustive search for micro-calcifications improve diagnostic yield in stereotactic core needle breast biopsies? *Mod Pathol* 2001; 14 (4): 350-353.
8. V. Kumaraswamy, P J. carder: Examination of breast needle core biopsy specimens performed for screen-detected microcalcification. *J clin pathol* 2007; 60:681-684.
9. Senie RT, Lesser M, Kinne DW et al: Method of tumor detection influences Disease-free survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 1666-72.
10. Blichert-Toft M, Smola, MG, Cataliotti L et al: Principles and guidelines for surgeons-management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101-09.
11. Shoker BS, Sloane JP: DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopath* 1999; 35: 393-400.
12. Tavassoli FA, Devilee P (Eds): World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press: Lyon 2003.
13. Bethwaite P, Smith N, Delahunt B et al: Reproducibility of new classification schemes for the pathology of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 1998; 51: 450-54.
14. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al: Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3367-65.
15. Bloom HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359.
16. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopath* 1991; 19: 403-410.
17. Rose C, Andersen KW, Mouridsen HT et al: Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients with high oestrogen receptor values. *Lancet* 1985; (8419), 16-19.
18. Barnes DM, Harris WH, Smith P et al: Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 1445-57.
19. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK et al: Estrogen receptor status by immunohistochemistry in is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-81.
20. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/new oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
21. Walther RA (Ed): Prognostic and predictive factors in breast cancer. Martin Dunitz, Taylor & Francis Group. London 2003.
22. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
23. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 18-43.

24. Mass RD, Sanders C, Charlene K et al: The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridisation (FISH) in the Herceptin pivotal trials. *Prac Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 75 A.
25. Dowsett M, Cooke T, Ellis I et al: Assessment of HER2 status in breast cancer: Why, when and how? *Eur J Cancer* 2000; 36: 170-76.
26. Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol.* 2006;7:869-74.
27. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, Ashley S, Walsh G, Smith IE. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer.* 2006;13:358-62.
28. Chaturvedi S, McLaren C, Schofield AC, Ogston KN, Sarkar K, Hutcheon AW, Miller ID, Heys SD. Patterns of local and distant disease relapse in patients with breast cancer treated with primary chemotherapy: do patients with a complete pathological response differ from those with residual tumour in the breast? *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:151-58.
29. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer.* 2006;13:38-48.
30. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007;50:409-17.
31. Thomas JSJ, Julian HS, Green RV, Cameron DA, Dixon MJ. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology* 2007;51:219-26.
32. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast* 2003;12:320-27.
33. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U et al: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542-51.
34. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N et al: Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57: 695-701.
35. Singletary ES, Allred C, Ashley P et al: Revision of the American joint committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
36. Dowlathshahi K, Fan M, Bloom KJ et al: Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast cancer. *Cancer* 1999; 86: 990-96.
37. Colpaert C, Vermeulen P, Jeuris W et al: Early distant relapse in "node-negative" breast cancer patients is not predicted by occult axillary lymph node metastases, but by the features of the primary tumour. *J Pathol* 2001; 193: 442-49.
38. European Commission: The European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th edition. 2006.
39. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, Salter J, Detre S, Hills M, Ashley S, Francis S, Walsh G, Smith IE. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol.* 2005;23:2477-92..
40. Douglas-Jones AG, Logan A, Morgan JM et al: Effect of margins of excision on recurrence after local excision of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 2002; 55: 581-6.
41. Silverstein M, Poller DN et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 1154-57.
42. Consensus conference of the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-1802.
43. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, Kau SW, Fornage B, Sahin A, Broglio K, Singletary E, Valero V. Outcome after pathological complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:9304-11.
44. Massarweh S, Schiff R. resistance to endocrine therapy in breast cancer: exploiting estrogen receptor/growth factor signalling crosstalk. *Endocrine-Related Cancer* 2006;13:S15-24.
45. Osborne KC, Schiff R, Arpino G, Lee SA, Hilsenbeck VG. Endocrine responsiveness: Understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy. *The Breast* 2005;14:458-65.

3.12 Kvalitetskontrol af diagnoser på nålebiopsier

3.12.1 Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma

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

Makroskopi

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

Mikroskopi

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

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

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

Præpareringsartefakter er f.eks:

1. Knuste celler, hvor materialet er for hårdt udstrøget.
2. Udtørring, hvor smears får lov til at tørre for langsomt, eller hvor vådfikserede smears er tørret ud før fiksering.
3. Tykke udstrygninger, hvor overliggende blod, proteinrig væske eller celler gør billedet uklart og vurdering umulig.

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

- C2 Benign.
Angiver en adækvat prøve, der ikke viser tegn på malignitet. Aspiratet er i denne situation ofte cellefattigt eller moderat cellerigt og består hovedsageligt af regelmæssige duktusepitelceller. Disse arrangerer sig generelt som monolag, og cellerne har karakteristiske benigne cytologiske træk. Baggrunden udgøres sædvanligvis af nøgne kerner liggende enkeltvis eller parvis. Såfremt der også findes cystiske strukturer i det aspirerede bryst, vil en blanding af skummakrofager og regelmæssige apokrine celler være en del af billedet. Fragmenter af stroma og/eller fedtvæv er almindelige fund.

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

C3 Atypi, formentlig benign.
Alle karakteristika for et benignt aspirat, som beskrevet ovenfor, kan ses.

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

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

Øget cellularitet kan følge ovenstående træk.

C4 Malignitetssuspekt.
Patologens mening er, at materialet er suspekt, men ikke diagnostisk for malignitet.

Der er tre hovedårsager:

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

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

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

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

Mikroforkalkninger

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

SNOMED-koder

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

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

3.12.1.1 Kvalitetsudvikling

Definitioner

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

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

Diagnostisk sensitivitet (C5)

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

Komplet sensitivitet (C3, C4 og C5)

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

Specificitet

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

Positiv prædiktiv værdi af en C5-diagnose

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

Falsk negativt tilfælde

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

Falsk positivt tilfælde

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

Falsk negativ rate

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

Falsk positiv rate

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

Uegnet rate

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

Suspekt rate

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

Anbefalede minimumsstandarder

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

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

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

Hvis en stor andel af finnålsaspiraterne stammer fra ikke palpable tilfælde, forværres tallene i en given serie, eftersom der er større chance for, at man ikke rammer et lille område med mikroforkalkninger. Det fører til et falsk negativt eller uegnet resultat og en større sandsynlighed for at aspirere atypisk hyperplasi, radiale ar og tubulære karcinomer, hvilket giver et højt niveau af suspekter eller atypiske aspirater.

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

Praktiske forhold

Data fra alle finnålsaspirerede patienter indføres i et skema (*tabel 3.2*) sammen med den korresponderende histologi eller andet follow-up resultat. En gang årligt indtastes tallene i et PC-baseret regneark, som automatisk udregner de statistiske variable efter nedenstående formler.

Tabel 3.2: Arbejdsskema

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

Udregninger

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

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

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

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

3.12.2 Histologisk undersøgelse af grovnålsbiopsier fra mamma

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

Grovnålsbiopsien har følgende fordele:

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

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

Fremsendelse

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

Makroskopi

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

Mikroskopi

Det anbefales, at nålebiopsierne klassificeres efter en 5-trinsskala på samme måde som finnålsbiopsierne (se 3.12 "Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma"). Man opnår herved anvendelige standarder til kvalitetssikring. Det skal imidlertid påpeges, at de 5 kategorier ikke er umiddelbart sammenlignelige.

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

- B1 Uegnet/ikke sikkert repræsentativ.
Prøven kan være uegnet på grund af artefakt, eller hvis den kun består af stroma. Det kan også dreje sig om normalt væv i tilfælde, hvor der er en klinisk og/eller radiologisk forandring. Det er ofte nyttigt at gøre en kommentar om årsagen til, at biopsien betegnes uegnet.

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

Mikroforkalkninger

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

SNOMED-koder

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

B1	M09010	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
	M09014	materialet ikke repræsentativt
B2	M09450	ingen tegn på malignitet
B3	M01090	atypisk histologisk forandring
B4	M8000a	malignitetssuspekt histologisk forandring
B5	M80103	karcinom
	M80102	karcinom in situ
	M80003	malign tumor
	P30990	nålebiopsi

3.12.2.1 Kvalitetsudvikling

Kvaliteten af biopsidiagnostikken kan beskrives vha. de samme statistiske parametre for sensitivitet, specificitet m.v. som beskrevet i afsnit 3.12 "Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma".

Praktiske forhold

Data fra alle bioterede patienter indføres i et skema (*tabel 3.3*) sammen med den korresponderende endelige histologi eller andet follow-up resultat. En gang årligt indtastes tallene i et PC-baseret regneark, som automatisk udregner de statistiske variable på samme måde som beskrevet for finnålsaspiraterne.

Tabel 3.3: Arbejdsskema

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

3.13 Lokoregionalt recidiv-procedure

3.13.1 Primær undersøgelse

Recidiv bekræftes ved finnålsbiopsi eller histologisk biopsi. Kirurgen afgør, om behandlingen af lokalrecidiv er med palliativt eller kurativt sigte. I henhold til protokollen tilstræbes det, at det kirurgiske indgreb er kurativt.

3.13.2 Efter mastektomi

Makrobeskrivelse og udskæring af hudrecidiver med små noduli, større eller multiple recidiv områder, som kan være dybt liggende og indeholde muskulatur og evt. costae. Kirurgen tilstræber 10mm fri resektionsrand. Resektatet er markeret kl. 12 og lateralt.

Hudresektatet måles i 3 dimensioner, og tumorernes antal og diameter samt afstand til nærmeste sideresektionsrand og bund i mm angives. Der udtages snit fra hver tumor samt sideresektionsrand og profunde resektionsrand i relation til det infiltrat, der ligger nærmest.

Mikroskopi

Hvis primær tumor er tilgængelig, sammenlignes med denne. Hvis tumor er af en anden type end primær tumor, opfattes processen som en ny primær tumor. Det noteres, om der indvækst i huden og evt. ulceration. Hvis afstanden til resektionsrand er mindre end 10mm måles denne, både i tilfælde af invasivt karcinom og duktalt karcinom in situ, DCIS. Det registreres, om der er residuelt mamma-kirtelvæv og/eller CIS forandringer.

Klassifikation

Karcinom klassifikation sker efter WHO, Histological Typing of Breast Carcinoma, 2003.

Der foretages østrogen og progesteron receptor undersøgelse, og HER2 status foretages, hvis analysen på primær tumor ikke allerede foreligger.

3.13.3 Efter lumpektomi

Kirurgen foretager vanligvis simpel mastektomi (markeret kl.12) og evt. aksilrømning.

Makroskopisk beskrivelse og udskæring samt mikroskopi og kodning foretages som beskrevet i afsnit 3.5 "Mastektomi".

3.13.4 Aksil recidiv efter tidligere udtagning af sentinel node

Der modtages aksilfedt svarende til niveau I og II.

Makroskopisk isoleres alle lymfeknuder, som beskrevet i afsnit 3.7 "Sentinel node".

3.13.5 Aksil recidiv efter tidligere aksilrømning

Ofte udtages kun enkelte lymfeknuder eller mindre markerede resektater.

Antal lymfeknuder angives og proceduren er som beskrevet under afsnit 3.14.2 "Efter mastektomi".

3.13.6 Kodning

Snomed kodning: T-M koder, se kodebog

F29601	normal HER2 onkogen ekspression
F29603	HER2 onkogen overekspression
FE1330	genamplifikation
F29521	østrogenreceptor positiv
F29525	østrogenreceptor negativ
F29551	progesteronreceptor positiv
F29555	progesteronreceptor negativ
P31060	finnålsaspirat

T-koder se kodebog

4 Kirurgisk behandling

Ansvarlig for udarbejdelse og opdatering: Kirurgisk Udvalg.

4.1 Kirurgisk biopsi

Det bør være undtagelsen, at der foretages en kirurgisk biopsi for palpable tumorer. En malign eller en benign triple diagnostik overflødig gør biopsien.

Som den stereotaktisk-/ultralydsvejledte grovnålsbiopsi af ikke palpable tumorer er blevet udviklet/udbredt, er også omfanget af kirurgiske biopsier af ikke palpable tumorer blevet formindsket.

4.1.1 Indikation for kirurgisk biopsi

1. Veldefineret palpabel tumor, hvor der stadig er suspicio om malignitet efter udført triple-diagnostik og grovnålsbiopsi, og hvor gentagen nålbiopsi ikke forventes at kunne give afklaring.
2. Ved billeddiagnostisk suspekter, ikke palpable forandringer, hvor præoperativ diagnose ikke kan opnås.
3. Ved mistanke om morbus Paget.
4. Ved klinisk mistanke om mastitis carcinomatosa, hvor malignitet ikke er fastslået ved triple-diagnostik.
5. Ved serosanguinøs, blodig sekretion eller persisterende spontan klar sekretion fra papil.

4.1.2 Strategi for kirurgisk biopsi

4.1.2.1 Palpabel veldefineret tumor

Eksstirperes som en excisionel biopsi. Er der mistanke om malignitet foretages indgrebet som en lumpektomi, det vil sige intenderet med 1 cm sundt væv omkring (se afsnit 4.3 "Brystbevarende operation"). Det må vurderes, om der skal laves sentinel node procedure ved det primære tumorexcision, specielt ved tumorer i øvre laterale kvadrant, hvor man risikerer, at proceduren ikke kan udføres i en senere seance. Er der mest sandsynligt tale om en benign tumor, foretages en tumorexcision, det vil sige en radikal eksstirpation, men med en minimal mængde sundt væv omkring.

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

4.1.2.2 Suspekter ikke palpable forandringer

Disse eksstirperes intenderet som en lumpektomi vejledt af en markeringsnål, som er indlagt i forbindelse med ultralydsskanning eller mammografi. Kirurgen bør konferere med røntgenlægen før indgrebet, for at tvivlsspørgsmål vedr. markeringsnåls placering kan afklares. Incision og teknisk udførelse som beskrevet i afsnit 4.3 "Brystbevarende operation". Husk hæmoclip i kaviteten. Præparatet retningsorienteres, evt. på plade, og det verificeres på røntgenafdelingen, at det suspekter område er udtaget, før præparatet bringes til patologen sammen med præparatbillederne.

4.1.2.3 Morbus Paget

Ved kroniske sår og eksem på papil/areola skal morbus Paget mistænkes. Ved morbus Paget er papillen generelt altid medinddraget, hvorfor et eksem, der kun

inddrager areola, ikke umiddelbart er suspekt for denne lidelse. Efter udført mammografi, som ofte vil vise benigne forhold, skal der foretages stansebiopsi eller en lille incisionsbiopsi.

4.1.2.4 Mistanke om mastitis carcinomatosa

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

4.1.2.5 Sekretion fra papil

Sekretion fra papil, der er klar, serøs, serosangvinøs eller blodig, kræver nærmere undersøgelse i modsætning til den sekretion, der er tyk og grumset, grønlig eller brunlig, mere tykflydende, og som ofte fremkommer ved massage af brystet og fra flere ducti (1).

Der udføres almindelig klinisk undersøgelse og billeddiagnostik, evt. ductografi, og i tilfælde af suspekter forandringer håndteres dette som tidligere beskrevet. Hvis papilsekretionen er det eneste abnorme fund, skal kvinden tilbydes operation, hvis sekretionen er blodig eller hygiejnisk generende, mens man ved en beskeden klar sekretion kan se symptomet an i tre til seks måneder med henblik på spontant ophør. Ved persisterende spontan klar sekretion foretages operation.

Forskellige teknikker kan anvendes

1. Incisionen lægges i areolakanten efter kanylering af dilateret mælkegang, hvorefter denne kan lokaliseres, og proceduren er som ovenfor. Lokaliseringen af den dilaterede mælkegang kan lettes ved indsprøjtning af farvestof gennem en tynd knopkanyle eller venflon. Den dilaterede mælkegang kan åbnes og følges perifert, til et eventuelt papillom er lokaliseret. Holdesuturer i mælkegangsvæg kan anbefales. Den blodlagte mælkegang med omliggende væv eksstirperes. Lukning uden dræn.
2. Alternativt kan den dilaterede mælkegang kanyleres med en sonde. Papil og areola kan incideres radiært over sonden, hvorefter proceduren er som ovenfor.
3. Kan den aktuelle mælkegang ikke lokaliseres, eller stammer sekretionen fra flere gange, foretages subareolær konusexcision.

Referencer:

1. Ingvar C: Papillary secretion. Diagnostic assessment and treatment. Scand J Surg 2002; 91(3): 246-50.

4.2 Total mastektomi og partiel aksildissektion, niveau I & II

4.2.1 Indikation

Primær operabel malign proces i mamma, verificeret i henhold til de diagnostiske kriterier (se afsnit 2.1 "Visitation og diagnostisk udredning"). Vedr. kriterier for inoperabilitet henvises til afsnit 4.6 "Lokoregionalt avanceret brystkræft".

4.2.2 Kirurgiske mål og krav

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

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

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

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

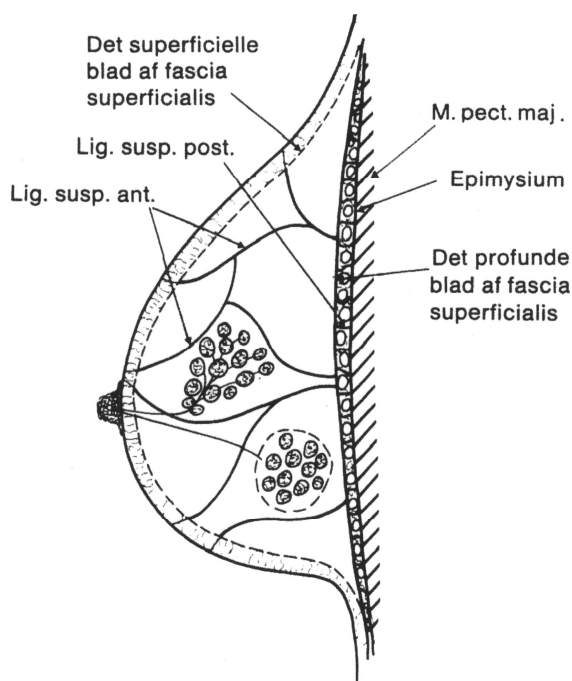


Fig. 4.1

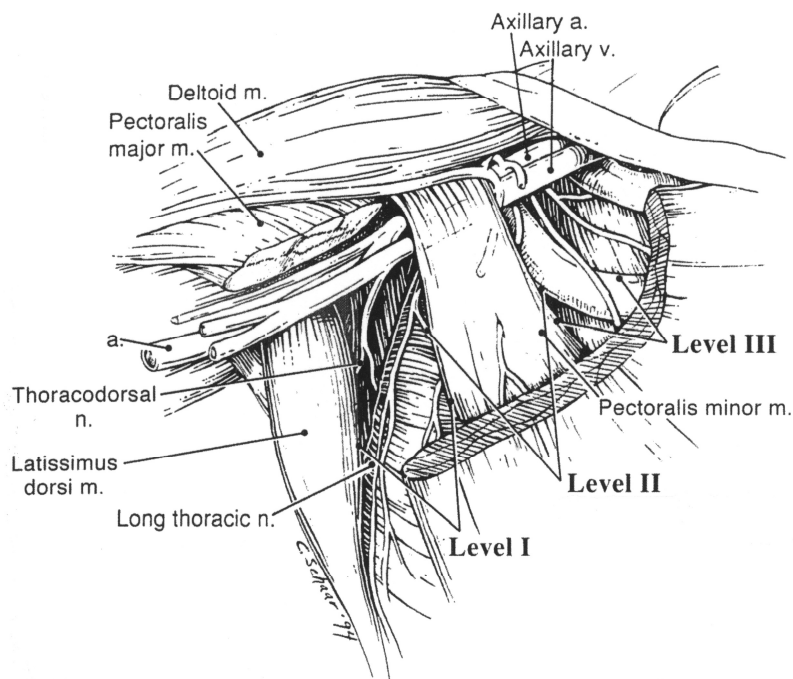


Fig. 4.2

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

4.2.3 Operationsforberedelser

4.2.3.1 Optegning af incisionslinier

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

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

Hud og subcutis over de nedre kvadranter er ofte tyndere og sæde for striae, hvilket ud fra et kvalitativt synspunkt gør den mindre egnet til huddække, da disse forhold kan give anledning til uskønne og generende fibrotiske indtrækninger i den kaudale hudlap. Den nederste incision planlægges derfor gerne så langt kaudalt som muligt, forudsat, at tumors placering, mamma's størrelse samt vaskulariseringen af kranieelle hudlap tillader dette. Sårandene må være tilnærmelsesvis lige lange (incisionslinierne opmåles ved hjælp af ligatur med fikseret trådlængde og markeringspunkter). En

mindre forskel - op til 2 - 3cm, afhængig af cicatricens længde - kan i reglen "udjævnes" ved sutureringen således, at der ikke dannes hudoverskud medialt eller lateralt.

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

4.2.3.2 Lejring, præparation og afdækning

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

4.2.4 Kirurgisk procedure

4.2.4.1 Mastektomi

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

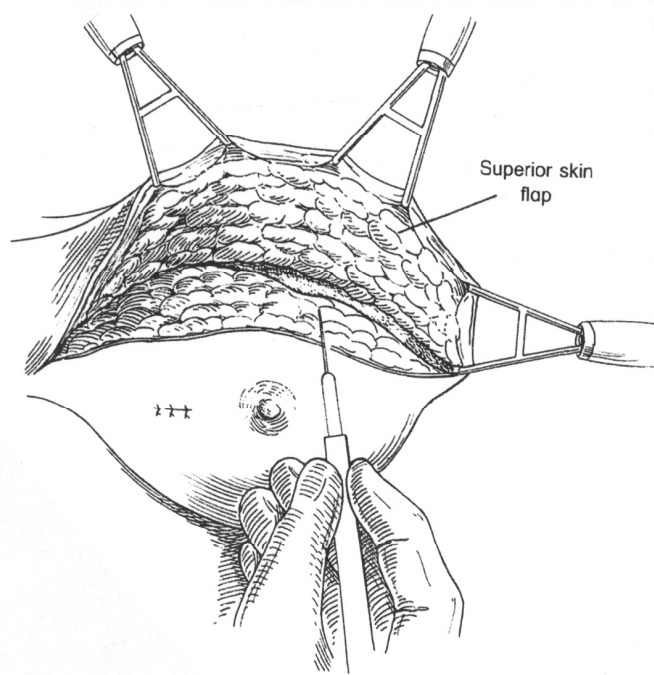


Fig. 4.3

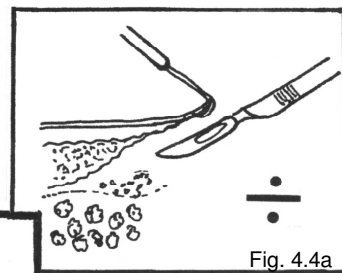


Fig. 4.4a

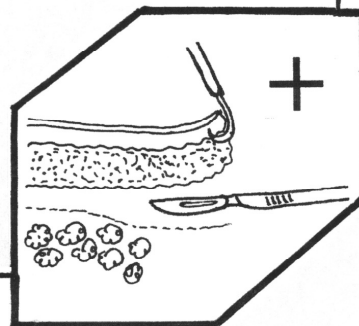


Fig. 4.4

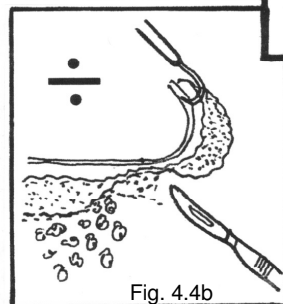


Fig. 4.4b

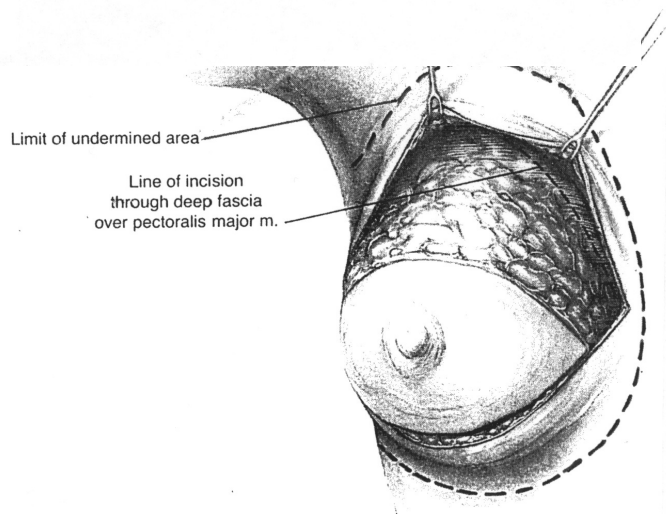


Fig. 4.5

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

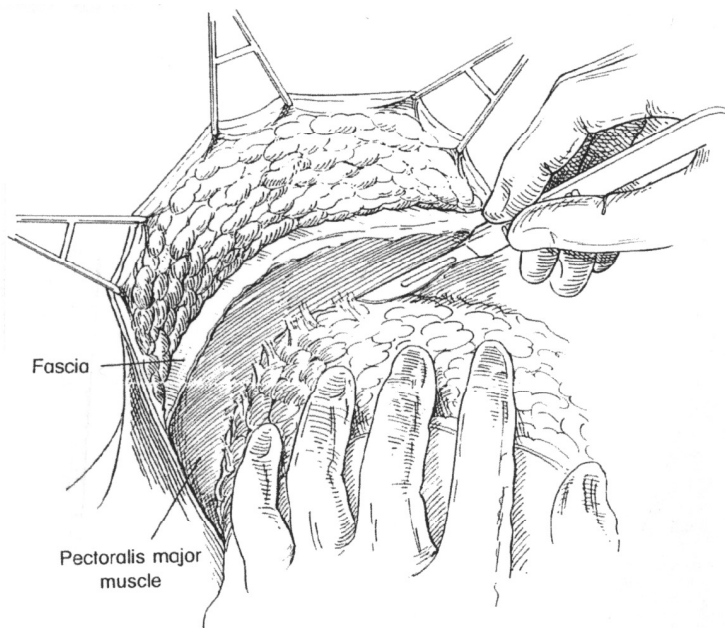


Fig. 4.6

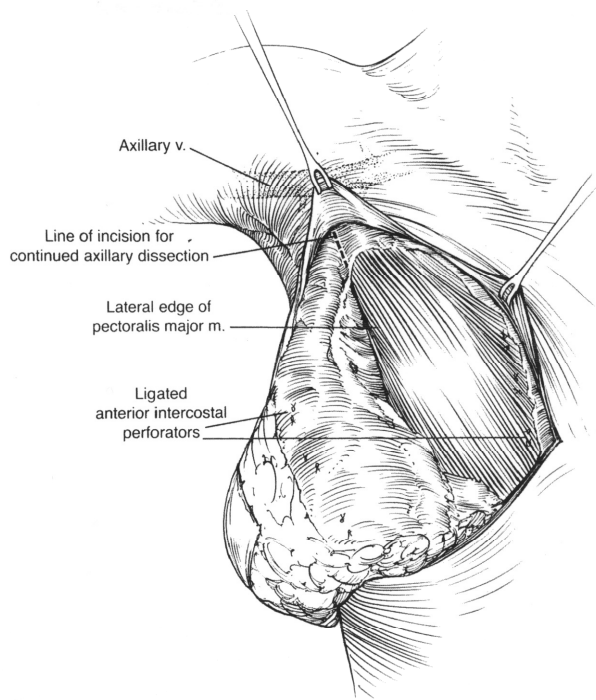


Fig. 4.7

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

4.2.4.2 Aksildissektion

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

Primær anterior adgang til aksillen

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

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

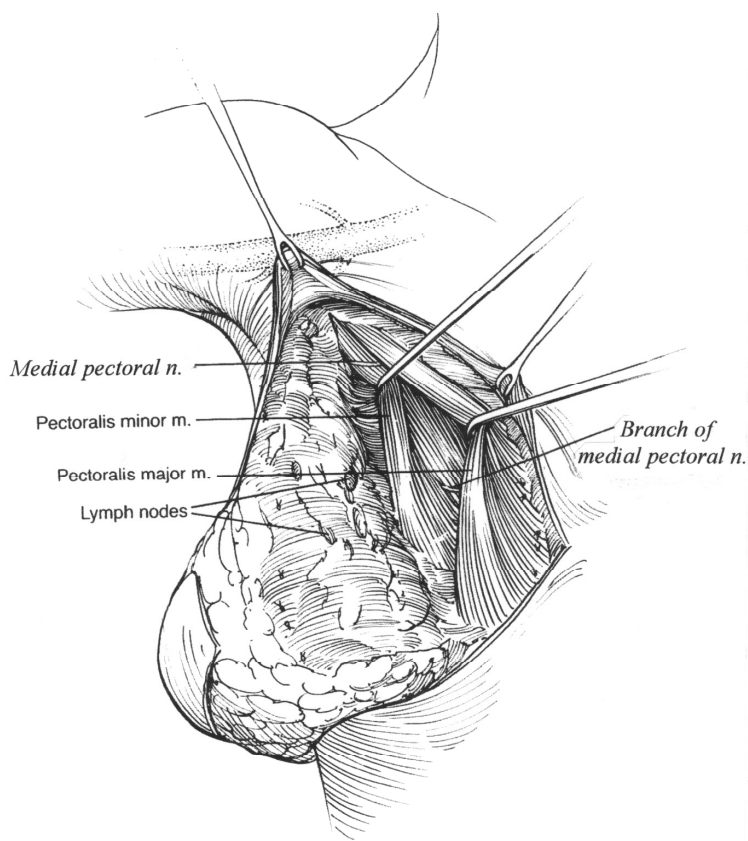


Fig. 4.8

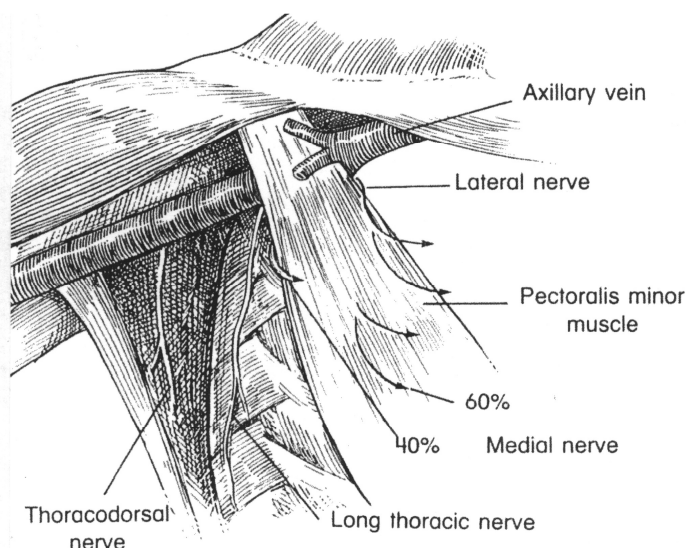


Fig. 4.9

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

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

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

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

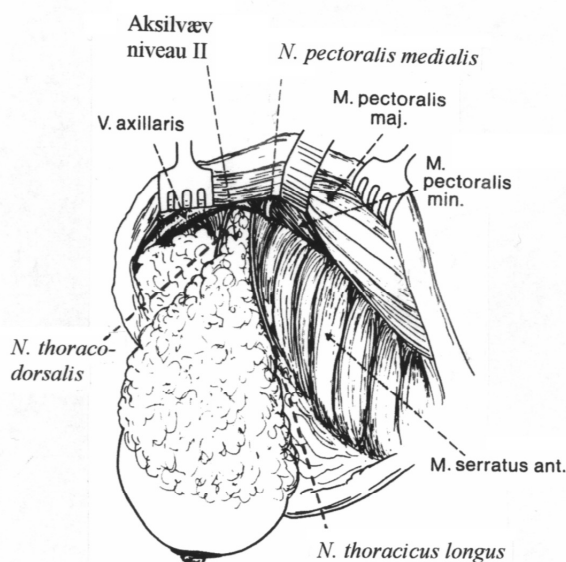


Fig. 4.10

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

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

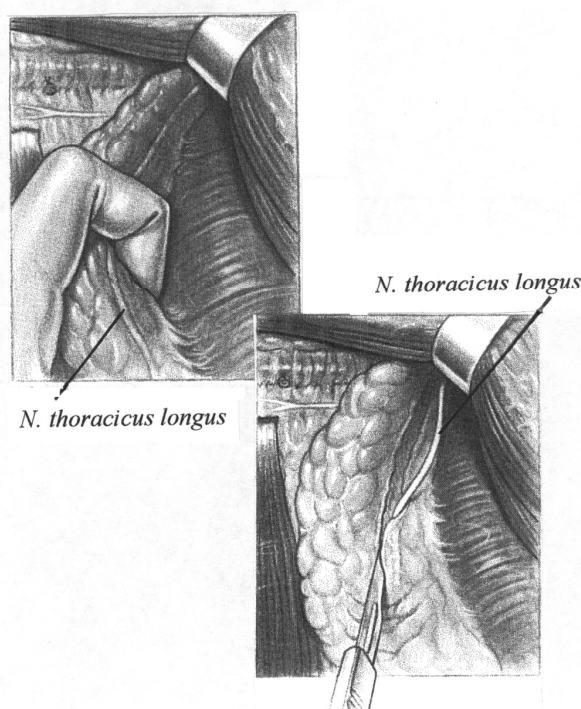


Fig. 4.11

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

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

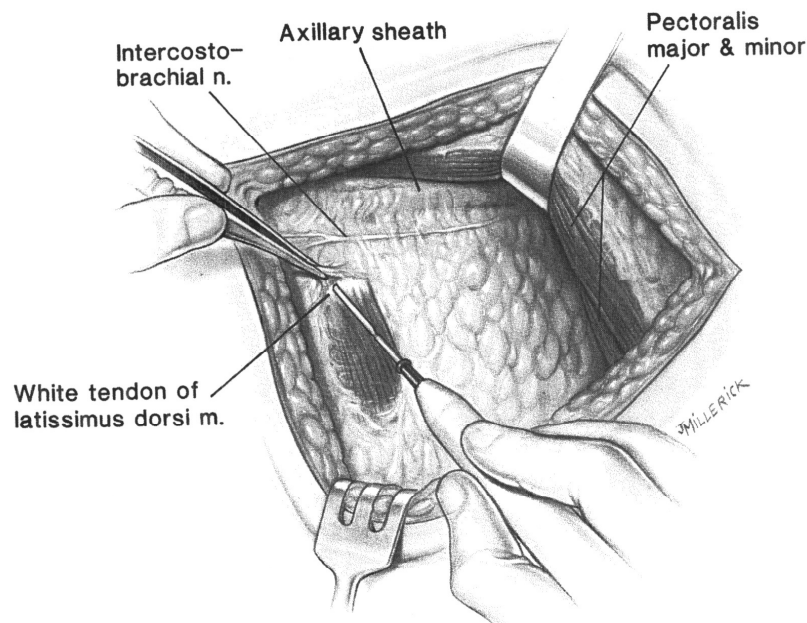


Fig. 4.12

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

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

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

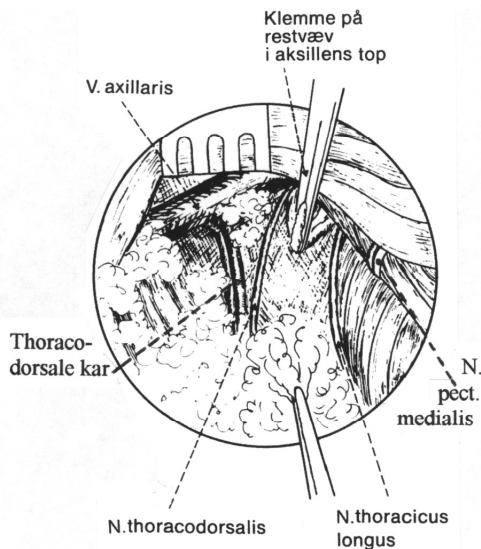


Fig. 4.13

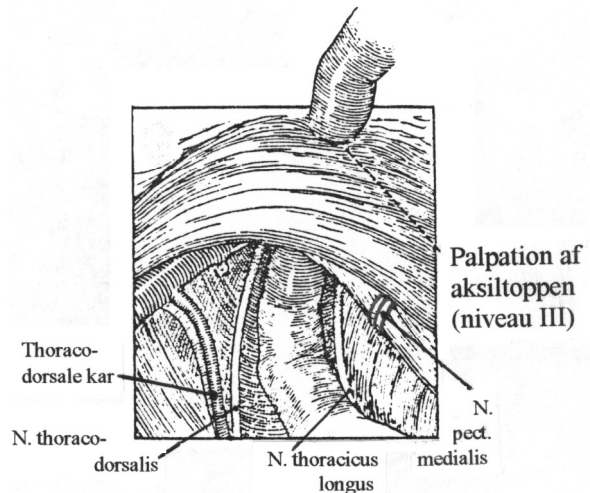


Fig. 4.14

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

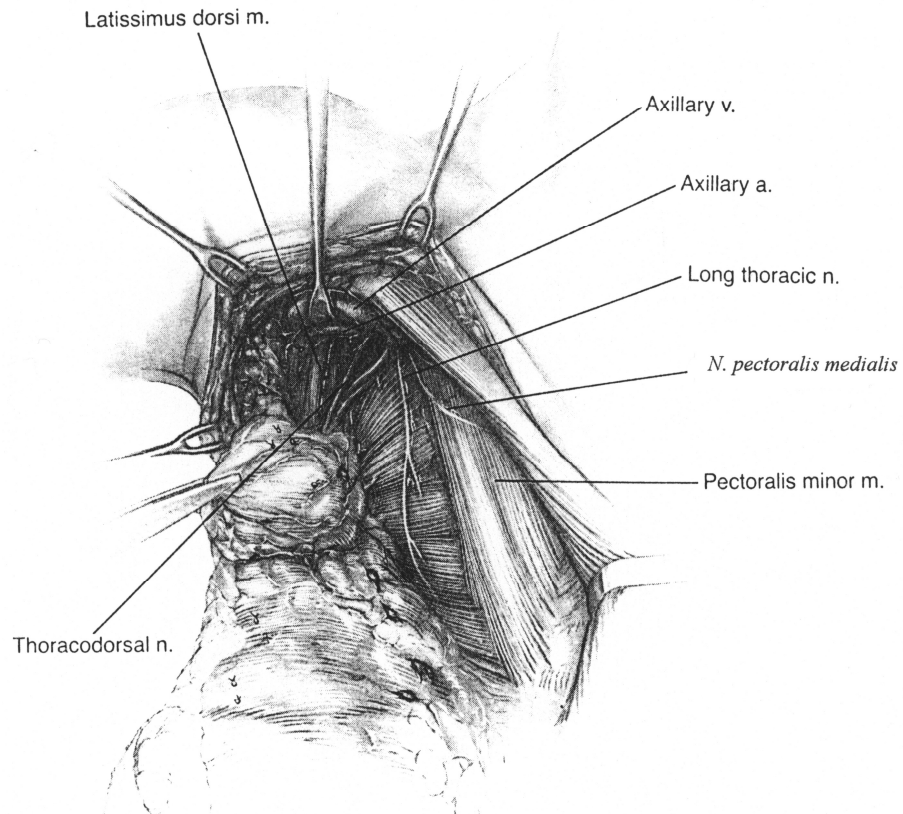


Fig. 4.15

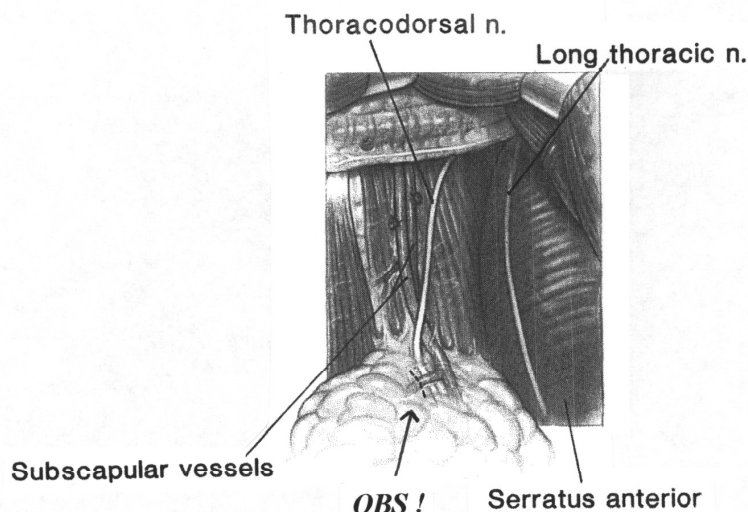


Fig. 4.16

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

Primær posterior adgang til aksillen

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

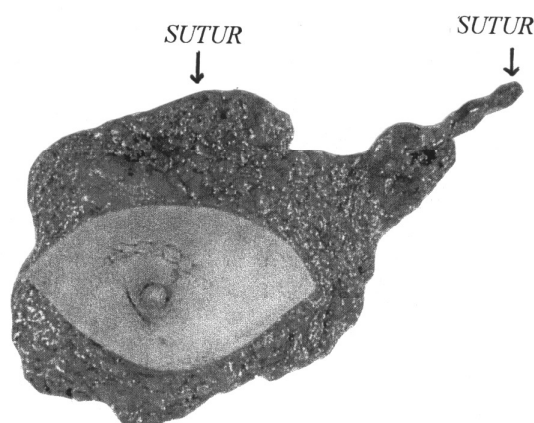
Aksilfedtet frigøres fra musklen ind over de thoracodorsale kar og nerven, op til vasa subscapularis og vena axillaris. Midtvejs op langs latissimuskarrene forsørges den sidegren, der løber ind i aksilfedtet, netop hvor n. thoracodorsalis krydser ind over karrene. Den, hyppigt forstørrede, lymfeknude,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

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

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

4.2.4.3 Præparatmarkering

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



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

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

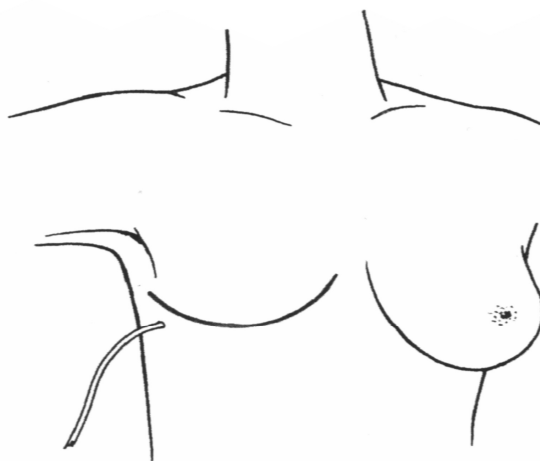
Fig. 4.17

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

4.2.4.4 Drænage

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

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



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

Fig. 4.18

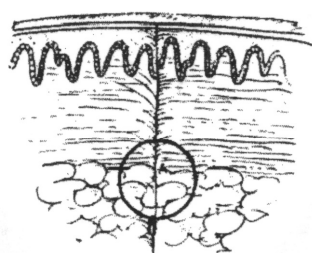
4.2.4.5 Sårlukning

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

Ukompliceret primær sårlukning

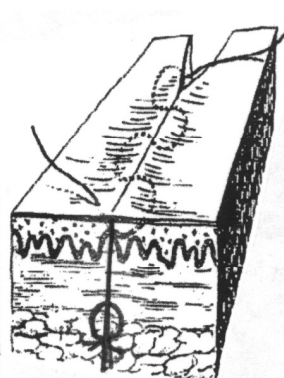
Der sutureres i to lag (*fig. 4.19*):

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



a

Fig. 4.19



b

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

Kompliceret eller manglende primær huddække

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

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

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

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

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



a

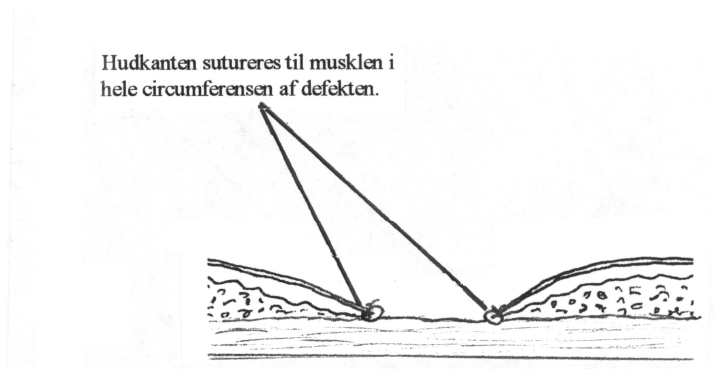


Fig. 4.20

b

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

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

4.3 Brystbevarende operation

Store randomiserede studier viser, at overlevelsen efter brystbevarende operation (lumpektomi, aksilrømning og postoperativ strålebehandling) ved brystkræft under de fleste omstændigheder er lige så god som efter mastektomi (1, 2). De grundlæggende forudsætninger for at tilbyde brystbevarende operation er, at man kan opnå et acceptabelt kosmetisk resultat og mikroskopiske frie resektionsrande.

4.3.1 Absolutte kontraindikationer

1. Patienten kan ikke strålebehandles:

- a. Patienten afviser strålebehandling.
- b. Patienten er ikke (psykisk, fysisk) i stand til at gennemgå strålebehandling.
- c. Patienten er tidligere strålebehandlet i samme region.
- d. Patienten er gravid.

Der er dog tilfælde, hvor den brystbevarende procedure kan

gennemføres sent i graviditeten, og strålebehandling udskydes til efter fødslen.

2. Multicentrisk cancer (defineret som 2 eller flere kræftknuder i forskellige kvadranter).

I samme kategori inkluderes patienter med diffuse suspekter mikroforkalkninger ved mammografi.

Multifokalitet (defineret som 2 eller flere kræftknuder i samme kvadrant) er ikke en absolut kontraindikation for brystbevarende operation (se afsnit 4.3.3, punkt 8). Det bemærkes dog, at DBCG betragter flere end 1 focus med invasiv cancer inden for 20mm fra indeks tumoren som satellittumor (dvs. unifokal) og ikke som multifokalitet.

MR-skanning: Det er velkendt, at præoperativ MR-skanning kan afsløre en høj incidens af multifokalitet / multicentricitet. Betydningen af disse MR-afslørede foci er dog imidlertid ikke kendt, således at MR-skanning indtil videre ikke betragtes som et led i den standard præoperative evaluering af patientens egnethed til brystbevarende operation (1, 3).

3. Man kan ikke opnå mikroskopisk frie resektionsrande. Der foreligger ikke international konsensus om, hvor stor den mikroskopiske afstand bør være mellem resektionsrandene og invasiv brystkræft. Mikroskopiske involverede resektionsrande medfører en højere recidiv risiko (1, 2). Der er tendens til, at recidiv frekvensen falder proportionelt med tiltagende afstand mellem resektionsranden og canceren. DBCG har valgt at anbefale en makroskopisk afstand på 10mm (fig. 4.21) og en mikroskopisk tumorfri margin på 5mm (gælder både invasiv karcinom og DCIS). Finder man ved den postoperative mikroskopiske undersøgelse, at den tilstræbte radikalitet ikke er opnået, må re-resektion eller mastektomi i anden seance anbefales. Fund af LCIS i resektionsranden ved brystbevarende operation har ingen indflydelse på recidivrisikoen. Det er derfor ikke nødvendigt at foretage re-resektion for at opnå LCIS-fri resektionsrande (4).

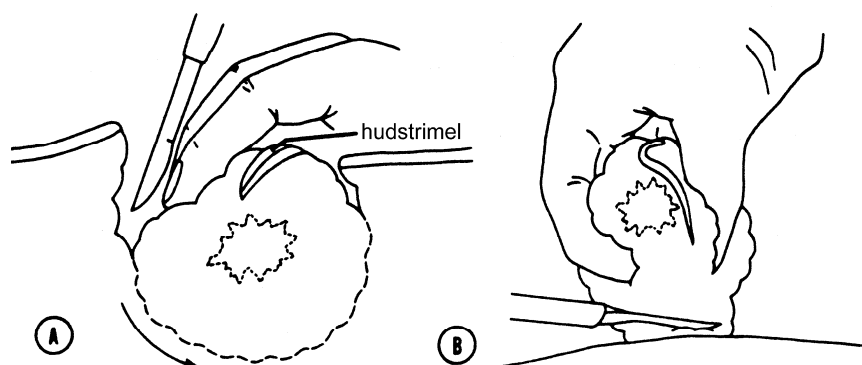


Fig. 4.21

4.3.2 Relative kontraindikationer

1. Stor tumorstørrelse.
Stor tumorstørrelse er ikke for sig kontraindikation for brystbevarende operation (5, 6). Det er forholdet mellem tumorstørrelse og brystets størrelse, der er afgørende. En stor tumor i et lille bryst kan ende op med et dårligt kosmetisk resultat, som dermed udgør en relativ kontraindikation for brystbevarende operation. Her kan man overveje neo-adjuverende behandling (down staging) for at formindske tumorens størrelse før senere stillingtagen til brystbevarende operation.
2. Kollagenose.
Patienter med kollagenose specielt skleroderma og aktiv lupus erythematosus har en relativ kontraindikation for brystbevarende operation, idet de har en let øget risiko for akutte og senere komplikationer efter strålebehandling. Reumatoid artrit indebærer dog ikke samme risiko (1, 2, 7).
3. Arvelig brystkræft.
Patienten med medfødt risikogivende mutationer af BRCA-1 og BRCA-2, som udvikler brystkræft, har tilsyneladende en betydelig højere risiko for at få nye primære foci med brystkræft i samme bryst og i det modsatte bryst. Dette bør tages i betragtning i overvejelserne om brystbevarende operation (8, 9).
4. Meget store bryster.
Det kosmetiske resultat i denne situation er ikke altid tilfredsstillende pga. øget skrumpning. Moderne stråleteknikker kan dog reducere dette problem.

4.3.3 Andre situationer, hvor brystbevarende operation ikke er kontraindiceret

1. Bilateral synkron brystkræft (10, 11).
2. Tidligere brystbevarende operation på den modsatte side.
3. Tidligere mastektomi på den modsatte side.

I følgende situationer vil kirurgen ofte tilråde mastektomi. Brystbevarende operation er dog ikke kontraindiceret:

4. Centralt beliggende cancerte, hvor det er nødvendigt at resekere papillareolakomplekset. Patienten skal dog nøje informeres om den kosmetiske konsekvens af dette indgreb (1, 2, 12).
5. Kvinder med mammaimplantater (2, 13).
6. Okkult primær cancer mammae. I denne situation er det acceptabelt at tilbyde patienten aksilrømning med efterfølgende bestråling af hele brystet (14).
7. Gamle patienter. Der er ingen øvre grænse for brystbevarende operation med efterfølgende strålebehandling. Det, der afgør, om dette er et hensigtsmæssigt behandlingstilbud, er patientens fysiske og psykiske tilstand (1, 15).
8. Multifokalitet er ikke en absolut kontraindikation for brystbevarende operation, hvis samtlige tumorer (normalt kun 2) kan ekscideres i ét præparat med mikroskopisk fri afstand på mindst 5mm, og der kan opnås et acceptabelt kosmetisk resultat (1, 7, 16, 17).

4.3.4 Tvetydige prognostiske faktorer

Følgende faktorer betragtes af nogle eksperter som relative kontraindikationer til brystbevarende operation, idet visse undersøgelser viser en højere recidiv frekvens.

Andre undersøgelser afkræfter denne påstand, specielt når resektionsrandene er tilstrækkelige frie ved mikroskopi.

1. Ung alder (< 35 år). (1, 18, 19)
2. Familiær disposition for cancer mammae (skal ikke ligestilles med patienter, som har fået påvist genetisk prædisposition til cancer mammae, se afsnit 4.3.1.4). (1)
3. Tumors størrelse (>20mm). (20, 21)
4. Ekstensiv intraduktal komponent (EIC). (1, 2, 22, 23)
5. Invasivt lobulært karcinom. (1, 24, 25, 26)
6. Høj histologisk grad. (1, 27)
7. Vaskulær eller lymfatisk invasion. (1, 28)
8. Tumornekrose eller inflammatorisk infiltrat. (1)
9. Biologiske markører, f.eks. HER-2/NEU, P53. (1)

4.3.5 Information til patienten

Patienten informeres om og skal acceptere følgende betingelser:

- a) at behandlingen indebærer postoperativ strålebehandling,
- b) at kirurgen vil konvertere til mastektomi i tilfælde af, at man skønner det teknisk, kosmetisk eller patologisk uforvarsligt at gennemføre den brystbevarende operation,
- c) at det en gang i mellem er nødvendigt at foretage yderligere resektion fra brystet, evt. fjerne brystet, når det endelige patologiske svar foreligger ca. 1 uge efter operationen,
- d) at det kosmetiske resultat af proceduren ikke altid er tilfredsstillende.

4.3.6 Kirurgiske synspunkter

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

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

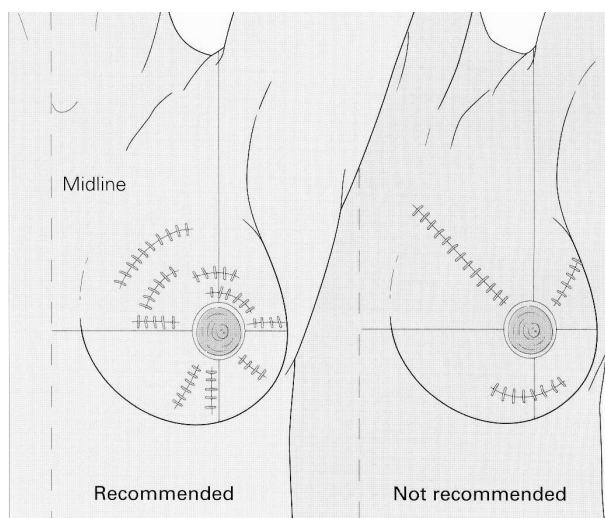


Fig. 4.22

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

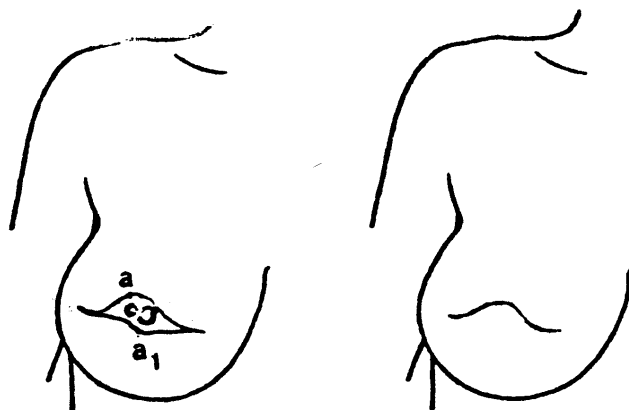


Fig. 4.23

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

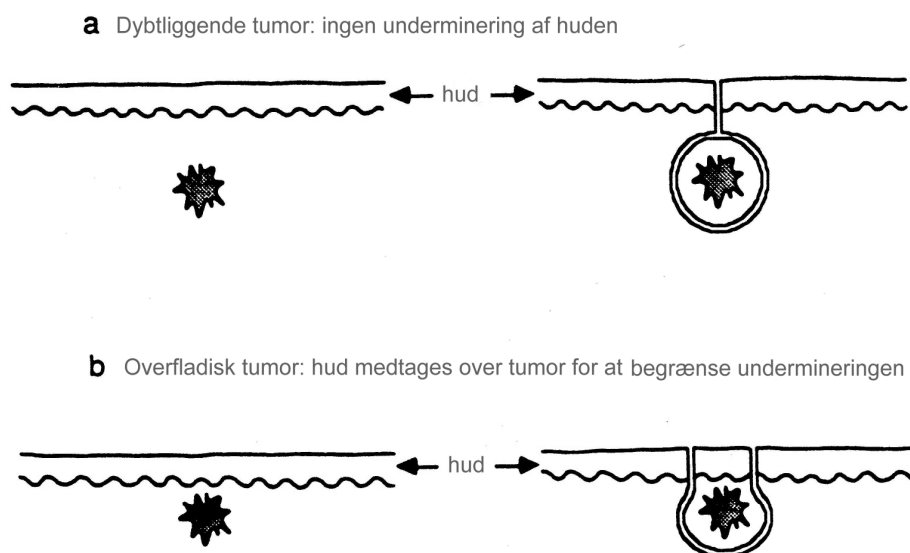


Fig. 4.24

For om nødvendigt at muliggøre en rationel re-excision skal det exciderede væv markeres således, at orienteringen i brystet i tre dimensioner er entydig for patologen,

f.eks. med lang sutur lateralt, kort sutur kranielt og clips/dobbeltsutur i bunden. Foruden suturmarkering kan præparatet opspændes på en plade.

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

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

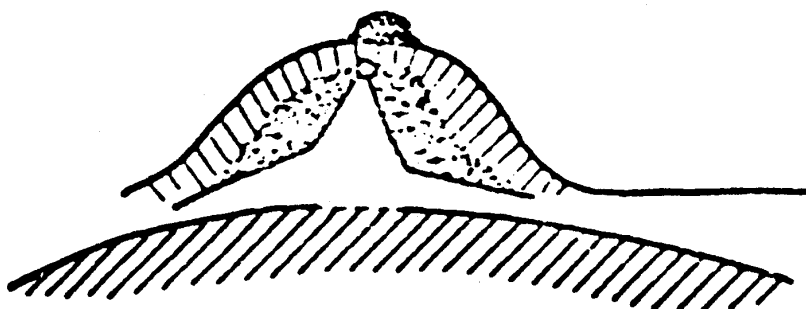


Fig. 4.25

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

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

Palpable tumorer vurderes efter excisionen af patologen m.h.p. makroskopiske radikalitet. Ved ikke palpable tumorer vurderes excisionens radikalitet peroperativt ved præparatrøntgen.

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

Ved trådmarkerede tumorer bør man altså forsøge at vurdere, hvor i brystet trådspidsen - og tumor - findes og excidere i adækvat afstand fra denne. Derfor kan man have god hjælp af at kende den eksakte længde af markeringstråden (og af eventuelt afklippede stykker). Visse nåle har et tykkere parti de sidste cm inden spidsen, således at man ved optimal nåleplacering uden risiko kan kløve

mammavævet et stykke langs med nålen, til man når dette fortykkede parti, hvis eksakte længde bør kendes. Hvis nålen er placeret således, at den følger den korteste vej fra hud til tumor incideres ved nålen, eventuelt medtages indstiksstedet i excisionen. Ofte følger nålen af tekniske årsager en længere vej, og incisionen lægges da direkte over tumor. Man dissekerer sig så i rimelig afstand fra tumor ned på nålen, som afklippes og drages ind i såret, hvorefter tumor excideres, og excisionen verificeres ved præparatrøntgen (eller ultralyd).

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

4.3.6.1 Aksildissektion

Aksildissektionen ved den brystbevarende operation følger samme grundprincipper som ved mastektomi. Dog er operationen ofte noget vanskeligere på grund af det mindre snit. Der anvendes tværgående eller lazy-S-formet incision i hudfureretningen i nedre del af behåningsområdet (se afsnit 4.4 "Kosmetiske forhold ved mammakirurgi"). Også ved dette indgreb er patienten ideelt optegnet i oprejst position, idet man derved bedst undgår, at incisionen overskrider forreste aksillærfold. I rygleje med abduceret arm bør cicatricens forreste afgrænsning ligge et par centimeter bag forreste aksillærfold, da aksilhuden og cicatricen glider fremad-nedad, når patienten antager oprejst stilling, med risiko for, at cicatricen vil krydse muskelkanten og fikseres til denne. Den lazy-S-formede incision giver bedre pladsmæssig adgang til aksillen, og fordelingen af trækket på cicatricen i flere retninger vil modgå evt. fibroserende kontraktur af den tværgående cicatrice. Hudlapperne fridissekeres circumferentielt sv.t. den subkutane fascie - anteriort til kanten af m. pectoratis major, posterior til kanten af m. latissimus dorsi og kranielt til den thoracobrachiale overgang i aksillen. Kaudalt følges den subkutane fascie ned mod thoraxvæggen nedadtil i aksillen, men bør ikke fortsættes helt ned på muskulaturen førend n. thoracicus longus er identificeret. Herefter fuldføres aksildissektionen anteriort eller posterior fra efter samme systematik og principper som beskrevet i afsnit 4.2.4.2. "Aksildissektion". Det er vigtigt at tilse, at aksilfedtet ned langs og ind under proc. axillaris — hvori der ofte ligger en hel del lymfeknuder - medgår (en bloc) i præparatet.

Referencer:

1. Morrow M, Strom E, Basset L, et al: Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 277-300.
2. The Steering Committee on Clinical Practice: Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *Can Med Assoc J* 1998; 158: S 15-21.
3. International Breast Cancer Consensus Conference: Image detected breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 297-302.
4. Stoller AJ, Barre G, Bolton JSD et al: Breast conservation therapy for invasive lobular carcinoma: The impact of lobular carcinoma in situ in the surgical specimen on local recurrence and axillary node status. *Am Surg* 2004; 70: 818-21.
5. Eberlein TJ, Connolly JC, Schnitt SJ et al: Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy: The influence of tumor size. *Arch Surg* 1990; 125: 771-5.
6. Kurtz JM: Factors which predict breast relapse. *Recent Results Cancer Res* 1993; 127: 137-50.
7. Recht A: Selecting patients for breast conserving therapy. *Seminars in Breast Disease* 2001; 4: 198-206.
8. Chabner E, Nixon A, Gelman R et al: Family history and treatment outcome in young women after breast conserving surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2045-51.
9. Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM et al: Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA 1 and BRCA 2 mutations. *Radiother Oncol* 1998; 47: 129-36.
10. Heaton KM: Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 102-8.

11. Gollamudi SV, Gelman RS, Peiro G et al: Breast conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast cancer. *Cancer* 1997; 79: 1362-9.
12. Radford DM, Wells SA Jr.: Surgical techniques in breast conservation. *Adv. Surg* 1993; 26: 1-27.
13. Chu FCH: Radiation therapy of cancer in prosthetically augmented and reconstructed breasts. *Radiology* 1992; 185: 429-33.
14. Vlastos G: Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastasis. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 425-31.
15. Solin LJ, Schultz DJ, Fowble BL: Ten-year results of the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women using breast conserving surgery and definitive breast irradiation. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 45-51.
16. Kurtz JM: How to predict the risk of local relapse in the preserved breast. *Recent Results Cancer Res* 1996; 140: 263-72.
17. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL et al: Should multicentric disease be an absolute contraindication to the use of breast conserving therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 49-59.
18. Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al: The higher local recurrence rate after breast conserving therapy in young patients explained by larger tumor size and incomplete excision at first attempt? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (suppl 1): 125.
19. Vicini F, Recht A, Abner A et al: The association between very young age and recurrence in the breast in patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (suppl 1): 132.
20. Fisher B, Redmond C: Lumpectomy for breast cancer: An update of the NSABP experience. *Monogr J Natl Cancer Inst* 1992; 11: 7-13.
21. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al: Randomised controlled trial of conservative therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708-13.
22. Park C, Mitsumori M, Nixion A et al: Outcome at 8 years following breast conserving surgery and radiotherapy for invasive breast cancer: Influence of margin status and systemic therapy on local recurrences. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1668-75.
23. Hurd TC: Impact of extensive intraductal component on recurrence and survival in patients with stage I or II breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 119-24.
24. Bouvet M: Role of conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 650-4.
25. Peiró G, Bornstein BA, Connolly JL et al: The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients treated with breast conserving surgery and radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 49-54.
26. Molland JG, Donnellan M, Janu NC et al: Infiltrating lobular carcinoma – a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma. *The Breast* 2004; 13: 389-96.
27. Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R et al: Relation of tumor grade to other pathological features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast conserving therapy. *Cancer* 1996; 78: 1426-31.
28. Voogd AC, Peterse JC, Crommelin MA et al: Histological determinants for different types of local recurrence after breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1828-37.

4.4 Kosmetiske forhold ved mammakirurgi

4.4.1 Den kosmetiske opgave

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

Planlægning og udførelse af et diagnostisk eller terapeutisk indgreb må derfor tilsigte, at undgå sådanne problemer. Gennem opmærksomhed på den individuelle patients brystkonfiguration (eksemplificeret i nedenstående skitse (*fig. 4.26*)) og med

udgangspunkt i disse forhold, må indgrebet planlægges ud fra en række grundprincipper og tekniske anbefalinger/retningslinier.

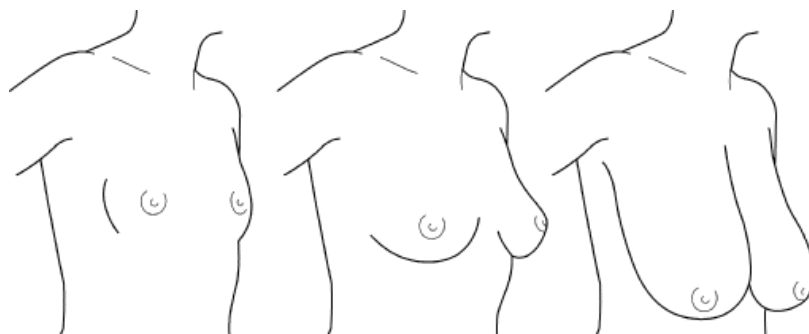


Fig. 4.26

4.4.2 Planlægning af incision

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

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

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

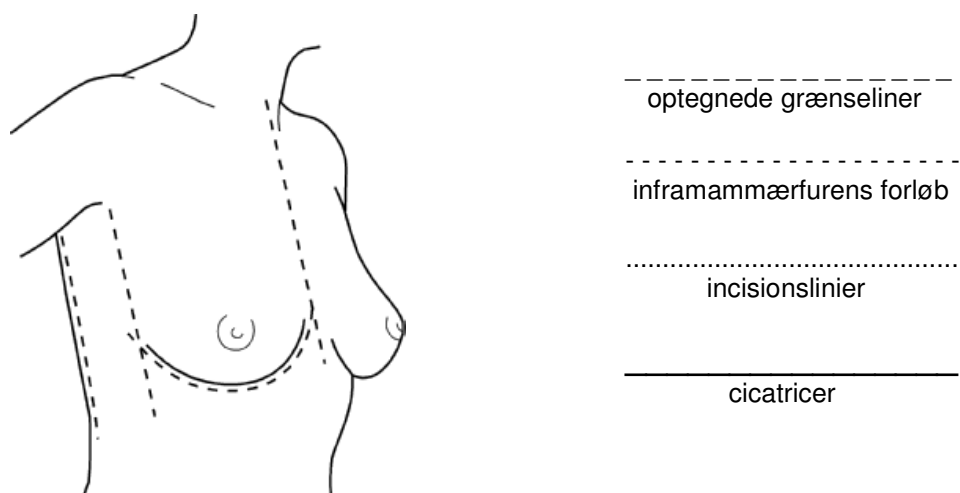


Fig. 4.27

4.4.3 Snitføring ved tumorektomi/lumpektomi

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

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

Incisionen bør så vidt muligt anlægges indenfor et evt. senere mastektomifelt (*fig. 4.28*). De bør følge de Langerske – buedeformede – hudlinier, med de modifikationer, der er anført (*fig. 4.29*), og bør ikke krydse dem frie kant af forreste aksillærfold. Radiære incisioner bør som princip undgås, og kun anvendes i visse lokalisationer og under særlige forhold.

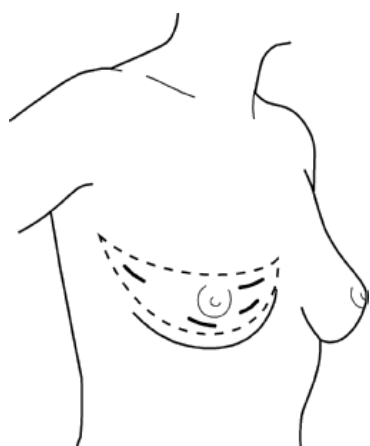


Fig. 4.28

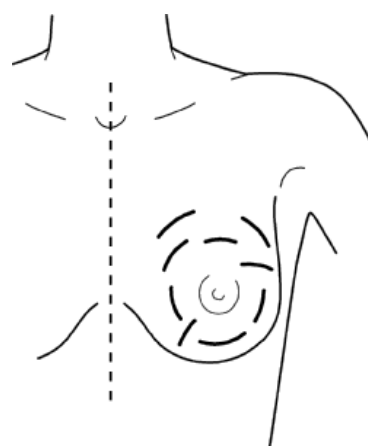


Fig. 4.29

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

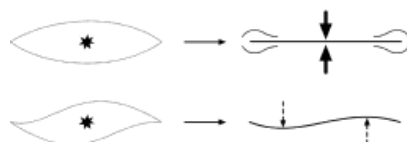


Fig. 4.30

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

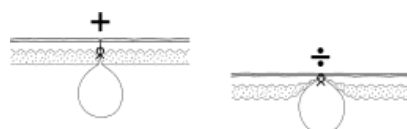


Fig. 4.31

Der må tilstræbes adskillelse mellem lumpektomi- og aksilkaviteten. Ved processer højt i øvre laterale kvadrant, hvor kommunikation mellem de to kaviteter ikke kan undgås, kan man også anvende to adskilte incisioner (fig. 4.32a). Alternativt anlægges sammenhængende S-formet incision, hvor igennem lumpektomi og aksildissektion foretages "en bloc" (fig. 4.32b). Denne adgang er dog mindre hensigtsmæssig, da den stort set altid vil krydse pectoraliskanten.

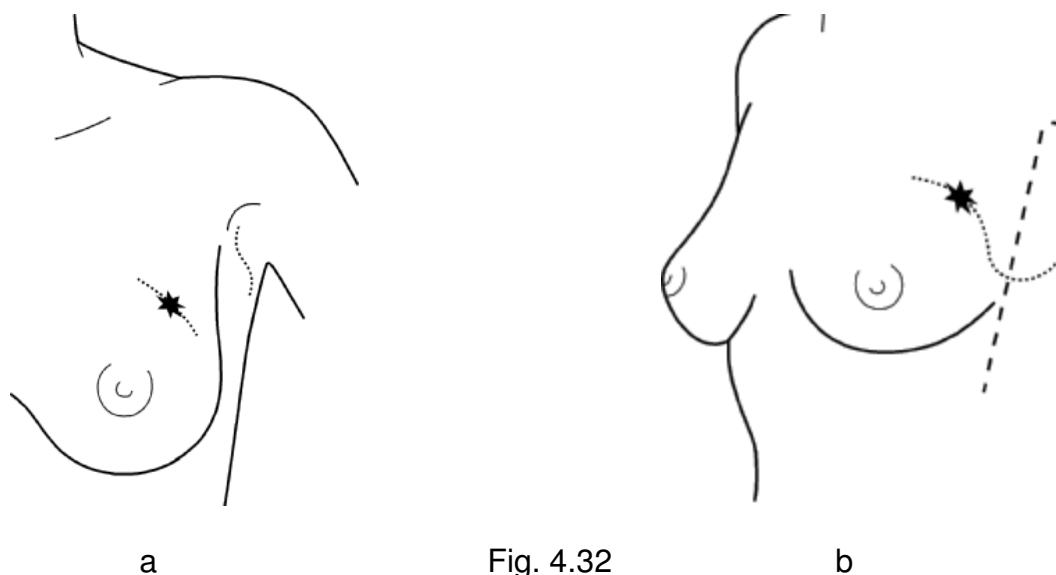


Fig. 4.32

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

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

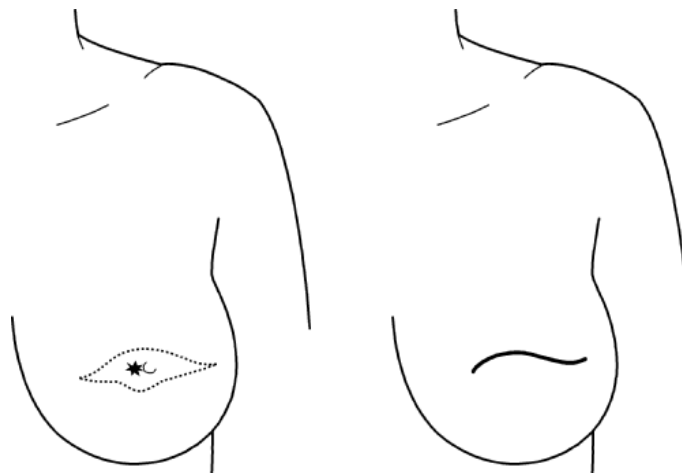


Fig. 4.33

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

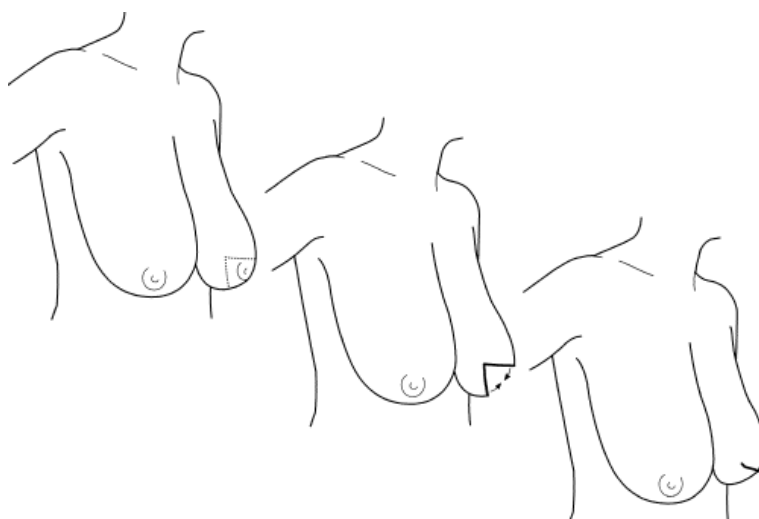


Fig. 4.34

Ved en infraareolær proces, over hvilken der skal medexcideres hud, vil en tværgående cicatrice ofte medføre, at areola-papilkomplekset trækkes nedad, og ved anvendelse af en radiær incision med underliggende tumorektomikavitet vil den tynde

hud-subcutis i de nedre kvadranter ofte afstedkomme skrumpning og indtrækning af cicatricen.

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

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



Fig. 4.35

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



Fig. 4.36

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



Fig. 4.37

4.4.4 Snitføring ved separat aksildissektion

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

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

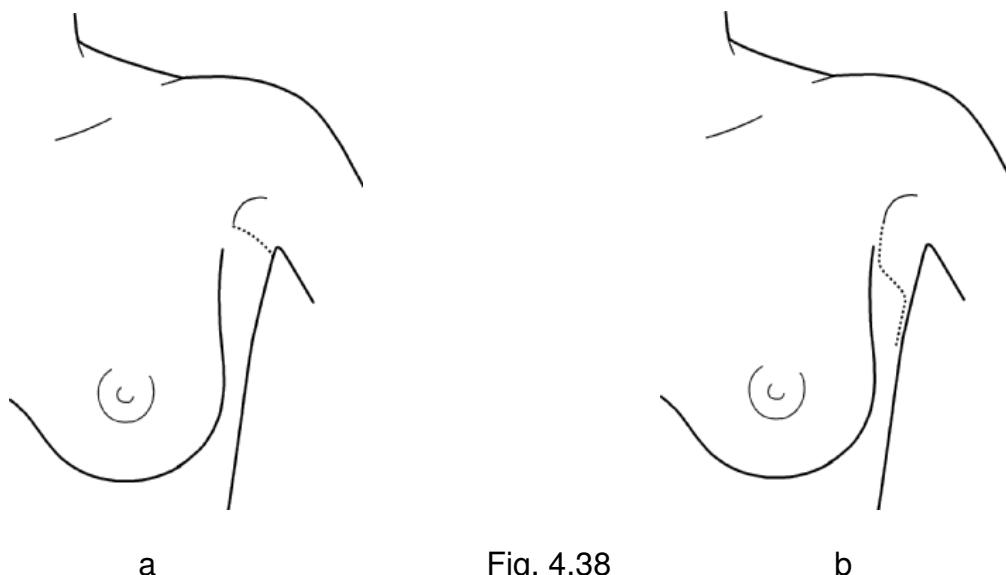


Fig. 4.38

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

4.4.5 Snitføring ved mastektomi med aksildissektion

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

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

Generelt bør den nedre incision anlægges så kaudalt som muligt og helst i inframammæfuren. Derved undgår man at anvende den kvalitativt mindre egnede hud over de nedre kvadranter, hvor hud-subcutis ofte er udtyndet og præget af striadannelse (specielt hos kvinder, der har ammet og ved store, tunge mammae), der kan give anledning til fibrotiske indtrækninger og fixation af huden til thoraxvæggen.

En cicatrice sv.t. inframammæfurens forløb efterlader i nogen grad – i modsætning til en lineær tværgående cicatrice – visuelt indtryk af en brystkontur (fig. 4.39), hvilket erfaringsmæssigt virker mindre skæmmende i patientens øjne. Samtidig er et sådant cicatriceforløb hensigtsmæssigt med sigte på en evt. senere brystrekonstruktion.

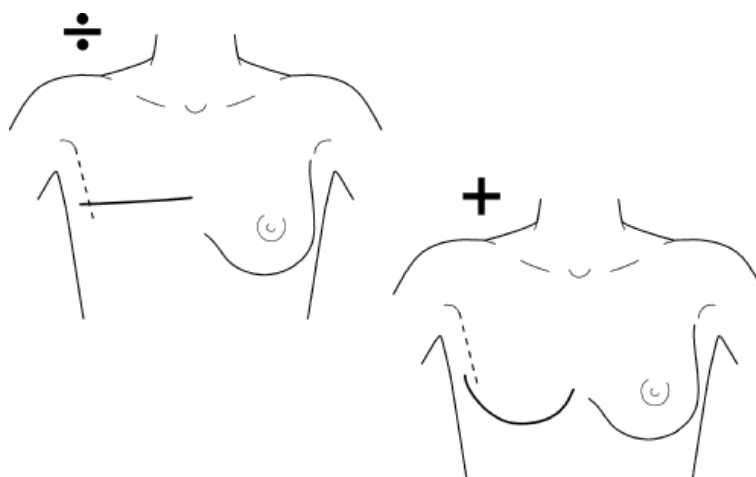


Fig. 4.39

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

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

4.4.5.1 Snitføring omkring mamma

Den tværovalære incision

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

Den tværovalære incision bør begrænses til brug ved meget små mammae uden ptose, og hvor der skal medexcideres hud ovenfor areola-papilkomplekset. Den

cranielle hudlap kan i denne situation ikke nå ned til inframammærfuren, og huden over de nedre kvadranter - der til gengæld ved meget små, ikke ptotiske mammae oftest er af god kvalitet uden striae – må i disse tilfælde bevares for at opnå primær huddække. Cicatriceforløbet må dog ved incisionen stadig tilstræbes bueformet eller S-formet, som beskrevet i det følgende afsnit.

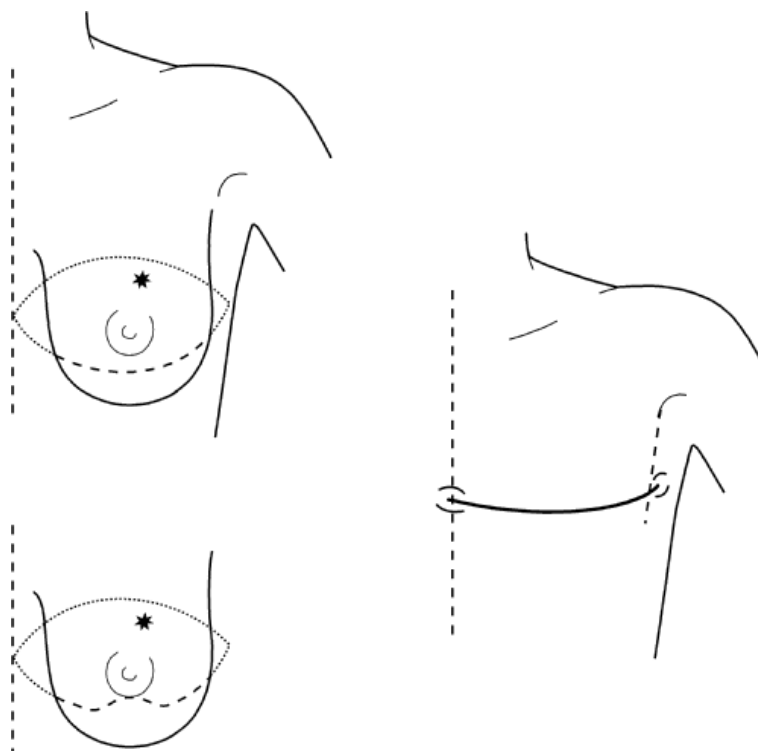


Fig. 4.40

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

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

Den bådformede incision

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

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

Ved denne snitføring opstår der i reglen ikke hudoverskud medialt, og den bueformede cicatrice, der fremkommer efter denne incision, kan umiddelbart

fortsættes op mod aksillen med det forløb, der er mest hensigtsmæssig i denne region, jf. afsnit 4.4.5.2. "Snitføring i aksillen".

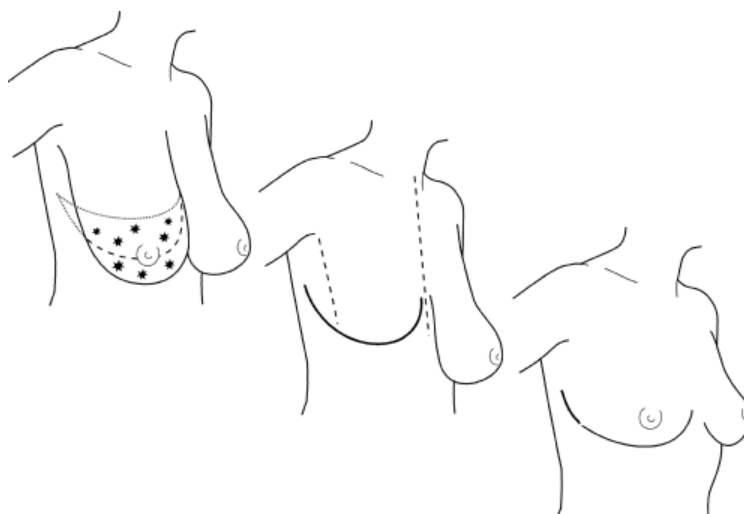


Fig. 4.41

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

Den S-formede incision

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

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

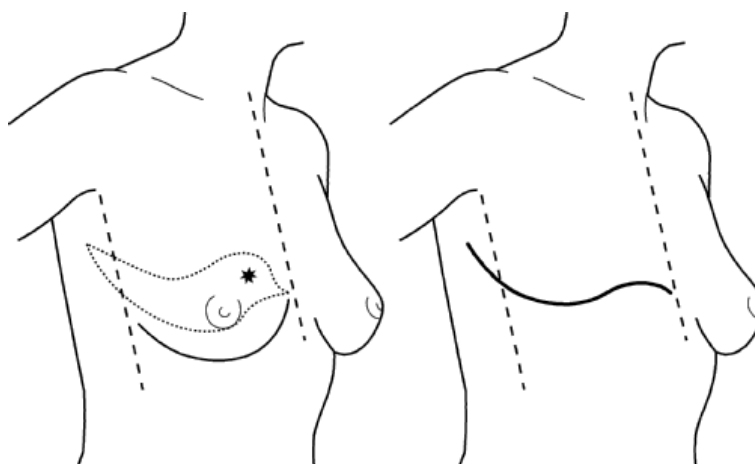


Fig. 4.42

Skal der foretages mastektomi ved en meget langt kranielt beliggende proces, over hvilken huden skal excideres, kan primær huddække være vanskelig at opnå, selv ved anvendelse af den nedre hudlap i hele dennes udstrækning. I denne situation kan huden over den kranielt beliggende proces incidere separat (elipse- eller lancetformet) omkring det område, der skal excideres, og medgå som en "hud-ø" på corpus mammae, der efterfølgende fjernes via vanlig adgang (*fig. 4.43*). Der må være en vis afstand mellem de to cicatricer, hvis hudbroen skal være velvaskulariseret.

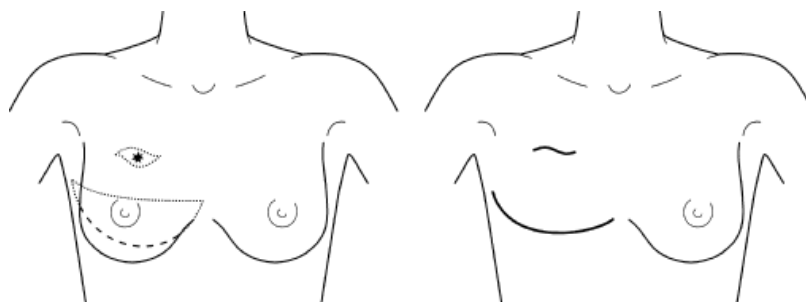


Fig. 4.43

4.4.5.2 Snitføring i aksillen

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

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

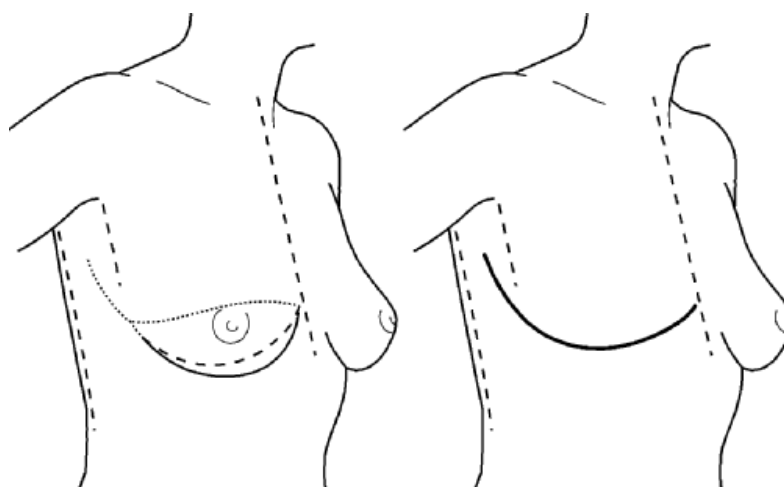


Fig. 4.44

Hvis der skal opnås optimal adgang til aksillen, uden at forlænge incisionen ud over inframammæfurens laterale begrænsning, kan der anlægges separat

incision i aksillen (*fig. 4.45*), som det er beskrevet ved den hudbesparende mastektomi med primær rekonstruktion i afsnit 4.4.6. "Snittføring ved planlagt - primær eller sekundær - brystrekonstruktion".

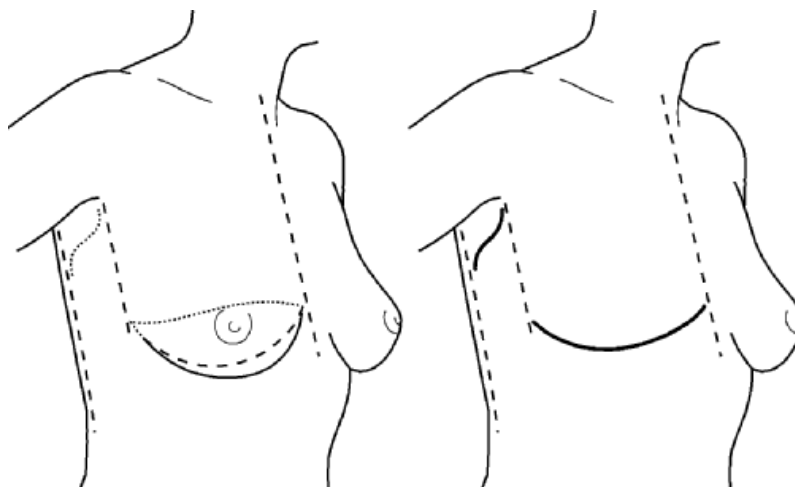


Fig. 4.45

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

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

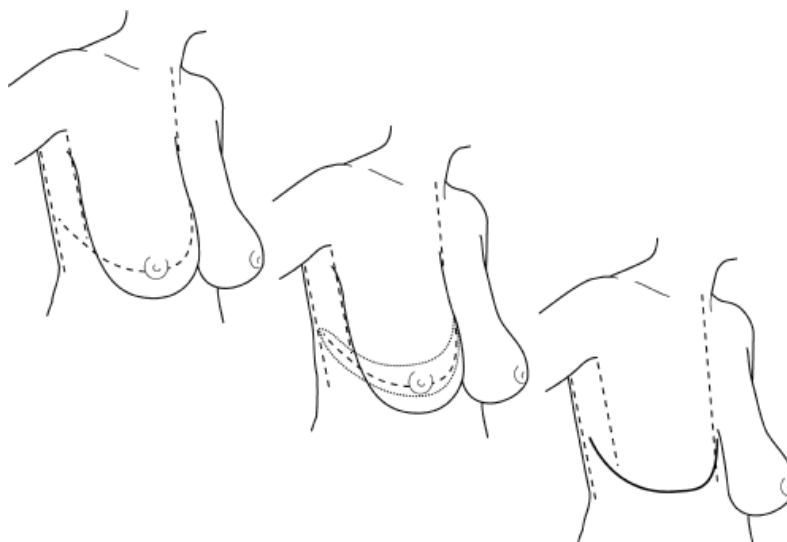


Fig. 4.46

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

3. Hos adipøse patienter og mindre overvægtige med meget løs og slap hud-subcutis fortsætter inframammærfuren oftest sit forløb om bag posteriore aksillærfold. I disse tilfælde vil det som regel ikke være muligt primært at korrigere for et

hudoverskud via en bueformet incision, men der må anvendes hockey-incision, som medexciderer en bred bræmme af hud nedadtil i aksillen (*fig. 4.47*). Hudbræmmen må ikke være så bred, at man forårsager kompromitterende stramning ned over forreste aksillærfold. Dette er disfigurerende og ubehageligt og kan give bevægelsesindskrænkning i skulderen, samt problemer med anvendelse af en ydre protese, der vil glide ud til siden, bl.a. også fordi BH'en pga. den afglattede kontur ikke sidder tæt lateralt.

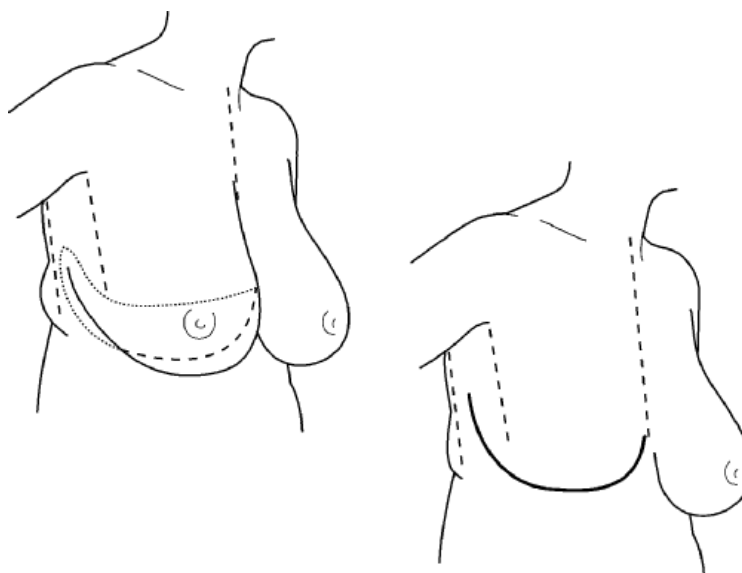


Fig. 4.47

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

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

4.4.6 Snitføring ved planlagte primær eller sekundær brystrekonstruktion.

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

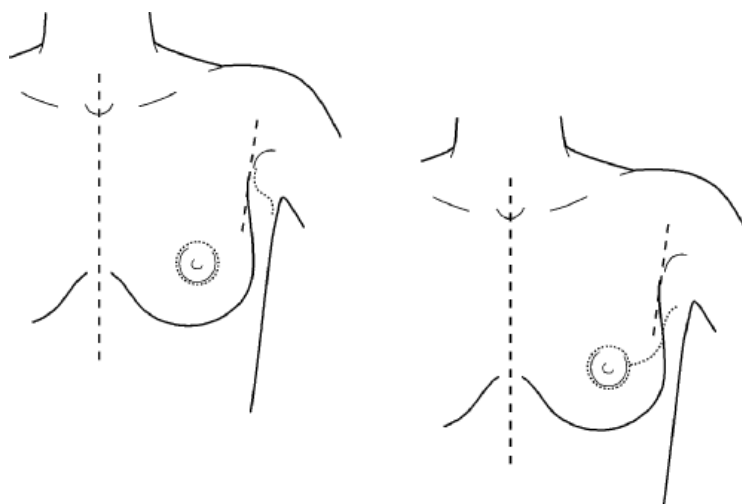


Fig. 4.48

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

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

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

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

4.4.7 Teknik ved korrektive indgreb

4.4.7.1 Korrektur af hudoverskud efter mastektomi

Korrektur af hudoverskud primært i forbindelse med det ablative indgreb og sekundær korrektur følger principielt samme retningslinier. Det bør ved sekundær

korrektion tilstræbes at excidere al fibrotisk væv omkring et hudoverskud og at nå ud i normalt, eftergiveligt væv. Resultatet vil ellers ofte være frustrerende, da hudoverskud netop accentueres af omkringliggende fibrose.

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

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

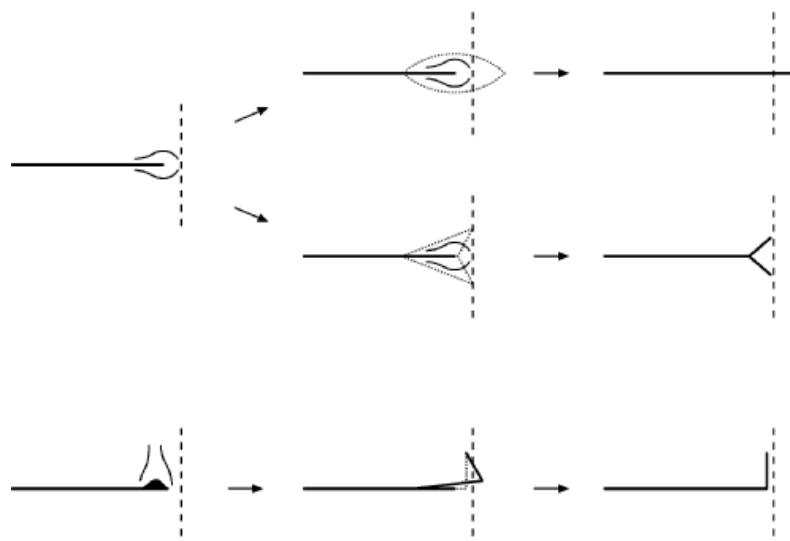


Fig. 4.49

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

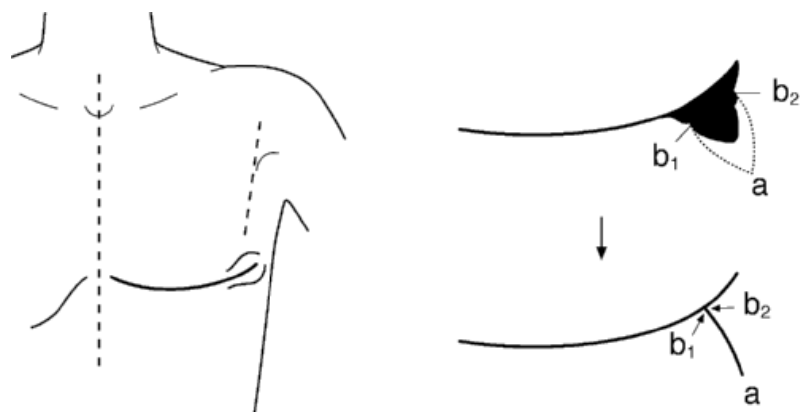


Fig. 4.50

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

4.4.7.2 Korrektio efter hudtransplantation eller sekundær sårheling.

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

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



Fig. 4.51

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

4.5 Sentinel node i DBCG-regi

4.5.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

Der blev med den seneste større revision af DBCG's retningslinier åbnet mulighed for, at sentinel node (SN) metoden kunne tages i anvendelse i Danmark, og i løbet af de forløbne 4 - 5 år er metoden stort set blevet indført i alle landets regioner. Formålet med afsnittet om sentinel node metoden er på baggrund af den foreliggende videnskabelige evidens og egne erfaringer (efteråret 2005) at opstille retningslinier for metodens fortsatte anvendelse i DBCG-regi.

Metode

Litteratursøgningen er baseret på medline (PubMed). Der er kun inddraget artikler med engelsksprogede abstract. Relevante abstracts fra møder og kongresser er også medtaget i et vist omfang. Der er fokuseret på følgende forhold:

- Injektionsteknik og tracertyper
- Lymfoskintigrafi
- SN efter tidligere operation/biopsi
- SN ved multifokal cancer mammae
- Tumorstørrelse og SN
- DCIS og SN
- End points

Rekommandationer

- SN-metoden er standard procedure uden aksilback-up hos patienter med unifokal brystkræft uden påvist lymfeknude-metastasering.
- Den radioaktive tracer injiceres subareolært, og det anses for en fordel at gøre brug af to tracere. (Radioaktive tracer må ikke bruges hos gravide.)
- SN-metoden kan anvendes efter tidligere operation i brystet, hvis de store lymfekar i øvre laterale kvadrant ikke er læderet. Metoden bør ikke udføres, hvis patienten tidligere har gennemgået større plastikkirurgisk indgreb (reduktionsplastik eller rekonstruktion).
- Multifokale/multicentriske tumorer er ikke omfattet af rekommandationerne. Der opfordres til deltagelse i et multicenterstudium med aksilback-up hos sådanne patienter.
- Tumorstørrelsen angiver i sig selv ingen kontraindikation mod metodens anvendelse.
- SN-biopsi bør udføres før primær medicinsk behandling.
- SN-metoden anbefales hos DCIS-patienter med tumordannelse, eller hvor der er udbredte mikroforkalkninger, hvis fjernelse fordrer "stor lumpektomi" eller mastektomi.

Ansvar

Afsnittet om sentinel node biopsi er udarbejdet og revideret af Kirurgisk Udvalg.

Vedrørende de patologiske procedurer henvises til afsnit 3.7 "Sentinel node".

4.5.2 Baggrund

4.5.2.1 Baggrund for sentinel node metoden

"The sentinel node" (SN) eller "skildvagtknuden" er den første lymfeknude indskudt i den lymfebane, der drænerer et område af kroppen, hvor der er en tumor. Konceptet omkring SN-biopsi er udviklet i forbindelse med operation for cancer penis (1) og

malignt melanom (2). Teoretisk er SN det første sted, hvor der kan påvises lymfeknude-metastaser. Er der metastase i SN, kan der også være metastaser i andre lymfeknuder i regionen, men en negativ SN udelukker lymfeknude-metastaser i det pågældende gebet. Det betyder, at man kan nøjes med at fjerne SN, hvis den er uden metastase. Dette har stor betydning, idet man derved kan reducere morbiditeten efter aksiloperationen betragteligt hos de aksilnegative patienter.

I DBCG er det tidligere besluttet, at der altid udføres fuld aksilrømning (niveau I og II) ved metastasering til SN. Det gælder også ved fund af isolerede tumorceller (enkeltceller/clusters), som ikke opfattes som egentlig metastatisk sygdom, men en patient kan ikke klassificeres som tumornegativ (se afsnit 3.7 Aksilpræparat) med et sådan fund, før der foreligger en komplet aksilrømning.

4.5.2.2 Morbiditet efter brystkræftoperation

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

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

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

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

4.5.2.3 Vigtige begreber ved SN

I diskussionen af metoden benyttes en række begreber, som kort skal defineres (tabel 4.1):

- Detektionsrate (SN_d) angiver, hvor ofte en eller flere SN kan påvises med de anvendte metoder.
- Sensitivitet angiver, hvor ofte SN er positiv, når der er lymfeknude-metastaser (LN).
- Falsk negative rate angiver, hvor ofte SN er negativ, mens der er metastase(r) i andre lymfeknuder i regionen.

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

Tabel 4.1.

Detektionsrate	$\frac{(SN_{pos} + SN_{neg}) \times 100}{LN_{pos} + LN_{neg}}$	83,6%*
Sensitivitet	$\frac{SN_{pos} \times 100}{LN_{pos}}$	94,9%* 71-100%#
Falsk negative rate	$\frac{(LN_{pos} - SN_{pos}) \times 100}{LN_{pos}}$	5,1%* 8,4%#
Accuracy eller Concordance	$\frac{\left(\frac{SN_{pos}}{LN_{pos}} \times 100 + \frac{SN_{neg}}{LN_{neg}} \times 100 \right)}{SN_d}$	98,0%*

* Tal fra metaanalyse i 1999 ⁽⁷²⁾

Tal fra ASCO guidelines 2005 ⁽³⁵⁾

4.5.3 Definition af SN

Når farvestof anvendes som tracer, er der i litteraturen bred enighed om, at lymfeknuder, som er enten blåfarvede eller har et eller flere tydeligt blåfarvede afferente lymfekar, er at betragte som SN. Når traceren er en isotop, er definitionerne i litteraturen meget divergerende, og der kan ikke på basis heraf opstilles faste retningslinier. Det tilrådes, at den enkelte afdeling opstiller sine egne faste definitioner. En brugbar metode er at bestemme en baggrundsaktivitet over f.eks. lever eller arm og definere SN som lymfeknuder, der har en aktivitet på mindst det dobbelte til 10-dobbelte af baggrunden. Lymfeknuder med en aktivitet på mindre end 10% af den mest aktive lymfeknude regnes ikke for SN. 99,6% af metastaserne findes i de 4 først fjernede SN, og der er derfor ikke grund til at fjerne flere (11).

Ved operationens afslutning må aktiviteten i aksillen generelt ikke overstige det dobbelte af baggrunden eller 10% af aktiviteten i den mest radioaktive SN. I tilfælde med multiple aktive og/eller blåfarvede lymfeknuder, må man overveje fuld aksildissektion. Der er enighed om, at palpable, suspekter lymfeknuder fundet under aksilindgrebet må betragtes som SN, og at de altid skal fjernes.

4.5.4 Injektionsteknik og tracertyper

I litteraturen er beskrevet en række forskellige metoder til at lokalisere SN. Der anvendes almindeligvis en radioaktiv tracer og/eller et farvestof (Patent Blue V natrium 2,50g/100ml). Brug af to tracere giver generelt bedre detektionsrater. I tidlige studier injiceredes traceren hovedsagelig peritumoralt (PT), men injektion intratumoralt (IT) (12) og i de senere år subdermalt (SD), dermalt (D) (13, 14), subareolært (SA) (15, 16, 17) eller periareolært (PA) (18, 19) har fundet stigende anvendelse. En lang række studier, hvor forskellige injektionssteder sammenlignes, har vist, at SD, SA og PA injektion er forbundet med højere SN detektionsrater end ved PT injektion (13, 17, 18). Mere superficiel injektion indebærer yderligere den fordel, at SN hurtigere optager traceren, således at injektion og operation kan foretages som sammedags-procedure (20). Andre fordele er, at SN er mere varme/blå og derfor nemmere at lokalisere i mindre øvede hænder, samt at man undgår shine-through effekt fra isotopinjektion nær aksillen. Mange af disse studier er små og er uden eller med delvis aksil back-up, hvorfor falsk negativraten ikke kendes. Et stort multicenterstudie fra USA (21) med

efterfølgende aksil back-up konfirmerer den højere detektionsrate og viser samtidigt, at falsk negativraten er uafhængig af injektionsteknik og -sted. Ved brug af de superficielle injektionssteder (SD, D, SA, PA) får man kun i ringe grad påvist SN udenfor aksillen. Hvis man derfor ønsker at efterspore SN i anden lokalisation som f.eks. parasternalt, må man injicere isotopen eller en del af denne enten PT eller IT. En lang række arbejder har sammenlignet drænage ved forskellige eller samme injektionssteder af hhv. isotop og farvestof (22, 23, 24). Der er fundet konkordansrater på mellem 78 - 100%, og i de fleste af studierne er konkordansraterne over 90%.

Sappey foretog allerede i 1870-erne anatomiske studier, som viste, at lymflowet i mamma foregår centripetalt via interlobulære og interduktale lymfekar til et tæt plexus under papil/areola (25). Han konkluderede, at lymfe fra alle kvadranter samles i dette plexus, inden flowet går videre til aksillen. Et nyere dynamisk lymfoskintigrafisk studie (26), som omhandler injektion af technetium-99m-mærket (^{99m}Tc) svovlkolloid subareolært i 87 mammae, viste, at hos 91% foregik lymflowet til en eller flere aksillære lymfeknuder via et større lymfekar udgående fra areola mellem kl. 10 og 12 på højre side og mellem kl. 12 og 2 på venstre side. Der var ingen drænage til mamma interna gebetet. Et hollandsk lymfoskintigrafisk studie (27), hvori indgik 700 prospektive SN-procedurer med IT tracerinjektion, viste, afhængigt af tumors placering i mamma, drænage til aksillen i 79% til 100%. Lavest hyppighed af drænage til aksillen forekom ved nonpalpable tumorer i nedre mediale kvadrant, og højest hyppighed observeredes ved tumorer centralt i mamma og de laterale kvadranter.

Drænage til mamma interna gebetet forekom hos 22% af alle patienter i det hollandske studium (27). Hos de fleste af disse patienter var der samtidig opladning i aksillære lymfeknuder. Udelukkende drænage til mamma interna gebetet observeredes hos 5,8% med tumorer lokaliseret i nedre mediale kvadrant. Dette tal var lavere for de øvrige tre kvadranter (1,1 - 2,6%) og blev ikke observeret for centrale tumorer. Ved nonpalpable tumorer var hyppigheden lidt større end ved palpable tumorer, formentlig som følge af en beliggenhed dybere i mamma. Den kliniske betydning af detektion af metastatiske parasternale lymfeknuder er ikke fastslået (28). I de foreliggende studier ser det ud til kun at være en lille del af patienterne, der "up-stages" nemlig 1 - 2% (29).

De anvendte radioaktive tracere omfatter kolloider mærket med technetium (^{99m}Tc). I Europa benyttes overvejende Nanocol, som er et albuminderivat med en partikelstørrelse på 4 - 100nm. I USA er dette præparat ikke godkendt. I stedet anvendes svovlkolloid. Den radioaktivt mærkede kolloidopløsningen skal fremstilles umiddelbart før brugen i de nuklearmedicinske afdelinger, idet bindingen mellem markør og kolloid er relativt svag, og stofferne derfor dissocieres i løbet af relativt kort tid. Normalt injiceres 15MBq to timer før operationen, hvis der ikke udføres skintigrafi. Ved lymfoskintigrafi dagen før operationen er dosis som regel 40 - 100MBq.

Patent Blue anvendes generelt i Danmark som farvestof, medens det beslægtede Isosulfan Blue primært anvendes i USA. Der injiceres som regel 1ml ved operationens start. Stofferne kan lejlighedsvis give anledning til allergiske og anafylaktoide reaktioner (30, 31, 32). Risikoen for alvorlige reaktioner ser ud til at være mindre end 1%. Brugen af blå farvestoffer er udbredt i industrien, og patienter skal udspørges om allergi overfor farvestoffer præoperativt. Allerede ved tegn på urticaria eller ødemer bør der institueres behandling med antihistamin og steroid.

Konklusivt anser DBCG SN-metoden for at være robust overfor forskellige injektionsteknikker. Det anses for en fordel at gøre brug af to tracere, og DBCG anbefaler, at den radioaktive tracer injiceres subareolært (evidens niveau 3). Noget af traceren kan dog også injiceres tumornært (peritumeralt eller subdermalt/dermalt).

Subareolar injektion kan foretages, som beskrevet af Kern (26), ved et indstik i areolakanten mellem kl. 10 og 11 på højre side og kl. 1 og 2 på venstre side. Herfra føres nålen centralt i et superficielt plan, til nålespidsen er placeret næsten lige under papillen, hvor traceren injiceres.

4.5.5 Lymfoskintigrafi

Lymfoskintigrafi med gammakamera anvendes ved en del brystkirurgiske centre verden over, men SN-metoden udføres dog lige så hyppigt uden forudgående skintigrafi. I de fleste tilfælde udføres skintigrafien dagen før operationen med en indgivet dosis af 40 - 100 MBq, som giver mulighed for, at man den følgende dag peroperativt kan benytte gammaproben, idet der vil være tilstrækkeligt radioaktivt materiale tilbage i de pågældende lymfeknuder og i injektionsområdet. Den væsentligste fordel ved skintigrafi er muligheden for at påvise ekstra-aksillær drænage til supraklavikulære, parasternale og kontralaterale aksillære lymfeknuder. Ved skintigrafi findes der aksillære SN hos op mod 94 - 95% (27, 33) og SN udenfor aksillen hos op mod 46% (33), heraf vil 22 - 40% være lokaliseret i mamma interna gebetet (27, 33). Med hensyn til detektion af aksillære SN, synes anvendelse af gamma detektor dog at være mere følsom end lymfoskintigrafi, der derfor kun giver begrænset ekstra udbytte i den region (33, 34). Som det tidligere er omtalt, er det ikke afklaret om detektion af ekstra-aksillære SN har selvstændig klinisk betydning, hvilket også i de nye retningslinier fra American Society Of Clinical Oncology (ASCO) (35) leder til, at man afstår fra at komme med nogen egentlig anbefaling på dette område.

I lyset af ovenstående finder DBCG ikke grundlag for at komme med anbefaling vedrørende brugen af skintigrafi. SN-biopsi af aksillære lymfeknuder kan foretages lige så effektivt uden brug af gammakamera (evidens niveau 4).

4.5.6 SN efter tidligere operation/biopsi

Nogle tidlige studier har indikeret, at accuracy var lavere efter en forudgående stor excisionsbiopsi (36). En række senere arbejder har vist, at dette ikke er tilfældet (37, 38, 39). Et af disse var et stort prospektivt multicenterstudie (40) med 2206 SN procedurer med aksil back-up, hvor den præoperative diagnostik hos 763 patienter var foretaget med excisionsbiopsi og hos 1443 med nålebiopsi. Der fandtes ingen signifikant forskel i hverken detektionsraten eller i falsk negativraten. I ASCO-retningslinierne tillades SN efter tidligere biopsi (35). Hvorvidt SN-metoden kan anvendes efter tidligere plastikkirurgi er ikke tilstrækkeligt belyst (35). Der foreligger dog et par mindre opgørelser, der peger på, at metoden er anvendelig efter tidligere brystaugmentation (41,42).

Man må således konkludere, at der ikke er kontraindikation mod SN procedure efter tidligere excisionsbiopsi (evidens niveau 3). DBCG anbefaler dog, at man undlader metoden, hvis der i forbindelse med en nylig biopsitagning er incideret på en måde, så der er risiko for læsion af de tidligere beskrevne store lymfekar i øvre laterale kvadrant. Ved sådant beliggende tumorer må i stedet tilstræbes, at SN-biopsi udføres i forbindelse med biopsitagningen. Metoden bør ikke anvendes efter tidligere brystreduktionsplastik eller rekonstruktion.

4.5.7 Multifokalitet

Den foreliggende litteratur ved SN-biopsi ved multifokal/multicentrisk cancer mammae er sparsom. Dette kan muligvis skyldes en mangel på ensartet definition af begreberne multifokal og multicentrisk cancer (43, 44, 45). Den oftest benyttede definition er Silversteins (46), hvor multicentriske tumorer har foci i forskellige kvadranter, mens foci af multifokale tumorer er placeret i samme kvadrant.

Nedenstående *tabel 4.2* giver en oversigt over hidtidige publicerede undersøgelser vedr. sentinel node og multifokal/multicentrisk cancer mammae:

Tabel 4.2

Forfatter	År	N	MC / MF	% SN identificeret	% Falsk negative	Injektions- teknik
Mertz (47)	1999	16	MC+MF	98	0	Subareolært ^a
Schrenk (48)	2001	19	MC	100	0	Subareolært ^b
Jin (49)	2002	5	MC	100	0	Subareolært / peritumoralt ^c
Fernandez	2002	53	MC+MF	98	0	
Ozmen (50)	2002	21	MF	86	11	Peritumoralt ^d
Kumar (51)	2003	59	MC+MF	93	0	Intra- eller subdermalt ^e
Tousimis (52)	2003	70	MC+MF	96	8	Intradermalt ^f
Layeeque (20)	2003	40	MC+MF	40	0	Subareolært
Kumar (53)	2004	10	MC+MF	100	0	Intradermalt / peritumoralt ^g
Goyal (54)	2004	75	MF	95	9	Peritumoralt ^h
Bergkvist (73)	2005	56	MF	94	21	?

a) Artikel på fransk. Brugte kun radioaktiv tracer.

b) Prospektiv undersøgelse.

c) Case-reports. Tracer injiceres subareolært, farvestof peritumoralt.

d) Tre patienter med erkendt multifokal/multicentrisk tumor. 13 patienter havde under 1cm mellem to foci.

e) Retrospektiv opgørelse med erkendte og ikke erkendte multicentriske og multifokale cancer mammae. Anvendt blå farvestof + tracer.

f) Tre falsk negative patienter. Alle fik intradermal injektion af radioaktivt colloid og peritumoral injektion af isosulfanblåt. Alle falsk negative patienter havde dominant tumorstørrelse over 5cm.

g) Anvendt både intradermal og peritumoral injektion.

h) Data fra ALMANAC studiet. Indgik kun patienter med præoperativt påviste unifokale tumorer, men hvor der ved den histopatologisk undersøgelse viste sig at være mere end en tumor i brystet. Isotop + farve.

Det meget brogede billede, som ovenstående undersøgelser efterlader, og undersøgernes beskedne størrelse giver ikke mulighed for at drage nogen endelige konklusioner om SN-metodens anvendelighed ved multifokal/multicentrisk cancer mammae. Dette blev også konklusionen ved koncensuskonferencen i Philadelphia i 2001, hvor man frarådede SN ved multicentrisk tumor, mens metoden accepteredes ved multifokal cancer under visse betingelser (55). I de nye ASCO-retningslinier har man dog

valgt at acceptere metoden også ved multicentrisk tumor, men anfører dog, at der kun er begrænset evidens for denne anbefaling. DBCG har derfor besluttet, at med henblik på nærmere at afklare disse forhold, initieres et multicenterstudium med samme formål som de tidligere valideringsstudier, dvs. at fastlægge detektionsrate, falsk negativ rate m.m. DBCG har dog valgt, at det med baggrund i bl.a. ASCO-retningslinierne er acceptabelt at benytte SN ved såvel multifokal som multicentrisk cancer mammae. Det enkelte brystcenter skal derfor selv træffe beslutning om man vil benytte SN-metoden eller konventionel aksilrømning ved multifokal og multicentrisk cancer. Vælger man at opretholde sidstnævnte strategi, opfordres man til at tilslutte sig valideringsstudiet.

4.5.8 Tumorstørrelse

Succesraten ved SN hos patienter med store tumorer er ikke særlig godt dokumenteret. Der foreligger kun ganske få arbejder, der specifikt omhandler dette emne (56, 57, 58). I det seneste arbejde fra Helsingfors (56) fandt Lidenius et al., at metoden kan anvendes ved større tumorer (> 3cm). De har dog ikke fra starten planlagt et studium, der skulle evaluere dette forhold. Tværtimod angiver de, at de har en mammografisk vurderet tumorstørrelse over 3cm som kontraindikation for SN-metoden. I deres materiale på 984 patienter viser der sig at være 70 patienter, hvor tumorstørrelsen ved den patologiske undersøgelse er over 3cm. Blandt disse 71% med metastaser i sentinel node, og forfatterne konkluderer derfor, at det ikke er rationelt at anvende SN-metoden ved denne gruppe af patienter. Chung et al. fra Giulianos gruppe i Santa Monica, Californien, har lagt et materiale på 41 patienter med tumorstørrelser over 5cm frem (58). Alle fik foretaget SN og kompletterende aksilrømning. Det lykkedes i alle tilfælde at identificere mindst en SN, og der var kun et falsk negativt tilfælde (3%). De konkluderede på baggrund heraf, at metoden er anvendelig og sikker også ved store tumorer. Tilsvarende gode resultater er rapporteret fra et andet amerikansk materiale på 103 patienter med T₂-T₃ tumorer. I dette materiale var der en detektionsrate på 99% og falsk negativ raten var 2% (59% af patienterne havde metastaser, og hos patienter med tumorer over 5cm var der metastaser hos 80%).

På baggrund af ovenstående konkluderes, at tumorstørrelsen ikke nødvendigvis bør begrænse anvendelsen af SN-metoden ved cancer mammae. DBCG vil derfor ikke længere opretholde en øvre grænse for tumorstørrelsen ved SN, ligesom der fortsat ikke er nogen nedre grænse (evidens niveau 4).

4.5.9 Primær medicinsk behandling

Selvom der foreligger meddelelser om, at SN-biopsi kan anvendes hos patienter, der har fået primær medicinsk behandling (59), så har DBCG indtil videre den holdning, at SN-biopsi hos patienter, hvor der gives primær medicinsk behandling, bør udføres før den medicinske behandling indledes. Dette er i overensstemmelse med ASCO-retningslinierne (35).

4.5.10 DCIS

Der er ingen konsensus om anvendelsen af SN ved DCIS, men det generelle indtryk er, at metoden anvendes i stigende grad hos denne patienttype. Der er kun få publikationer om emnet (60, 61, 62). Milano-gruppen har publiceret resultatet af SN-biopsi på et uselekeret DCIS-materiale omfattende 223 patienter (61). De fandt metastaser hos 7 patienter (3%), og konkluderede på baggrund af undersøgelsen, at SN-biopsi ikke kan rekommanderes til alle, men bør overvejes hos patienter, hvor risikoen for invasion er forøget, som f.eks. ved tilstedeværelse af større solide tumorer og ved diffus eller multicentrisk forekomst af mikroforkalkninger. I den italienske undersøgelse var

der ingen med metastase udenfor SN, og 5 af de 7 patienter havde kun mikrometastase. Forfatterne finder derfor heller ikke anledning til at supplere SN med fuld aksilrømning ved tilstedeværelse af mikrometastaser. Samme forekomst af lymfeknudepåvirkning er beskrevet i en undersøgelse på 107 patienter foretaget i Paris, hvor 4% havde metastaser (63), mens andre undersøgelser har beskrevet en betydeligt højere forekomst af metastaser med angivelser op til 13% (60). På SABCC 2004 var der to abstracts (63, 64), der begge pegede på, at SN ikke kan anbefales til alle patienter med DCIS, men bør reserveres til patienter med øget risiko for mikroinvasion.

Ved koncensusmødet i 2001 (55) konkluderede man, at SN skulle reserveres til DCIS-patienter, som har præsenteret sig med en palpabel tumor, eller hvor der er udbredte mikroforkalkninger, hvis fjernelse fordrer "stor lumpektomi" eller mastektomi. DBCG tilslutter sig denne fremgangsmåde (evidens niveau 4). Da der er mulighed for efterfølgende SN-biopsi på patienter, hvor der f.eks. ved markeringsbiopsi er fundet DCIS, er der ikke grund til at udføre SN ved alle patienter med mikroforkalkninger.

4.5.11 End points

4.5.11.1 Regionalt lymfeknuderecidiv

SN biopsi konceptet er blevet intensivt testet i en lang række undersøgelser, og det er dokumenteret, at falsk negativ-raten ligger på omkring 5%, når den vurderes ud fra de studier, hvor der er foretaget aksil back-up. Imidlertid må den kliniske falsk negativ-rate, defineret som antallet af aksillære recidiver hos SN-negative patienter, indgå i vurdering af metodens effektivitet og sikkerhed. Hidtil har der dog kun været få undersøgelser af dette forhold, og det er først i 2004, at de første undersøgelser med observationstider i nærheden af tre år er kommet frem. I forhold til aksilrecidiv er de første tre år efter operationen den periode, hvor man vil forvente hovedparten af recidiver optræder (65). Torrenga et al. publicerede et materiale fra Amsterdam på 104 SN-negative patienter med en median observation på 57 måneder (66). De fandt kun et enkelt aksilrecidiv svarende til knapt en procent. Det er ikke oplyst hvor mange patienter i den pågældende serie, der havde lymfeknude-metastaser ved den primære operation, og det er derfor ikke muligt at beregne falsk negativ raten, som man gør det på valideringstudierne (falsk negativ/[sandt positive + falsk negativ]). I et meget stort follow-up studium fra Sloan-Kettering, New York, hvor 4.008 patienter blev fulgt i median 31 måneder, optrådte kun aksilrecidiv hos 10 patienter (0,25%) (67). Der var kun tre tilfælde (0,12%) i gruppen af patienter, der var SN-negative (N = 2.340). Tilsvarende lave frekvenser blev fundet hos patienter, hvor der ved den primære operation fandtes lymfeknude-metastaser, og hvor der blev fulgt op med aksilrømning (0,35%, N = 1.132). Af interesse var det også, at man hos en lille gruppe på 210 patienter, hvor en positiv SN af forskellige årsager ikke blev fulgt op med aksilrømning, kun fandt aksilrecidiv hos 1,4% (dette var dog signifikant flere end i de to andre grupper). Det seneste studium, der adresserer spørgsmålet om aksilrecidiv, kommer fra Veronesis gruppe i Milano (68). I deres undersøgelse indgår 953 SN-negative patienter, som er fulgt i median 38 måneder. I den periode fik kun tre patienter (0,3%) et lymfeknuderecidiv i aksillen. Dette tal var betydeligt lavere, end det man ville have forventet ud fra tidligere resultater fra Milano-gruppen, hvor falsk negativ raten blev angivet til 6% (69). Forfatterne peger selv på, at forskellen kan skyldes den effektive adjuverende behandling, men de gør også opmærksom på, at aksilrecidiverne hos denne gruppe af patienter, der generelt tilhører en favorabel prognostisk gruppe, og hvor antallet af metastatiske celler må anses for at have været beskedent fra starten, kan være længere undervejs end den relativt korte follow-up periode.

Risikoen for lymfeknuderecidiv i aksillen efter operation for brystkræft med aksilrømning opgives til 0 - 2,1% i studier med observationstider på 40 - 180 måneder (67). Ud fra de foreliggende follow-up studier på SN-patienter må det derfor være tilladt at konkludere, at der foreløbigt ikke er tegn på, at risikoen for regionalt aksilrecidiv er forøget ved denne metode, hvilket styrker beslutningen i DBCG om, at metoden kan anvendes uden aksil-backup (evidens niveau 2b).

4.5.11.2 Armmorbiditet

DBCG gennemfører et multicenterstudium med et kontrolleret design, der skal klarlægge, hvorvidt SN-biopsi i forhold til konventionel aksilrømning fører til mindre armmorbiditet. Resultaterne fra dette studium, der har en follow-up periode på 18 måneder, ventes at foreligge i løbet af 2006. I England gennemføres et stort randomiseret studium (ALMANAC), hvis formål bl.a. er at beskrive effekten på armmorbiditet ved SN-metoden. Ved San Antonio Breast Cancer Conference 2004 blev forelagt de første interimanalyser fra denne undersøgelse. Blandt 1.031 randomiserede patienter kunne der påvises signifikant mindre lymfødeme og mindre sensitivitetsskud i SN-gruppen sammenlignet med den konventionelt aksilrømmede gruppe efter 18 måneder (70). En umiddelbar forskel i skulderbevægelighed aftog gradvist efter operationen og var væk efter 18 måneder. Baseret på spørgeskemaundersøgelse fandtes også øget armmorbiditet, nedsat armfunktion og nedsat velbefindende i den konventionelt aksilrømmede gruppe i forhold til SN-gruppen (71).

På baggrund af ovenstående meget begrænsede resultater er det endnu for tidligt at konkludere omkring SN-metodens effekt på de primære effektmål vedrørende armmorbiditet.

Referencer

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
2. Morton DL et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
3. Burak WE Jr., Goodman PS, Young DC et al. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997; 64: 27-31.
4. Bowsher WG, Taylor BA, Hughes LE. Morbidity, mortality and local recurrence following regional node dissection for melanoma. *Br J Surg* 1986; 73: 906-8.
5. Holmes EC et al. A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg* 1977; 186: 481-90.
6. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE et al. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983; 51: 2152-6.
7. Husted H, Lauridsen MC, Tjørnsleff K et al. [Late symptoms among patients surgically treated for breast cancer. A questionnaire in the county of Southern Jutland]. *Ugeskr Læg* 1995; 157: 6868-72.
8. Aitken RJ, Gaze MN, Rodger A et al. Arm morbidity within a trial of mastectomy and either nodal sample with selective radiotherapy or axillary clearance. *Br J Surg* 1989; 76: 568-71.
9. Hoe AL, Iven D, Royle GT et al. Incidence of arm swelling following axillary clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 261-2.
10. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D et al. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 580-4.
11. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 438-42.
12. Nieweg OE, Estourgie SH, van Rijk MC et al. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2004; 87: 153-6.
13. McMasters KM et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg* 2001; 233: 676-87.
14. Lin KM et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 561-6.
15. Bauer TW et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 169-76.

16. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye [see comments]. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 539-45.
17. Tuttle TM et al. Subareolar injection of 99mTc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 77-81.
18. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T et al. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery* 2002; 131: 277-86.
19. Pelosi E et al. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med* 2004; 45: 220-5.
20. Layeeque R, Henry-Tillman R, Korourian S et al. Subareolar sentinel node biopsy for multiple breast cancers. *Am J Surg* 2003; 186: 730-5.
21. Chagpar A et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139: 614-8.
22. Gray RJ, Pockaj BA. A concordance study of subareolar and subdermal injections for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Am J Surg* 2004; 188: 423-5.
23. Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L et al. Subareolar subcutaneous injection of blue dye versus peritumoral injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg* 2003; 27: 1291-4.
24. Zavagno G et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 479-84.
25. Sappey MPC. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques consideres chez l'homme et les vertebres. Paris: DeLahaye Publishing, 1874.
26. Kern KA. Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of Technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 601-8.
27. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA et al. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004; 239: 232-7.
28. Dupont EL et al. Clinical relevance of internal mammary node mapping as a guide to radiation therapy. *Am J Surg* 2001; 182: 321-4.
29. Fabry HF et al. Clinical relevance of parasternal uptake in sentinel node procedure for breast cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87: 13-8.
30. Galatius H, Holtveg HM, Folsgard SL. [Anaphylactic reaction to patent blue in sentinel node biopsy]. *Ugeskr Læg* 2003; 165: 3242-3.
31. Albo D et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 393-8.
32. Leong SP, Donegan E, Heffernon W et al. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 361-6.
33. Uren RF, Howman-Giles R, Chung D et al. Nuclear medicine aspects of melanoma and breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004; 31: 338-48.
34. Alazraki NP et al. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma detecting probe. *Radiol Clin North Am* 2001; 39: 947-56, viii.
35. Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005.
36. Feldman SM et al. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 248-54.
37. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999; 65: 493-8.
38. Haigh PI, Hansen NM, Qi K et al. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 21-7.
39. Tafra L et al. Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Using Both Technetium Sulfur Colloid and Isosulfan Blue Dye. *Ann Surg* 2001; 233: 51-9.
40. Wong SL et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 272-7.
41. Gray RJ, Forstner-Barthell AW, Pockaj BA et al. Breast-conserving therapy and sentinel lymph node biopsy are feasible in cancer patients with previous implant breast augmentation. *Am J Surg* 2004; 188: 122-5.
42. Jakub JW et al. Breast cancer in patients with prior augmentation: presentation, stage, and lymphatic mapping. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1737-42.
43. Andea AA et al. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1383-90.
44. Dawson PJ. Bilateral and Multifocal Breast Cancer. *Cancer Control* 1996; 3: 258-66.
45. Vlastos G et al. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 581-7.

46. Silverstein MJ et al. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992; 28: 630-4.
47. Mertz L et al. Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel nodes identification in multifocal invasive breast cancer. *Bull Cancer* 1999; 86: 939-45.
48. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001; 357: 122.
49. Jin KH, Heerdt AS, Cody HS et al. Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J* 2002; 8: 356-61.
50. Ozmen V et al. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multifocal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 237-44.
51. Kumar R et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 7-10.
52. Tousimis E et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 529-35.
53. Kumar R, Potenta S, Alavi A. Sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 674-6.
54. Goyal A, Mansel RE. Multifocality and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 3-4.
55. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum Pathol* 2002; 33: 579-89.
56. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS et al. Sentinel node biopsy is not sensible in breast cancer patients with large primary tumours. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 364-8.
57. Bedrosian I et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000; 88: 2540-5.
58. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 688-92.
59. Xing Y et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2005 [Epub ahead of print].
60. Pendas S et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 15-20.
61. Intra M et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 2003; 138: 309-13.
62. Cserni G. Sentinel lymph node biopsy as a tool for the staging of ductal carcinoma in situ in patients with breast carcinoma. *Surg Today* 2002; 32: 99-103.
63. Sakr R, Barranger E, Antoine M et al. Ductal carcinoma in situ - Value of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: S88 (suppl 1) (abstract).
64. Kahlert S, Himsi IK, Lenhard M et al. Axillary staging in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: S41 (abstract).
65. Newman LA et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 252-6.
66. Torrenga H et al. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88: 4-7.
67. Naik AM et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240: 462-8.
68. Veronesi U et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005; 41: 231-7.
69. Veronesi U et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73.
70. Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG et al. Objective assessment of lymphoedema, shoulder function and sensory deficit after sentinel node biopsy for invasive breast cancer. Unpublished Work 2004.
71. Fallowfield LJ, Johnson L, Jenkins VA et al. Impact of sentinel node biopsy on quality of life in the ALMANAC trial. Unpublished Work 2004.
72. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84: 138-42.
73. Bergkvist L, Frisell J. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1221-4.

4.6 Lokoregionalt fremskreden brystkræft

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

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

4.6.1 Teknisk operabel

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

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

4.6.2 Teknisk inoperabel

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

4.6.2.1 Inflammatorisk brystkræft

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

Klinisk billede

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

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

Billeddiagnostiske tegn

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

hudfortykkelse, dilaterede vener og lymfatiske kar og parenkymforstyrrelse som de eneste fund.

Biopsiprocedurer

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

Histologi

De fleste er lavt differentierede duktogene karcinom og er normalt østrogen- og progesteron-receptor negative.

4.6.3 Behandling

4.6.3.1 Teknisk operabel

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

4.6.3.2 Teknisk inoperabel

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

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

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

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

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

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

4.6.4 Prognose

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

Referencer:

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

5 Postoperativ strålebehandling

5.1 Baggrund for DBCG's anbefalinger for adjuverende strålebehandling.

5.1.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

Retningslinierne er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen og resultaterne af tidligere DBCG studier. Retningslinierne for den praktiske udførelse af strålebehandling beror på erfaringer fra retningslinier i protokollerne: DBCG 77, 82 og 89.

Rekommandationer

Der anbefales adjuverende strålebehandling, når følgende lokoregionale risikofaktorer er til stede:

- Stor tumor (T > 50 mm)
- Tumorpositive lymfeknuder (> 2 mm)
- Uradikal operation (f.eks. karcinom i profunde resektionsrand)
- Lumpektomi

Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN, antal fjernede lymfeknuder i aksillen) og sidelokalisation (venstresidige parasternale lymfeknuder inkluderes ikke). Boost efter lumpektomi afhænger af resektionsmargen og patientens alder.

Comorbiditet

Derudover bør der foretages en samlet afvejning af den forventede behandlingseffekt målt som forbedring af den lokale kontrol og overlevelsen over for den ulempe patienten påføres i form af forbigående og persisterende bivirkninger. Herunder om patienten kunne være bedre stillet med en mastektomi end en lumpektomi. Ved tilstedeværelse af comorbiditet som for eksempel iskæmisk hjertesygdom, svær lungesygdom, hemiparese, svær bindevævslidelse eller andre tilstande opfordres til at konferere med onkolog inden operation.

5.1.2 Introduktion

Lokoregional strålebehandling efter operation for brystkræft har været brugt næsten siden opdagelsen af røntgenstråler for godt 100 år siden. Effekten af postoperativ strålebehandling er undersøgt i adskillige randomiserede studier gennem de sidste 50 år. Disse studier kan deles i to kategorier, nemlig kategori I, hvor radikal kirurgi sammenlignes med mindre ekstensiv kirurgi + strålebehandling og kategori II, hvor radikal kirurgi sammenlignes med samme type kirurgi + strålebehandling (1, 2).

Kategori I studierne har således til formål at teste, om strålebehandling kan kompensere for mindre ekstensiv kirurgi med hensyn til lokal kontrol og overlevelse, medens kategori II studierne har til formål at teste, om mere omfattende lokoregionær behandling kan forbedre prognosen med hensyn til lokal kontrol og overlevelse. Grundprincippet i begge disse typer studier er Halsted-konceptet, som bygger på, at brystkræft grundlæggende er en lokoregionær sygdom, og prognosen kan derfor kun bedres ved at bedre den lokoregionære behandling. Dette er i modsætning til den systemiske teori

fremSAT af Fisher i 1980, hvor grundelementet er, at brystkræft er en systemisk sygdom, hvorfor bedre lokoregionær tumorkontrol næppe vil bedre prognosen, medens dette derimod vil kunne opnås med systemisk behandling.

Randomiserede undersøgelser, der belyser værdien af adjuverende systemisk behandling, samt nyere radioterapistudier (påbegyndt efter 1970), hvor patienter i højrisikogrupper udover strålebehandling også har fået adjuverende systemisk behandling, har imidlertid bekræftet begge teorier (1, 2).

Den generelle konklusion fra de disse studier er, at maksimal sygdomskontrol, lokoregionalt såvel som fjernt, har signifikant betydning for det ultimative resultat. Derfor er det veletableret, at behandlingen af tidlig brystkræft er multidisciplinær og består af en lokoregionær terapi (kirurgi +/- strålebehandling) og +/- adjuverende systemisk terapi.

5.1.3 Strålebehandling efter lumpektomi

Brystbevarende behandling er i dag en veletableret standardbehandling. Evidensen for denne behandling er hovedsagelig baseret på resultater fra 6 randomiserede undersøgelser, hvor mastektomi sammenlignes med brystbevarende operation + strålebehandling, kategori I (3). I disse studier, som blev gennemført i løbet af 70'erne og 80'erne, fandt man ikke signifikant forskel i overlevelsen i de to behandlingsgrupper. Som følge heraf anbefalede National Institute of Health på en konsensuskonference i 1990, at brystbevarende behandling skulle være den foretrukne behandling for hovedparten af kvinder med et tidligt stadium af brystkræft, og at grundelementerne i brystbevarende behandling udgøres af et begrænset kirurgisk indgreb efterfulgt af strålebehandling i tilstrækkelig dosis til at kontrollere efterladt mikroskopisk sygdom i operationsområdet (4). I alle 6 randomiserede studier bestod det kirurgiske indgreb i makro-radikal fjernelse af tumor i brystet (lumpektomi til kvadrantektomi) og aksildissektion (partiel eller radikal). Alle patienterne fik postoperativ strålebehandling mod residuale bryst i en dosis på 45 - 50 Gy på 22 - 25 fraktioner og som regel også supplerende boost til tumorlejet i en dosis på 10 - 25 Gy på 5 - 12 fraktioner. Afhængig af lymfeknudestatus i aksillen blev der også givet strålebehandling til relevante regionære lymfeknuder, afpasset efter udstrækningen af det kirurgiske indgreb. Dette resultat er senere bekræftet i to metaanalyser udført af Early Breast Cancer Trials Collaborative Group (EBCTCG)(2, 5).

5.1.4 Dosis og fraktionering

Standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter brystbevarende operation har været 45 - 50 Gy givet i daglige fraktioner á 2 Gy. Dette dosisniveau er tilstrækkeligt til at kontrollere 80 - 90 % af subklinisk sygdom med minimal normalvævsskade (1).

I DBCG 82 protokollen blev anvendt standarddosis på 50 Gy/25 fraktioner. I 89 protokollen blev totaldosis reduceret til 48 Gy, idet strålebehandlingen blev givet simultant med kemoterapi (cyclofosfamid). I dag anbefaler DBCG en dosis på 50 Gy på 25 fraktioner til residuale brystvæv, fordi der ikke længere gives konkurrent kemoterapi.

På grund af begrænset strålekapacitet til et stadigt stigende antal kvinder med brystkræft, hvor strålebehandling er indiceret, ville det være attraktivt, hvis strålebehandlingen kunne gives på færre antal fraktioner. I Canada og England har man traditionelt brugt sådanne hypofraktioneringsskemaer gennem mange år.

I den britiske START undersøgelse inkluderedes 4.451 tumorektomerede kvinder med tidlig brystkræft (T1-3, N0-1, M0) i to protokoller START A og START B. Median opfølgningstid er 5,1 år (START A) og 6,0 år (START B). I START A (N = 2.236) blev der randomiseret mellem konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fraktioner), og hypofraktionering 39 Gy/13 fraktioner (3 Gy/fr.) eller 41,6 Gy/13 fraktioner (3,2 Gy/fr.) alle over 5 uger. I START B (N = 2.215) skete randomiseringen mellem 50 Gy/25 fraktioner og 40 Gy/15 fraktioner (2,67 Gy/fr.).

Primært endemål i begge protokoller var lokal tumor kontrol, sen normal vævsskade i brystet og livskvalitet, mens de sekundære endemål var OS og DFS. I begge studier fandtes ingen forskel på lokalrecidivfrekvensen i de forskellige behandlingsarme, og der er ikke fundet flere senfølger (fibrose, telangektasier og bryst-ødem) med den hypofraktionerede behandling. Senfølgerne blev ikke evalueret ens i de to studier, og der blev i evalueringen brugt fotografier, der kun forelå på ca. 60 % af alle patienterne. Validiteten af senfølgerne må derfor vurderes nøjere, når mere modne data publiceres. Desuden inkluderer studiet kun patienter med begrænset bryststørrelse, ingen postoperative komplikationer, ingen regional bestråling og ingen adjuverende kemoterapi. Det er endnu for tidligt at vurdere kardio- og lungetoksicitet (5, 7).

Den seneste opdatering af det canadiske studie blev præsenteret ved ASTRO 2008 (abst.#60), med en 12 års median opfølgning. Der er fortsat ikke forskel i hyppighed af lokalrecidiver (frekvens: 6 - 7 % efter 10 års opfølgning) uanset, om der blev givet standard fraktioneret (50 Gy/25 fraktioner, 35 dage) eller hypofraktioneret accelereret behandling (42,5 Gy/16 fraktioner, 22 dage). Ligeledes fandtes et godt/rigtig godt kosmetisk resultat hos 70 % af patienterne uafhængigt af behandlingsarm.

Tidligere erfaringer fra DBCG vedrørende anvendelse af hypofraktionering (> 3 Gy pr. fraktion) ved strålebehandling efter mastektomi har vist betydeligt forøgede senkomplikationer (fibrose i bløddele og lunger, telangiektasier i huden, øget risiko for lymfødem, nedsat skulderbevægelighed og costafrakture). Derudover giver det anledning til bekymring, at der i et andet canadisk studium er påvist øget hjertedødelighed hos patienter med venstresidige tumorer behandlet med fraktions-doser >2,5 Gy, medens dette ikke var tilfældet ved anvendelse af mindre fraktions-doser (8).

Baseret på de ens lokalrecidiv rater og kosmesis for konventionel og hypofraktioneret strålebehandling i såvel det canadiske studium og i START undersøgelserne, planlægges der i DBCG regi en undersøgelse af 40 Gy/15 fraktioner til kvinder med lymfeknude-negativ sygdom og en bryststørrelse, hvor der kan sikres en homogen stråledosis.

Da man nu via CT-baseret strålebehandling kan sikre dels en homogen dosisfordeling og samtidig skåne normalvæv, formodes det, at senfølger til en moderat hypofraktioneret behandling vil være acceptable under forudsætning af, at behandlingen kun tilbydes til kvinder, som udelukkende skal have bestråling af residuale mamma (type F). Målet er, at det på længere sigt måske kan blive et standardtilbud.

5.1.4.1 Boost til tumorlejet

Ud over strålebehandling til alt residuelt brystvæv efter lumpektomi har det i de fleste europæiske lande såvel som USA også været rutine at give supplerende boost til tumorlejet enten med ekstern strålebehandling (elektroner eller fotoner) eller med interstitiel brachyterapi. Rationalet for at supplere med boost er baseret på teorien, at en øget stråledosis til det område, som må antages at have den største tumorbyrde,

vil reducere risikoen for lokalt recidiv. Samtidig forventes det, at en sådan dosisforøgelse til et begrænset område ikke i betydelig grad vil øge risikoen for lokale komplikationer. Ikke desto mindre er det samlede resultat afhængig af balancen mellem omfanget af det kirurgiske indgreb, total dosis og volumen af det område, der boostes til høj dosis. Spørgsmålet er, om det er nødvendigt at give boost behandling til alle patienter. Der foreligger aktuelt to store randomiserede studier. Det første blev udført i Lyon og inkluderede mere end 1.000 patienter. Præliminære resultater har vist en 25 % reduktion i lokal recidivfrekvensen hos patienter behandlet med boost sammenlignet med ingen boost (henholdsvis 3,6 % vs. 4,5 % efter 5 år) (9).

Det andet meget større studium er gennemført af EORTC-gruppen (10, 11). Dette studium inkluderer 5.318 patienter behandlet med brystbevarende operation, postoperativ strålebehandling (50 Gy/25 fraktioner) til residuale mamma og randomisering til intet eller supplerende boost til tumorlejet (15 - 16 Gy/8 fraktioner). Med en median opfølgningstid på 10,8 år fandtes en signifikant relativ reduktion i risikoen for lokalt recidiv på 41 % til fordel for kvinder, der fik boost. Den kumulative incidens af lokalrecidiv efter 10 år var ca. 6 % vs. 10 % til fordel for boost. Effekten af boost var mest udtalt for kvinder \leq 40 år, hvor man efter 10 år fandt risikoreduktion på 10 %. For de øvrige aldersklasser fandtes en reduktion på ca. 4 % for 41 - 50 årige, 3 % for 51 - 60 årige, og 3,5% for kvinder $>$ 60 år. I alle tilfældene var der tale om statistisk signifikante fund. Som bivirkning til den højere stråledosis, sås en kumulativ incidens af svær fibrose på godt 4 % efter 10 år blandt kvinder behandlet med boost vs. $<$ 2 % uden boost, og for moderat fibrose 28 % med boost vs. 13 % uden boost. Der fandtes ikke forskel mellem grupperne, hvad angår hyppighed af fjernmetastaser, brystkræft-relateret død og død af alle årsager.

Med hensyn til at anbefale boost til kvinder \geq 50 år, ønsker DBCG i første omgang at gennemgå danske data over lokalrecidiver blandt denne gruppe af kvinder behandlet med mere nutidig kemoterapi end i EORTC-studiet. Upublicerede DBCG-data tyder på, at der er færre lokalrecidiver hos danske kvinder $>$ 50 år end i EORTC studiet. Der afventes desuden nye opdaterede data fra EORTC gruppen.

Indtil videre har man derfor på mange centre inklusiv DBCG valgt at undlade at give boost til patienter over 50 år, forudsat at der er sufficient resektionsmargen (1).

Da det må forudses, at et stigende antal patienter vil blive opereret efter onkoplastiske principper, kan dette give anledning til problemer med at genfinde det oprindelige tumorleje og dermed besværliggøre definitionen af boostområdet. Dette er problematisk hos især kvinder \leq 40 år, da de har en særlig stor risiko for lokalrecidiv, hvor det derfor er vigtigt at kunne give et boost til det oprindelige tumorleje. Planlægning af operation og strålebehandling bør derfor foregå i tæt samarbejde mellem kirurg og onkolog.

5.1.4.2 Boost dosis og fraktionering

Som anført har man i de fleste studier anvendt et dosisniveau på 10 - 25 Gy på 5 - 12 fraktioner som boost til tumorlejet.

I DBCG 82 og 89 protokollerne har der typisk været anvendt 10 Gy/5 fraktion efter radikal operation og 16 Gy/8 fraktion efter snæver resektionsrand, og de hidtidige DBCG retningslinier har anbefalet 10 Gy/5 fraktioner til kvinder $<$ 50 år. På baggrund af den nye opdatering af EORTC-studiet justeres DBCG's rekkommendationer for boost imidlertid, således at kvinder \leq 40 år anbefales et boost på 16 Gy/8 fraktioner, 5

fraktioner pr. uge, mens kvinder mellem 41 - 49 år fortsat anbefales 10 Gy/5 fraktioner. Dette er baseret på en vurdering af hyppigheden af lokalrecidiver registeret i DBCG, hvor der ses en særlig høj hyppighed blandt helt unge < 40 år. Der gives i dag 3. generations kemoterapi (hvor der i EORTC-studiet blev anvendt 1. generations kemoterapi), som bidrager til at mindske risikoen for lokalrecidiv, hvorfor den absolutte risikoreduktion blandt nutidens kvinder antages at være mindre.

5.1.4.3 Udvalgelse af patienter til strålebehandling

I lande, hvor der er indført screening, ses et forøget antal kvinder, som får diagnosticeret brystkræft i tidligt stadie, hvorfor flere kvinder er egnede til bryst-bevarende behandling. I nogle lande anvendes brystbevarende behandling hos op til 60 – 70 % af alle tilfælde. I Danmark er der fra 2008 indført landsdækkende screening, og ca. 2/3 af alle brystkræftpatienter opereres nu med brystbevarende teknik. Både på grund af begrænset strålekapacitet og tidligere diagnose er det relevant at vurdere, om strålebehandling altid er indiceret.

Der foreligger resultater fra i alt 10 randomiserede studier inkluderende 7.311 kvinder, hvor man har sammenlignet brystbevarende operation inkl. aksildissektion med og uden postoperativ strålebehandling (2, 5). Overordnet viser denne analyse, at strålebehandling reducerede 10-års lokalrecidivraten fra 32 % til 10 %, men vigtigere er, at der også ses en signifikant 5 % overlevelsesgevinst efter 15 år. Det har ikke været muligt at definere subgrupper, som ikke har gavn af strålebehandling, men for patienter > 60 år med særligt gode prognostiske parametre er effekten marginal (42). På grund af den tidligere diagnose er det relevant at vurdere, om strålebehandling altid er indiceret til denne gruppe af patienter med særlig favorabel prognose (13, 14, 42). For eksempel er indikationen for strålebehandling hos kvinder over 60 år, som samtidig får adjuverende Tamoxifen, undersøgt i flere studier. Resultaterne indikerer, at strålebehandling sammen med Tamoxifen klart forbedrer den lokale kontrol sammenlignet med Tamoxifen alene (15, 16, 17, 18). Med hensyn til overlevelse viser flere studier ikke nogen signifikant forskel, hvilket kan skyldes den relative kort follow-up på disse studier, mens et studie finder en brystkræft specifik overlevelsesgevinst ved tillæg af RT (18).

Det kunne ligeledes være attraktivt, hvis strålebehandlingen enten kunne gives på færre antal fraktioner (hypofraktionering, som omtalt i afsnit 5.1.3.1) eller som kortvarig partiel bryst bestråling (PBI) til en selekteret patientgruppe (lavrisiko, høj alder eller co-morbiditet). I 2009 initieres således en randomiseret undersøgelse af patienter til helbrystbestråling enten i form af hypofraktionering eller konventionel bestråling.

Der forligger aktuelt ikke valide data på langtidseffekten af PBI, men der er en del igangværende studier (19, 20). Et randomiseret multicenter forsøg med intraoperativ strålebehandling foregår bl.a. i Region Hovedstaden, og der planlægges aktuelt et studie med ekstern partiel bestråling i DBCG regi (start 2009).

På baggrund af ovenstående har man i DBCG konkluderet, at strålebehandling efter lumpektomi stadig er indiceret til alle patientgrupper, forudsat at patientens alder og almentilstand tillader det.

5.1.5 Strålebehandling efter mastektomi

Indikationen for strålebehandling efter mastektomi er undersøgt i en lang række randomiserede studier, hvor man har sammenlignet kirurgisk behandling alene med samme kirurgiske indgreb + strålebehandling, kategori II (1, 2, 5). Omfanget af det

kirurgiske indgreb har varieret, men overview analysen fra 2000 (EBCTCG) viser, at postmastektomi strålebehandling reducerer risikoen for lokoregionært recidiv fra 30 % til 10 % efter 20 års follow up, men at der ikke kan påvises en forbedret overlevelse hos de strålebehandlede. En detaljeret analyse viser, at strålebehandlingen faktisk medfører en signifikant reduktion i brystkræftdødsfald, men at denne gevinst ophæves af en overdødelighed hovedsagelig af kardiovaskulær sygdom hos de strålebehandlede patienter. Dette skyldes især resultaterne i de ældste studier, hvor behandlingsteknik, dosis og fraktionering langt fra har været på højde med moderne stråleterapi. De negative resultater medførte, at postmastektomi strålebehandling udgik som standardbehandling i 80'erne og 90'erne, hvor man i stedet for samlede al optimismen omkring de positive resultater af den adjuverende systemiske behandling. Strålebehandlingen fik imidlertid fornyet interesse, da resultaterne af DBCG 82 B og et tilsvarende canadisk studie forelå i slutningen af 90'erne (21, 22). I begge studier havde man undersøgt effekten af strålebehandling efter mastektomi hos præmenopausale højrisiko-patienter, som også fik adjuverende kemoterapi. I begge studier kunne man således efter 10 år demonstrere både en betydelig reduktion i den lokoregionære recidivrate hos de strålebehandlede patienter sammenlignet med ikke-strålebehandlede (fra 35 % til 8 %) og en signifikant forbedret overlevelse med en absolut overlevelsesgevinst på 10 %. Denne overlevelsesgevinst var af samme størrelsesorden som den overlevelsesgevinst, man havde opnået ved at indføre adjuverende systemisk behandling. Disse resultater er efterfølgende bekræftet i DBCG 82 C, hvor postmastektomi strålebehandling foruden Tamoxifen til postmenopausale medfører en tilsvarende overlevelsesgevinst som hos præmenopausale (23). Der er ikke påvist overdødelighed af kardiovaskulær sygdom ved langtids-observation (15 år og mere) i DBCG 82 B og C. Den anvendte strålebehandlingsteknik, dosis og fraktionering, var da også planlagt med henblik på at minimere stråleskaderne i hjertet og andre normale væv (24, 25).

Det seneste overview fra EBCTCG, der bygger på 25 studier, viser, at for lymfeknude positive patienter (N = 8.505) er der en 20 % reduktion i lokalrecidivfrekvens efter 10 år og en nu signifikant brystkræftoverlevelsesgevinst på 5,4 % efter 15 år, men også en signifikant samlet overlevelsesgevinst på 4,4 % efter 15 år. I modsætning hertil findes der hos de lymfeknude negative patienter (N = 1.428) stadig ingen overlevelsesgevinst, faktisk ses her en let overdødelighed hos de strålebehandlede patienter formentlig pga. kardio-vaskulær sygdom (5).

5.1.5.1 Dosis og fraktionering

Standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter mastektomi er den samme som efter brystbevarende operation dvs. 50 Gy på 25 fraktioner.

5.1.5.2 Udvælgelse af patienter til postmastektomi strålebehandling

Selvom der foreligger evidens for gunstig effekt af postmastektomi strålebehandling til højrisiko patienter, er der alligevel usikkerhed, f.eks. med hensyn til om der kan identificeres subgrupper af lymfeknude positive patienter, som ikke har gavn af strålebehandlingen. Det har særligt været diskuteret, om patienter med små tumorer og 1 - 3 positive lymfeknuder har gavn af strålebehandling, forudsat at det kirurgiske indgreb er sufficient, og at der gives sufficient adjuverende systemisk behandling (26, 27, 28). Resultaterne både fra DBCG 82 B og C og et canadisk studie viser imidlertid, at virkningen af strålebehandling både med hensyn til lokalt recidiv og overlevelse er mindst lige så udtalt for patienter med få positive lymfeknuder (1 - 3) som for patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder (21, 22, 23, 29). På SABCS 2006 bekræftede Peto, R. på vegne af EBCTCG disse resultater, idet der nu ses en signifikant brystkræftoverle-

velsesgevinst på 7,6 % efter 15 år hos patienter med 1 - 3 positive lymfeknuder i aksillen og ligeledes en signifikant samlet overlevelsesgevinst på 5,3 % efter 15 år.

Der er international konsensus om, at patienter med store tumorer (T3 og T4) har gavn af strålebehandling uanset, om der er påvist positive lymfeknuder i aksillen. Resultaterne fra DBCG 82 studierne bekræfter denne indikation.

DBCG har derfor valgt, at strålebehandling efter mastektomi er indiceret for alle patienter med tumorpositive lymfeknuder i aksillen uanset primær tumors størrelse og for alle patienter med tumor > 5 cm eller uradikal operation.

Efter indførelse af sentinel node teknik, som også indebærer forfinet histopatologisk diagnostik, påvises et øget antal tilfælde med en eller flere mikrometastaser i sentinel lymfeknuder uden tegn på metastasering til øvrige aksillymfeknuder. Tallene viser, at 10 – 20 % flere patienter herved bliver rubriceret som lymfeknude-positive, hvis man medregner mikrometastaser. Der er imidlertid ikke dokumentation for, at postoperativ strålebehandling er nødvendig hos disse patienter, som tidligere har været rubriceret som lymfeknude negative, hvor man ikke har evidens for overlevelsesgevinst af postoperativ strålebehandling (30).

På baggrund af dette har man i DBCG valgt, at mikrometastaser alene (i én eller flere lymfeknuder) ikke indikerer postmastektomi strålebehandling.

5.1.6 Timing af strålebehandling

5.1.6.1 Timing af strålebehandling og operation

Der foreligger ikke nogen randomiserede studier, der belyser hverken det minimale eller maximale acceptable tidsinterval mellem operation og start af strålebehandling. Der er i 2008 publiceret to review over retrospektive studier om emnet (39, 41). Hos patienter, der skal have radioterapi som eneste modalitet efter lumpektomi, konkluderes det, at en forsinkelse på mere end 8 - 20 uger kan øge lokalrecidiv frekvensen (39). For hele gruppen af brystkræftpatienter fandtes derimod ingen signifikant påvirkning af overlevelsen med stigende ventetid til strålebehandling (41). Der findes ikke data for patienter, der udelukkende skal have postmastektomi bestråling.

Det anbefales af DBCG, at radioterapi startes så hurtigt som muligt efter operation under forudsætning af, at der er sårheling og ingen postoperative komplikationer. Det vil i almindelighed være ca. 3 uger efter kirurgi. Hvis der er komplikationer, beror starttidspunkt på et lægeligt skøn. Det maximale tidsinterval fra operation til start af strålebehandling bør ikke overskride 12 uger, såfremt det er den eneste adjuverende behandling.

5.1.6.2 Timing af strålebehandling og systemisk behandling

Der foreligger kun få undersøgelser, som belyser betydningen af rækkefølgen af strålebehandling og adjuverende systemisk behandling efter operation. Et systematisk review, hvor der indgik 11 studier (N = 1.927), viste en signifikant øget lokalrecidivfrekvens efter 5 år hos patienter, der fik kemoterapi først vs. patienter, der fik initial strålebehandling (16 % vs. 6 %)(31). I et enkelt randomiseret studium fra Boston er det vist, at lymfeknude positive patienter, som fik kemoterapi før strålebehandling, havde færre fjernmetastaser og bedre overlevelse end patienter, som fik strålebehandling før kemoterapi (32). Dette kunne ikke påvises hos lymfeknudenegative patienter. Ved en senere opfølgning af dette studium er overlevelsen den samme uanset rækkefølgen behandlingen.

I det seneste review indgår 13 studier, der ser på kemoterapi (KT) - radioterapi (RT) sekvensen (39), inklusiv et Cochrane review (40). Her findes ikke evidens for, at sekvensen har betydning for overlevelse, men konklusionen er, at RT skal gives indenfor 7 mdr. efter kirurgi.

I DBCG 82 B og det tilsvarende canadiske studium er kemoterapien og den postoperative strålebehandling givet som "sandwich", således at der er givet en eller flere serier kemoterapi først, dernæst strålebehandling, og umiddelbart efter afslutningen af denne fortsættes den adjuverende kemoterapi.

I DBCG 89 protokollerne fortsatte man "sandwich" princippet, således at strålebehandlingen blevet givet tidligt i forløbet og delvist konkomitant (sammen med cyklofosfamid) for at sikre både optimal lokoregionær tumorkontrol og systemisk sygdomskontrol. Ved indførelse af CEF som adjuverende kemoterapi samt deltagelsen i en dosis-eskaleringsprotokol valgte DBCG at give kemoterapien først og umiddelbart derefter postoperativ strålebehandling, med mindre den primære operation er uradikal. Der er international konsensus (NIH, St. Gallen) (1, 27) om denne praksis, selvom der reelt ikke findes tilstrækkelig dokumentation herfor. Derfor fastholdes denne anbefaling også ved den nuværende standard kemoterapi (Epirubicin + Cyclofosfamid x 3 efterfulgt af Docetaxel x 3).

Radioterapi efter neoadjuverende behandling følger de sædvanlige retningslinjer.

Med hensyn til endokrin behandling er RT og konkomitant Tamoxifen sikkert, mens der ikke foreligger data på samtidig brug af aromatasehæmmere (39). DBCG anbefaler, at patienter starter / fortsætter den endokrine behandling under radioterapien.

På nuværende tidspunkt findes der ikke solid evidens vedrørende konkomitant Trastuzumab og RT. Trastuzumab øger radiosensitiviteten, og der kan derfor være en øget toksicitet (hud, hjerte) forbundet med konkomitant behandling, på den anden side kan Trastuzumab måske øge effektiviteten. Der er i de få studier, der er publiceret, ikke set alvorlige bivirkninger (39), og på den baggrund tillader DBCG samtidig behandling med Trastuzumab og RT under forudsætning af monitorering af kardiotoxicitet (Muga-scanning).

5.1.7 Target for lokoregional strålebehandling

Targetområdet for postoperativ strålebehandling er residuale bryst/thoraxvæg svarende til det fjernede brysts udbredning og regionære lymfeknuder parasternalt, periklavikulært og i aksillen. I dette område er der flere kritiske strukturer, som kan beskadiges af stråler, (plexus brachialis, lungevæv, hjerte, ribben, skulderled og blod- og lymfekar). Der foreligger adskillige undersøgelser, som dokumenterer forbigående og persisterende stråleskader (1, 33, 34, 35, 36, 37).

Der er generelt konsensus om, at thoraxvæggen (regio mammaria) skal inkluderes i target, idet denne region er den hyppigste lokalisering for lokalt recidiv, og ved anvendelse af moderne stråleapparatur og -teknik er morbiditeten beskeden. Risikoen for recidiv i aksillen afhænger af omfanget af aksildissektionen. I DBCG 82 perioden blev der kun fjernet få lymfeknuder (median 7), hvorimod der nu, ved fund af tumorpositive lymfeknuder, foretages egentlig rømning af level I og II, svarende til fjernelse af mindst 10 lymfeknuder. Recidivhyppigheden i aksillen er nu yderst ringe, især hos patienter med få positive lymfeknuder. Da det er veldokumenteret, at frekvensen og sværheds-

graden af arm-morbiditet (lymfødem, nedsat skulderbevægelighed) øges ved en kombination af omfattende kirurgi og strålebehandling, har DBCG valgt, at aksillen ikke skal inkluderes i target, hvis der er fjernet > 10 lymfeknuder. Såfremt der er efterladt tumor i aksillen, eller hvis der er massiv tumorinfiltration i aksillen bør der foretages en individuel afvejning af, hvor stor en del af aksillen der skal inkluderes. Denne praksis har været anvendt i DBCG siden 1995, hvor strålebehandlingen blev genindført for de præmenopausale højrisiko patienter på basis af DBCG 82 B resultaterne.

Frekvensen af supraklavikulære recidiver er uafhængig af omfanget af operationen, og ses relativt hyppigt hos lymfeknude positive patienter, især med medial eller central primær tumor. DBCG 82 studierne har vist, at strålebehandling medfører signifikant reduktion af supraklavikulære recidiver i samme grad som på thoraxvæggen og aksillen, og da der ikke umiddelbart er påvist uacceptable bivirkninger ved at inkludere dette område, har man i DBCG valgt, at supra/infraklavikulær regionen skal inkluderes i target.

I DBCG 82 B og C var de parasternale lymfeknuder inkluderet i target. Det er imidlertid vanskeligt at måle effekten af bestråling af parasternale lymfeknuder, idet recidiv i denne region sjældent erkendes klinisk, men dette udelukker ikke, at bestrålingen af denne region har været medvirkende til den betydelige overlevelses-gevinst, som sås i DBCG 82 studierne. På grund af de parasternale lymfeknuders lokaliseringen tæt på hjertet er der en potentiel risiko for stråleinduceret iskæmisk hjertesygdom og død, og der er derfor foretaget en grundig analyse i studierne af dette problem. Der kan ikke påvises øget risiko efter 12 års observation (26), og heller ikke overlevelsesresultaterne efter 18 år tyder på øget mortalitet hos de strålebehandlede patienter.

Den potentielle hjertetoksicitet kan øges yderligere ved anvendelsen af adjuverende kemoterapi med antracycliner (Epirubicin), som nu er standard (38).

Inkluderingen af de parasternale lymfeknuder er baseret på en ikke afklaret hypotese, som aktuelt er under testning i en EORTC protokol, og der forventes ikke resultat herfra 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 i 2003 valgt som standard at undlade at bestråle de parasternale lymfeknuder på venstre side, både efter mastektomi og efter lumpektomi. Dette vil også på længere sigt give mulighed for at evaluere betydningen af parasternal bestråling, idet man vil kunne sammenligne overlevelsesresultaterne for i øvrigt ensartet behandlede patienter med henholdsvis højre- og venstresidige tumorer.

Internationalt er der ikke konsensus om, at de parasternale lymfeknuder skal inkluderes i target (25, 28), og på mange europæiske centre er det praksis, at man ikke inkluderer parasternal regionen, hverken på højre eller venstre side.

Vedrørende den detaljerede definition og beskrivelse af target henvises til afsnit 5.2.

5.1.8 Indberetning af strålebehandling

Indberetningen kan ske enten elektronisk eller på papirskema. Papirskemaet udgår formentlig i løbet af 2009, hvor der vil komme en web-baseret indtastningsmulighed. Det er på sigt planen, at indberetning skal foregå elektronisk. Data skal indberettes for alle patienter, der opfylder nedenstående kriterier, hvor DBCG anbefaler adjuverende strålebehandling. Data skal indberettes uanset, om behandlingen ikke blev givet eller gennemført.

5.1.8.1 DBCG's anbefalinger for adjuverende strålebehandling

Lumpektomi

- Alle patienter uanset alder.
- Indikationen for boost afhænger af alder og resektionsmargen. Således gives boost, hvis resektionsmargen er ≤ 5 mm og/eller alder < 50 år.
- Omfanget af target afhænger derudover af radikaliteten af det kirurgiske indgreb i aksillen, lymfeknudestatus og sidelokalisation (venstre eller højre).

Mastektomi

- Alle patienter < 75 år med T > 50 mm og/eller positive lymfeknuder i aksillen (> 2 mm).
- Omfanget af target afhænger af radikaliteten af det kirurgiske indgreb i aksillen og sidelokalisation (venstre eller højre).
- Alle patienter uanset alder med invasivt karcinom i profunde resektionsflade.
- Højrisikopatienter ≥ 75 vurderes individuelt mht. forventet effekt og co-morbiditet.

Referencer:

1. Overgaard M. Radiotherapy as part of a multidisciplinary treatment strategy in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 7: S33-43. Review.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
3. Morris AD, Morris RD, Wilson JF et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 6-12.
4. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992:1-5.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
6. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA et al. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 755-62.
7. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098-107.
8. Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-50.
9. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-8.
10. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
11. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-65.
12. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115-21.
13. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO et al. Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: Five-Year Results of a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9): 717-22.
14. Livi L, Paiar F, Meldolesi E et al. The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(5): 473-8.
15. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. Tamoxifen, Radiation Therapy, or Both for Prevention of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Lumpectomy in Women With Invasive Breast Cancers of One Centimeter or Less. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4141-9.
16. Smith BD, Gross CP, Smith GL et al. Effectiveness of Radiation Therapy for Older Women With Early Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(10): 681-90.

17. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 963-70.
18. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 971-7.
19. Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL et al Accelerated Partial Breast Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(8): 996-1002.
20. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N et al. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 90, 1-13.
21. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
22. Ragaz J, Jackson SM, Le N et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-62.
23. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
24. Overgaard J, Bartelink H. Breast cancer survival advantage with radiotherapy. *Lancet* 2000; 356: 1269-70.
25. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ et al. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999; 354: 1425-30.
26. Kurtz J; EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 1961-74.
27. Recht A, Edge SB, Solin LJ et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-69.
28. Kuske RR. Adjuvant irradiation after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes: then no; now yes. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 254-8.
29. Overgaard M, Meldgaard Nielsen H, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with 4 or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? – a subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Abstract, ESTRO 23 Amsterdam 2004.
30. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 179-81.
31. Huang J, Barbera L, Brouwers M et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 555-63.
32. Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-61.
33. Højris I, Andersen J, Overgaard M et al. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncol* 2000; 39: 355-72.
34. Bentzen SM, Overgaard M. Clinical radiobiology and normal-tissue morbidity after breast cancer treatment. In: Altman KI, Lett JT, editors. *Advances in Radiation Biology*, Vol. 18. New York: Academic Press 1994: 25-51.
35. Bentzen SM, Overgaard M, Thames HD et al. Early and late normal tissue injury after postmastectomy radiotherapy alone or combined with chemotherapy. *Int J Radiat Biol* 1989; 56: 711-5.
36. Johansen J, Overgaard J, Rose C et al. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment results from the Danish DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer. *Acta Oncol* 2002; 41: 369-80.
37. Johansen J, Overgaard J, Blichert-Toft M et al. Treatment of morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncol* 2000; 39: 349-54.
38. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3493-501.
39. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D et al. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer. A comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008.
40. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. The Cochrane collaboration Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer (review). *The Cochrane Library* 2008; 4.
41. Chen Z, King W, Pearcey R et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature. *Radiat Oncol* 2008; 87: 3-16.
42. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: Can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiat Oncol* 2009; 90: 14-22.

5.2 CT-baseret postoperativ strålebehandling

DBCGs retningslinier for CT-baseret strålebehandling af brystkræft i Danmark udkom første gang i 2003. Disse retningslinier indeholdt beskrivelse af indtegning af de kliniske targets på CT-billeder, samt rekommanderede dosis-volumen begrænsninger primært til brug for postlumpektomi behandling.

I 2004 startede arbejdet med at revidere og udvide retningslinierne til også at omfatte postmastektomi behandling. På samme tid udkom et hollandsk studie, som mere detaljeret beskrev de tredimensionelle forhold vedrørende de regionale lymfeknunders placering på CT. Dette arbejde bekræftede DBCGs principper vedrørende de parasternale lymfeknuder og supplerede retningslinierne vedrørende aksil/peri-klavikulærregionen, som ikke var udførligt beskrevet i retningslinierne, der trådte i kraft 1. januar 2003.

Siden de første nationale retningslinier for strålebehandling af brystkræft udkom i 1977, har den af DBCG anbefalede teknik til postmastektomi bestråling været baseret på elektronfelter mod thoraxvæg og parasternale lymfeknuder sammenstykket med et forfra fotonfelt mod aksil/periklavikulær området (Fig. 5.1 + 5.2).

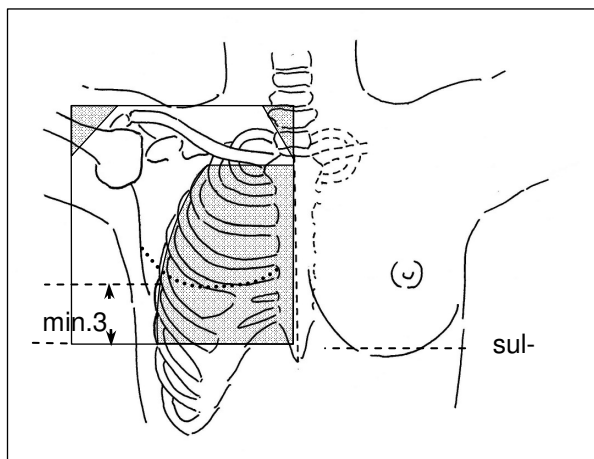


Fig. 5.1

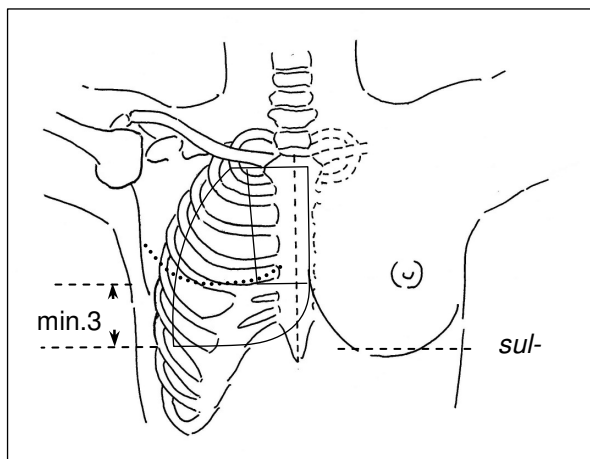


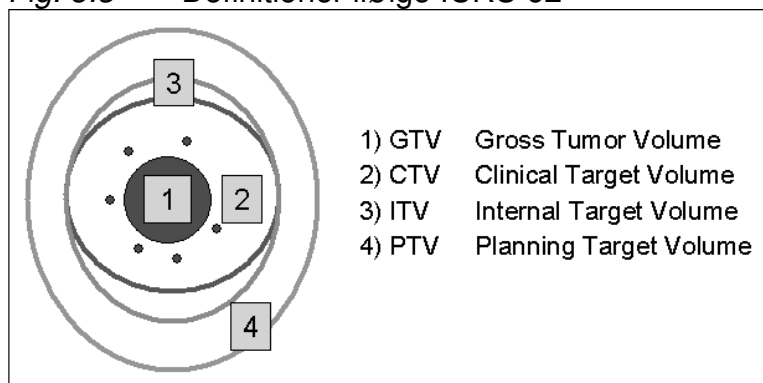
Fig. 5.2

I 2002 udkom et sammenlignende dosisplanlægningsstudie fra Ann Arbor (11), hvor DBCG teknikken blev sammenlignet med en række andre beskrevne teknikker til postmastektomi bestråling. Studiet konkluderede, at den såkaldte Partial Wide Tangent (PWT) teknik, bestående af to tangentielle foton-felter mod thoraxvæggen og de parasternale lymfeknuder sammenstykket med et fotonfelt mod aksil/periklavikulær regionen, var det mest fordelagtige kompromis mht. sandsynlighed for tumorkontrol og risiko for komplikationer. Efterfølgende analyser i DBCGs radioterapiudvalg har vist, at CT-baseret targetdefinition og dosisplanlægning giver mulighed for bedre dækning af de parasternale lymfeknuder, mere homogen dosisfordeling, acceptabel bestråling af hjerte og lunger, færre sammenstyknings og lettere arbejdsgange end ved anvendelse af konventionelt simuleret DBCG teknik (14). Ved behandling på en accelerator med Multi Leaf Collimator (MLC), vil behandlingstiden endvidere være kortere med PWT-teknik sammenlignet med den nuværende. Nærværende retningslinier indeholder en gennemgang af denne teknik.

5.2.1 Definitioner i ICRU 62

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) har i ICRU 62 (1), ud over de i ICRU 50 definerede begreber, defineret begreberne Intern Margin (IM) og Set-up Margin (SM). Samtidig gives mulighed for ikke-lineær addition af marginer omkring det kliniske target volumen. Størrelsen af den sammensatte margin og det resulterende planlægningsvolumen vil involvere et kompromis mellem sandsynlighed for tumor kontrol og risikoen for normalvævs komplikation.

Fig. 5.3 Definitioner ifølge ICRU 62



Definitioner ifølge ICRU 62 (fig. 5.3)

1. GTV = Gross Tumor Volume = makroskopisk tumor volumen omfatter alt verificeret tumurvæv fra kliniske undersøgelser og billede-diagnostiske procedurer.
2. CTV = Clinical Target Volume = klinisk target volumen omfatter det makroskopiske tumor volumen, når dette findes, og volumener med suspekt (subklinisk) tumor (f.eks. margin omkring GTV og regionale lymfeknuder, når det skønnes, at de skal behandles). CTV er altså et rent anatomisk-klinisk begreb.
3. ITV = Internal Target Volume = internt target volumen omfatter CTV med en intern margin (IM), der tager hensyn til den interne bevægelse af CTV i forhold til anatomiske referencepunkter.
4. PTV = Planning Target Volume = planlægnings target volumen omfatter ITV plus set-up margin (SM), som adderes for at tage højde for opstillingsusikkerhed. IM og SM skal ikke nødvendigvis adderes lineært, da det ofte vil resultere i for stort PTV. De øvrige teoretiske overvejelser vedrørende adderinger af marginer er diskuteret i ICRU rapporten (1). Bemærk at penumbra ikke er inkluderet i SM. Der skal derfor evt. tillægges margin fra PTV til feltgrænse for at få f.eks. min. 95 % af den specificerede dosis i PTV.
5. OR = Organ at Risk = risikoorgan, dvs. kritiske normalvæv i den bestrålede region.
6. PRV = Planning Risk Volume = planlægnings risikoorgan volumen omfatter OR med IM og SM, som beskrevet for CTV. Dette begreb bruges især for hjerte og medulla ved planlægning af IMRT.
7. TV = Treated Volume = det behandlede volumen, omfatter det volumen, der modtager den specificerede dosis nødvendig for behandlingens formål (tumor kontrol).

8. IV = Irradiated Volume = det bestrålede volumen, omfatter det volumen, der modtager en absorberet dosis, der er væsentlig for normal-vævstolerance.
9. CI = Conformity Index = forholdet mellem TV og PTV (TV/PTV). Optimering af feltteknik for at få et lavt CI - nær 1,0 - betyder høj konformitet, men medfører som regel at IV øges.

5.2.2 Kompatibilitet med tidligere retningslinier

I de tidligere retningslinier for ikke CT-baseret strålebehandling var feltdefinitionen baseret på feltgrænser. I feltranden er dosis 50 % af dosis i feltet, og PTV ligger derfor typisk 0,5 - 1,0 cm indenfor feltafgrænsningen, idet penumbraen (afstanden mellem 50 % isodosekurven og 95 % isodosekurven) er af denne størrelsesorden for de anvendte strålekvaliteter og feltteknikker. Den resterende margin (< 0,5 cm) skulle tage højde for opstillingsusikkerhed.

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

Mastektomerede patienter

Type A sin. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level I, II, III samt periklavikulært.

Type A dxt. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type B sin. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level II, III samt periklavikulært.

Type B dxt. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type C. Regio mammae inklusiv cicatricen.

Lumpektomerede patienter

Type D sin. Residuale mammae, samsidige lymfeknuder i level I, II, III samt periklavikulært

Type D dxt. Residuale mammae, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type E sin. Residuale mammae, samsidige supra lymfeknuder i level II, III samt periklavikulært.

Type E dxt. Residuale mammae, samsidige lymfeknuder i level II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type F Residuale mammae.

5.2.3 Lejring og CT-skanning

Patienten anbringes i rygleje med fiksering. Det tilstræbes at hovedet er drejet ca. 15° mod raske side. Forud for CT-skanningen foretages opmærksomhed af residualbrystets placering (lumpektomi) eller af det tidligere brystets placering (mastektomi); for sidst-

nævnte patientgruppe foretages opmærkningen med begge arme i samme position. Opmærkningen foretages med kobbertråd eller lignende, der kan ses på CT-skanningen. Ved selve skanningen behøver kun armen på den syge side at være over hovedet, men hvor det er muligt, bør begge arme være anbragt symmetrisk over hovedet. Bolus-effekt af hudfolder i samsidige supraklavikulærregion skal dog undgås. Hele den raske side bør så vidt muligt inkluderes i "field of view", så mammas placering på den raske side kan vurderes i forbindelse med indtegnning.

Lumpektomi- eller mastektomi-cikatricen markeres med kobbertråd. Ved postmastektomi strålebehandling skal der altid være bolus med en tykkelse på 3 - 5 mm omkring cikatricen. Bolus skal strække sig 3 cm vinkelret på cikatricen kranielt og kaudalt. Medialt og lateral skal bolus strække sig 1 cm ud over den del af cikatricen, som ligger indenfor regio mammae under hensyntagen til primær tumors beliggenhed.

Skanning foretages fra midt-cervikalt til mindst 4 cm inferiort for markeringerne og inklusive hele samsidige lunge. Scannes med max 3 mm's tykkelse.

5.2.4 Targetdefinitioner i DBCG

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

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

GTV

Makroskopisk tumor i T og N position vurderet ud fra klinisk undersøgelse og billeddiagnostiske procedurer. For postoperativ strålebehandling er der som hovedregel intet GTV. Ved uradikal operation skal områder med efterladt tumorvæv defineres.

*CTV-boost **

Ved postoperativ strålebehandling omfatter dette volumen selve tumorlejet defineret ud fra synlig kavitet og eventuelle klips. Cikatricen er ikke target og operationskanalen er som hovedregel heller ikke target men hvis der er usikkerhed om tumorlejet udbredning kan det vejledt af mammografi-beskrivelse, operationsbeskrivelse og patologibeskrivelse vurderes, hvor stor en del af operationskanalen, der eventuelt skal medinddrages. Der korrigeres ved anatomisk barriere som f.eks. fascie, knogle (se *fig. 5.4*).

CTV-boost består af sammentegning af følgende volumina under hensyntagen til kirurgisk teknik:

Konventionel kirurgi:

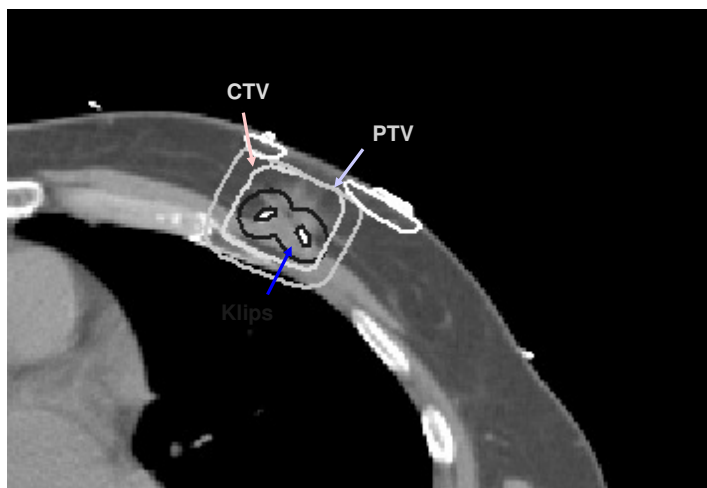
- Ved klips (standard 4 - 8 stk.): klips og synlig kavitet + 0,5 cm.
- Ved manglende klips: Området under cikatricen (operationskanalen) i en afstand af 1 cm fra denne og ned til fascien – ventralt ligger grænsen 5 mm under huden + synlig kavitet med 1 cm margin.

Onkoplastisk kirurgi:

- Ved klips (standard 8 stk., 4 i bund og 4 i top af lumpektomi-kaviteten): klips og synlig kavitet + 0,5 cm.
- Ved manglende klips: skal kirurgen medvirke til identificering af lumpektomi-kaviteten. Til dette område skal tillægges 1 cm's margin.

Det kan være praktisk at definere nogle hjælpevolumina såsom "Cikatrice + margin" og "Klips + margin" til at støtte indtegning af CTV-boost (se *fig. 5.4*).

Figur 5.4



Figur 5.4. Eksempel på boost- område hvor klips + 0.5 cm, CTV og PTV er indtegnat

Dosis og fraktionering:

- 16 Gy på 8 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge til kvinder ≤ 40 år og til alle med insufficient resektionsmargin.
- 10 Gy på 5 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge til kvinder på 41 - 49 år (begge inklusive). Hertil kommer dosis fra CTV-mamma.

*CTV-mamma (postlumpektomi) **

Skal indeholde corpus mamma og processus axillaris. Ved indtegning af mammavævet skal man være opmærksom på, at det hos ældre kvinder er sværere at visualisere brystvævet. Her kan kobbertrådsmarkering af mamma være en hjælp. Ventralt ligger grænsen for CTV-mamma/thoraxvæg 5 mm under hudoverfladen, profund til fascien af pectoralis major, medially og profund dog max. til sternal kanten.

Selvom der ikke skal gives boost, skal voluminet, svarende til det beskrevne under CTV-boost, være inkluderet (se *fig. 5.4*).

Dosis og fraktionering:

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

*CTV-thoraxvæg (postmastektomi) **

Skal indeholde vævet sv.t. regio mammaria fra 5 mm under hudoverfladen til ydersiden af pectoralisfascien. Udstrækningen af dette område kan visualiseres på CT-skanning med pålagt kobbertråd, der anbringes vejledt af det kontralaterale brysts placering. CTV omfatter desuden huden omkring cikatricen i 3 cm afstand vinkelret på denne og 0,5 cm ud over enderne af cikatricen, som ligger indenfor regio mammaria.

Dosis og fraktionering:

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

*CTV-interpectoralis (N+ sygdom) **

Skal indeholde de interpectorale lymfeknuder beliggende mellem pectoralis minor og major. Ventralt/dorsalt er rummet beliggende bag pectoralis major og foran pectoralis minor, lateralt, medially og caudalt svt. Pectoralis minors udstrækning og kranielt til de thoraco-acromiale kar (10).

Dosis og fraktionering

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

*CTV-parasternal (højresidig) **

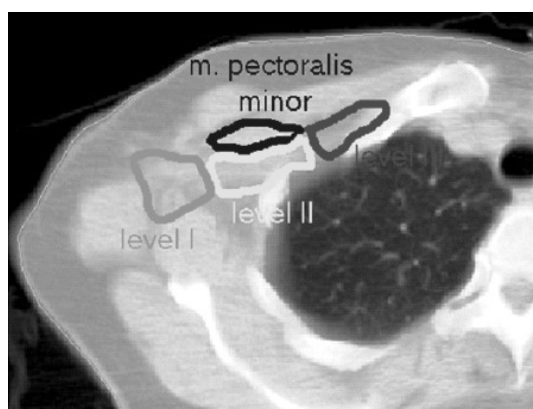
Skal indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknudere regioner i IC 1 - 4. Beliggenheden af de parasternale lymfeknuder er undersøgt på CT skanningsbilleder (2). CTV-parasternal defineres medially af sternums laterale afgrænsning, lateralt 2 cm fra sternums laterale afgrænsning, dorsalt af lungehinden, ventralt svarende til costa forkant, kaudalt overkanten af costa V (kan markeres med kobbertråd), kranielt umiddelbart under sternoklavikulærleddet. Hvis der er behov for kompromis på grund af hjerte- eller lungedosis kan IC 4, eller ultimativt alle IC, udelades.

Dosis og fraktionering:

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge.

*CTV-aksil/periklav **

Skal indeholde de ipsilaterale periklavikulære lymfeknuder og aksil level II, III + evt. level I (type A og D). Hvis der er efterladt tumurvæv i aksillen ved operationen, inkluderes det suspekterede område i aksilfeltet. Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II posterior for pectoralis minor og level III medially for pectoralis minor (Fig. 5.5) (3, 4, 10). Level II-indtegningen benyttes til fastlæggelse af aksilområdets laterale afgrænsning samt til dosering af feltet.



Figur 5.5

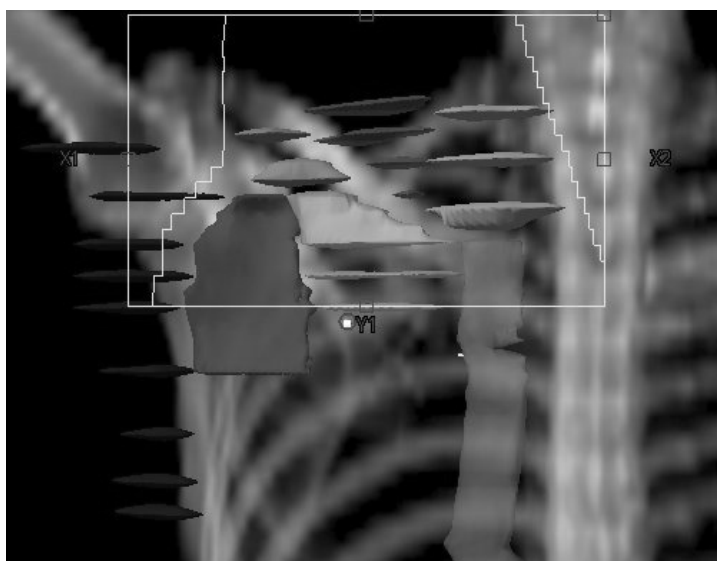
Hvis man benytter et standard forrafelt, er feltafgrænsninger: medially m. sternokleidomastoideus' mediale afgrænsning og 1 cm over midtlinien, kranielt ud i fri luft eller underkant af 6. halshvirvel, kaudalt sammenstykket med de tangentielle felter mod thoraxvæggen, ventralt 5 mm under hudoverfladen.

Dosis og fraktionering:

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge

PTV

Indeholder CTV med den specifikke IM og SM, som kan variere med feltlokalisering og patient fiksering. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. IM for CTV-mamma/thoraxvæg/parasternal ved thorakalt fikserede og ryglejrede patienter med roligt åndedræt udgør kun 1 - 4 mm anteroposteriort (12). IM for CTV-periklav/aksil er ubetydeligt. Derimod udgør IM for hjertet og lungebasis 10 - 25 mm superoinferiort (13). Bemærk at den globale margin mellem CTV og PTV ikke kun skal fastlægges ud fra vurderinger af IM og opstillingsmargin. Den globale margin skal fastlægges ud fra vurderinger af forholdet mellem sandsynligheden for tumor kontrol og risikoen for normalvævs komplikationer. Den globale margin er ligeledes afhængig af det valgte feltarrangement. (Fig. 5.6)

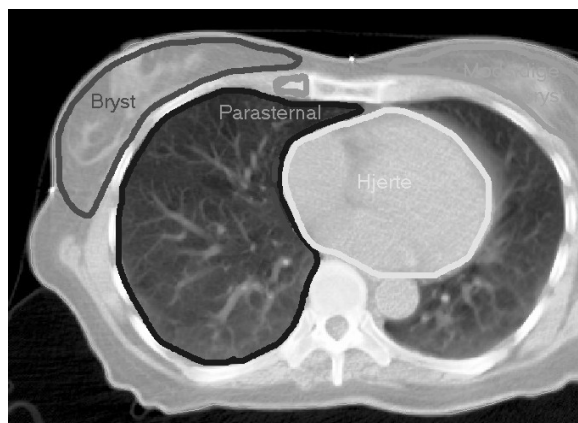


Figur 5.6

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

5.2.4.1 Risikoorganer

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



Figur 5.7

Hjerte *

Kan visualiseres direkte på en CT-skanning (Fig. 5.7). Der er påvist en direkte sammenhæng mellem procentvis bestrålet hjertevolumen og kardiell morbiditet (5), og data tyder på, at medbestråling af koronarkarene og især LAD (left arteria descendens) er af afgørende betydning. LAD bør derfor ikke medbestråles overhovedet. Hvis medbestråling af øvrige hjerte ikke kan undgås, gælder, ud fra bl.a. Gagliardi's tal, følgende absolutte dosis/volumen restriktioner for at give mindre end 1,5 % risiko for hjerteoverdødelighed: max 5 % af volumenet må modtage 40 Gy eller derover ($40/50 \text{ Gy} = 80 \%$), og max 10 % af volumenet må modtage 20 Gy eller derover ($20/50 \text{ Gy} = 40 \%$). Man skal være opmærksom på, hvis der er lavet en decideret boostskanning, så kan DVH'erne for primær og boost ikke sammenlignes, da en given dosis ikke nødvendigvis er givet til samme punkt i hjertet i begge planer.

Anbefaling

- Det skal tilstræbes, at højst 5 % af LAD modtager 10 Gy eller derover ($V_{10\text{Gy}} = 5 \%$), og at intet (0 %) af hjertet modtager 20 Gy eller derover ($V_{20\text{Gy}} = 0 \%$).
- For øvrige hjerte tilstræbes at højst 5 % af hjertet modtager 40 Gy eller derover ($V_{40\text{Gy}} = 5 \%$), og at højst 10 % af hjertet modtager 20 Gy eller derover ($V_{20\text{Gy}} = 10 \%$).

Lunge *

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

Anbefaling:

- Det skal tilstræbes, at middeldosis til samsidig lunge (inkl. bidrag fra periklavikulær felt) holdes under en fysisk middeldosis på 18 Gy
- Højst 35 % af lungens volumen må få 20 Gy eller derover ($V_{20\text{Gy}} = 35 \%$).
- Hvis de regionale lymfeknuder ikke er inkluderet tilstræbes at max. 25 % af lungens volumen må få 20 Gy eller derover ($V_{20\text{Gy}} = 25 \%$).
- Ved bilateral mammacancer anbefales, at højst 20 % af den samlede lungevolumen må få 35 Gy eller derover.

Modsidige mamma

Skal indeholde corpus mamma og processus aksillaris. Det bestrålede volumen skal holdes så lavt som muligt.

Plexus brachialis

På CT-skanningsnit fra vertebra C7 til TH1 er plexus brachialis beliggende mellem m. scalenius anterior og m. scalenius medius. Udfør vertebra TH2 danner plexus brachialis en veldefineret struktur posteriort/lateralt for karrene. Svt. TH3 - 4 kan der ses en mindre struktur lige bag de store halskar.

Larynx

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

Esophagus

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

Medulla spinalis

Beliggende i canalis spinalis. Ved indtegnning kan man benytte den indvendige benede afgrænsning af canalis spinalis, hvorved medulla sikres en vis margin. Ved konventionelle behandlingsteknikker for brystkræft vil medulla spinalis ikke være et kritisk normalvæv. Oftest kan man derfor undlade indtegnning af denne region. I tilfælde af genbehandling etc. skal der dog tages hensyn til en dosisbegrænsning på 48 Gy max.

Dosisbegrænsninger

	OR
LAD	$V_{20Gy} = 0\%$ $V_{10Gy} = 5\%$
Hjerte	$V_{40Gy} = 5\%$ $V_{20Gy} = 10\%$
Samsidig lunge	$V_{20Gy} = 25\%$ (<i>eksl. periklav</i>), $V_{20Gy} = 35\%$ (<i>inkl. periklav</i>), mean < 18 Gy
Medulla spinalis	Max. 48 Gy
Plexus brachialis	Max. 54 Gy
Dosis max. uden for PTV	54 Gy

Prioriteringer

GTV > LAD > hjerte > lunge > CTV-boost > CTV-mamma/thoraxvæg > CTV-aksil/periklav > CTV-parasternal > modsidige bryst.

For lobulære karcinomer – som kan recidivere diffust lokalt – bør hele CTV-mamma/thoraxvæg prioriteres højt.

Hvis dosisbegrænsningerne til normalvæv ikke kan overholdes med konventionel teknik (se nedenfor) uden, at CTV dækningen kompromiteres, bør man overveje anvendelse af IMRT, gating eller om det er klinisk acceptabelt at undlade f.eks. strålebehandling af de parasternale lymfeknuder.

5.2.5 Dosis og fraktionering

Der skal altid tilstræbes homogen dosis. Der bør som hovedregel gives 2 Gy pr. fraktion. Dosispecificationer er nævnt under beskrivelsen af de forskellige targets.

5.2.5.1 Beregning af dosis

Alle specificerede doser relaterer til CTV. Det tilstræbes, at den minimale absorberede target dosis i CTV-mamma/thoraxvæg er mindst 95 % af den specificerede dosis, og den maksimale absorberede dosis er maksimalt 107 % af den specificerede dosis.

For CTV-aksil/periklav tilstræbes, at den minimale absorberede target dosis er mindst 90 % af den specificerede dosis, og den maksimale absorberede dosis er maksimalt 107 % af den specificerede dosis, dog således at den minimale dosis til dette target bestemmes alene ud fra minimumsdosis i level II.

5.2.5.2 Fraktionering

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

5.2.5.3 Bolus under behandling

Ved postmastektomi strålebehandling skal der altid være en bolus med tykkelsen 3 - 5 mm omkring cicatricen. Bolus lægges på huden omkring cicatricen i 3 cm afstand vinkelret på denne. Medialt og lateral skal bolus kun strække sig 1 cm ud over den del af cicatricen, som ligger indenfor regio mammaria. Bolus skal så vidt muligt fremstilles inden skanningen og være placeret på patienten under skanningen. Der behandles principielt med bolus i hele behandlingsforløbet, men hvis der undervejs kommer for voldsom hudreaktion, fjernes bolus under resten af behandlingen.

Såfremt patienten ikke er skannet med bolus, skal der genereres en relevant bolus i forbindelse med dosisplanlægningen.

5.2.6 Forslag til klasseløsning af feltopsætning

5.2.6.1 Partial Wide Tangent teknik (PWT)

Figur 5.8



Med PWT-teknik behandles thoraxvæggen med tangentielle fotonfelter med mindst ét felt fra hver side. Evt. suppleres med et mediant elektronfelt (se *fig. 5.8*) for at mindske hjerte- og/eller lunge-dosis.

Eventuelle periklav-/aksilområder, som skal medbestråles, dækkes med et forrafelt vinklet 10 - 15 grader mod raske side. Efter behov kan suppleres med posterioirt felt. Felterne kan eventuelt gives som half-beams, så der kun er ét isocenter. Såfremt thoraxvæggen i kranio-kaudal retning overstiger den halve maksimale feltstørrelse, kan det accepteres, at isocentret ligger 1 - 2 cm kaudalt for de tangentielle felters kraniele feltgrænse, på trods af et lille overlap med periklavfeltet.

Isocenterplacering: Den longitudinelle placering af sammenstyknings mellem aksilfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at lungedosis bliver så lav som muligt. Det skal sikres, at de tangentielle felter indeholder den kaudale del af periklav-/aksilområdet. Isocenteret bør placeres således, at de tangentielle felter netop går fri af caput humerus.

Grænser for tangentielle felter:

Ventralt Ventralt skal de tangentielle felter gå 2 cm ud i fri luft

Kranielt: Kranielt sammenstykes med aksilfeltet. Den longitudinelle placering af sammenstyknings mellem aksilfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at lungedosis bliver så lav som muligt.

Medialt: Såfremt de parasternale lymfeknuder skal medbestråles, skal lymfeknuderne i IC1-4 inkluderes i felterne. Hvis dette fører til problemer med hjerte eller lungedosis, kan man vælge at begrænse felterne, så kun IC1-3 inkluderes med fuld dosis, eller man kan helt undlade behandling af de parasternale lymfeknuder.

Lateralt: Lateralt skal brystvæggen, hvor brystet sidder/har siddet, inkluderes med fuld dosis.

Kaudalt: 1 cm kaudalt for sulcus inframammaria (lumpektomi) hhv. 1 cm kaudalt for modsatte sulcus inframammaria (mastektomi).

Medialt elektronfelt: Vinklen for dette felt vælges så vinkelforskellen mellem feltet og det ventrale-mediale er ca. 10°.

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

Medialt: PTV skal inkludere lymfeknuderne i IC1 - 4.

Lateralt: Skal være sammenfaldende med det mediale fotonfelts grænse på huden.

Kaudalt: Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (kaudalt for costa 5 ved dens tilhæftning på sternum kan feltet begrænses til at følge konturen af corpus mammae i en afstand af mindst 1 cm).

Feltarrangement for Boostfelt:

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

Elektronfelt: CTV-boost = PTV- boost.

Tangentielle felter: Må gerne vinkles anderledes end de oprindelige felter skal blot inkludere PTV-boost.

5.2.7 Rapportering af strålebehandlingsoplysninger

For alle patienter indberettes middeldosis i CTV-mamma hhv. CTV-thoraxvæg til DBCG sekretariatet på strålebehandlingsskemaerne.

Referencer:

1. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). www.icru.org 1999.
2. Bentel G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 1017-25.
3. Bentel G et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 755-8.
4. Takeda A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 815-22.
5. Gagliardi G et al. Br J Radiol 1996; 69: 839-46.
6. Das IJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 11-9.
7. Kwa et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:1-9.
8. Johansson S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1207-19.
9. Olsen NK et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 43-9.
10. Dijkema IM et al. Radiotherapy & Oncology 2004; 71: 287-95.
11. Pierce at al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1220-30.
12. Pedersen AN et al. Radiother Oncol 2004; 72: 7253-60.
13. Langen KM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 265-78.
14. Thomsen MS et al. Acta Oncol 2008; 47: 654-61

6 Medicinsk behandling

6.1 Udvalgelse til systemisk behandling

6.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

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

Rekommandationer

- Effekten af endokrin terapi formidles via nukleære receptorer (ER og PgR) i tumorstøvet, ligesom hormonreceptor status kan modificere virkningen af kemoterapi. ER og PgR bør derfor bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer.
- Effekten af trastuzumab er kun demonstreret hos patienter med HER-2 positive tumorer, og HER-2 status bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer.
- Der er ikke andre prædiktive faktorer, der har opnået rutinemæssig brug, men specielt TOP2A er lovende.
- Effekten af ovariel suppression er koblet til ovariernes endokrine funktion, og menopausestatus bør registreres. Virkningen af kemoterapi falder med stigende alder, og der synes samtidigt at være en interaktion med hormonreceptor status.
- Systemisk behandling anbefales, når 5 års prognosen efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens.
- Prognosen klassificeres som alderssvarende eller ringere på baggrund af spredning til de regionale lymfeknuder, den primære tumors størrelse, histologisk type eller malignitetsgrad (duktale og lobulære karcinomer), HER-2 status og alder.
- Andre prognostiske eller prædiktive markører anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.

6.1.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's medicinske udvalg.

6.1.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 1999. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i medicinsk udvalg og kan derfor være selekteret.

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

Ved introduktionen af de adjuverende systemiske behandlinger var specielt langtidsbivirkningerne ukendte, og behandlingernes effekt blev derfor primært vurderet i randomiserede forsøg hos patienter med meget høj risiko for recidiv. De sene bivirkningerne viste sig at være begrænsede for både kemo- og endokrin terapi, og forbedring af den understøttende behandling medførte en betydelig reduktion af de akutte bivirkninger.

Nyere store randomiserede forsøg og systematiske meta-analyser, gennemført af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), tyder samtidigt på, at alle subgrupper af patienter med brystkræft opnår en levetidsforlængelse af systemisk behandling (1).

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

- **Effekten af endokrin terapi formidles via nukleære receptorer (ER og PgR) i tumorvævet, ligesom hormonreceptor status kan modificere virkningen af kemoterapi. ER og PgR bør derfor bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer.**

Der er evidens (niveau 1) for, at effekten af tamoxifen og ovariectomi er koblet til tilstedeværelsen af hormonreceptorer i tumorvævet (1). Beslutningen om at tilbyde disse behandlinger til en patient bør derfor baseres på hormonreceptorstatus i tumorvævet. Hvis der ikke er væv tilgængeligt, behandles patienten som værende hormonreceptor positiv. Teoretisk kan den lille gruppe af patienter, der har ER-receptor negative og PgR-receptor positive tumorer, have gavn af endokrin terapi og klassificeres derfor som hormonreceptor positiv. Subgruppe analyser fra såvel større randomiserede forsøg som EBCTCG meta-analysen tyder på, at patienter med ER negative tumorer har en relativ større effekt af kemoterapi ved sammenligning med patienter, der ER negative tumorer. Hos patienter med ER positive tumorer reduceres effekten af kemoterapi med stigende alder, og hos patienter i aldersgruppen 60 – 69 år er den absolutte reduktion af dødeligheden mindre end 2%. Hos patienter med ER negative tumorer er der ikke påvist en tilsvarende sammenhæng mellem effekt af kemoterapi og alder (1, 2).

- **Effekten af trastuzumab er kun demonstreret hos patienter med HER-2 positive tumorer, og HER-2 status bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer.**

På baggrund af laboratorieforsøg blev Human Epidermal vækstfaktor Receptor 2 (HER-2) status obligat allerede i de tidlige kliniske forsøg, og her blev der kun påvist effekt af trastuzumab hos patienter med tumorer, der havde amplifikation af HER-2, eller som ved semikvantitativ immunohistokemisk bestemmelse var HER-2 3+ positive (3, 4). I forsøgene med postoperativ trastuzumab er der derfor alene indgået patienter med amplifikation eller HER-2 3+ positive tumorer.

- **Der er ikke andre prædiktive faktorer, der har opnået rutinemæssig brug, men specielt TOP2A er lovende.**

I en retrospektiv opgørelse af DBCG's 89-D protokol blev amplifikation af TOP2A påvist hos 12%, medens 11% havde en deletion af TOP2A. TOP2A amplifikation havde en prædiktiv værdi for behandling med epirubicin, og tilsvarende blev der påvist en non-signifikant tendens for TOP2A deletion (5). Numeriske ændringer i TOP2A genet havde endvidere en uafhængig prognostisk betydning. Blandt mange interessante potentielle prædiktive faktorer er mutationer i TP53.

- **Effekten af ovariel suppression er koblet til ovariernes endokrine funktion, og menopausestatus bør registreres. Virkningen af kemoterapi falder med stigende alder, og der synes samtidigt at være en interaktion med hormonreceptor status.**

Effekten af ovariektomi og ovariel suppression er koblet til ovariernes endokrine funktion og er derfor begrænset til præmenopausale kvinder. Menopausestatus er således en patientrelateret faktor, der har en udtalt prædiktiv betydning. I meta-analysen publiceret af EBCTCG i 2005 (1) er patienterne retrospektivt opdelt efter alder, og effekten er her til stede hos kvinder under 50 år (overvejende præmenopausale), men ikke hos kvinder, der er fyldt 50 år (overvejende postmenopausale).

Patientens alder på diagnosetidspunktet synes at have en prædiktiv værdi (niveau 1) for effekten af kemoterapi. Indirekte sammenligninger fra EBCTCG analysen publiceret i 2005 antyder således, at den relative reduktion i dødeligheden er omvendt proportional med alderen (1), og interaktionen er mest udtalt hos patienter med hormonreceptor positive tumorer. Det er derfor usikkert, om kvinder over 60 år med hormonreceptor positive tumorer reelt opnår en reduktion i dødeligheden ved tillæg af kemoterapi til den endokrine behandling. En opgørelse fra DBCG viser endvidere, at alder under 35 år også har en prognostisk og prædiktiv betydning (6).

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

Både den forventede forringelse af restlevetiden, sammenlignet med baggrundsbefolkningens, og risikoen for recidiv kan anvendes vejledende for, hvornår systemisk behandling kan anbefales. I Danmark har DBCG's register medført en populationsbaseret, prospektiv og næsten komplet registrering af alle kvinder med brystkræft, hvilket giver mulighed for at estimere den relative restlevetid. Internationalt har man i stedet anvendt risikoen for recidiv. Ved 8th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer i St. Gallen blev der i 2003 opnået konsensus om, at patienter med en 10 års risiko for recidiv på mindre end 10% ikke bør tilbydes systemisk behandling. Dette var en væsentlig ændring i forhold til tidligere, hvor tærsklen var en 10 års dødelighed på 10% eller mindre. Kriterierne er dog revideret i 2005, uden at betydningen for recidivrisikoen er vurderet (7).

Tabel 6.1 St. Gallen definition af risiko kategorier i 2005

Risiko kategori	
Lav	Ingen lymfeknudemetastaser og <u>alle</u> de følgende karakteristika: <ul style="list-style-type: none"> - Tumorstørrelse ≤ 2cm og - Malignitetsgrad I og - HER-2 hverken overeksprimeret eller amplificeret og - Alder ≥ 35 år

Intermediær	Ingen lymfeknudemetastaser og mindst én af følgende karakteristika: <ul style="list-style-type: none"> - Tumorstørrelse > 2cm eller - Malignitetsgrad II - III eller - HER-2 enten overeksprimeret eller amplificeret eller - Alder < 35 år <p>Metastaser til 1 - 3 lymfeknuder uden at</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER-2 er overeksprimeret eller amplificeret
Høj	Metastaser til 1 - 3 lymfeknuder samtidigt med at <ul style="list-style-type: none"> - HER-2 er overeksprimeret eller amplificeret <p>Metastaser til 4 eller flere lymfeknuder</p>

- **Prognosen klassificeres som alderssvarende eller ringere på baggrund af spredning til de regionale lymfeknuder, den primær tumors størrelse, histologisk type eller malignitetsgrad (duktale og lobulære karcinomer), HER-2 status og alder.**

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

Lymfeknudemetastaser

Introduktionen af sentinel node og immunohistokemisk teknik har medført, at patologerne nu identificerer et stigende antal af mikroskopiske lymfeknudemetastaser, klynger af celler og enkeltliggende tumorceller. Den prognostiske betydning af enkeltliggende tumorceller og små klynger af tumorceller er tvivlsom (8). Metastaser, der er mindre end eller lig med 2mm og samtidigt større end 0,2mm (svarende til 11 – 99 tumorceller), betegnes som mikrometastaser, medens enkeltliggende eller klynger mindre end eller lig med 0,2mm (svarende til 10 eller færre tumorceller) ikke medregnes som mikrometastaser (se kapitel 3 "Patologiprocedure").

Specielt hos patienter uden spredning til aksillymfeknuderne er en lang række faktorer introduceret som værende af prognostisk betydning, inklusiv immunohistokemiske og molekyllære tumor-markører. Disse inkluderer proteaser, proliferations-markører, peptidhormonreceptorer, angiogenese-markører og markører for cellecyklus og apoptose. Ved St. Gallen konferencen i 2005 blev der opnået konsensus om at inkludere HER-2 status og tilstedeværelsen af peritumoral karinvasion i det panel af prognostiske faktorer, som anbefales til rutinemæssig brug. Samtidigt blev ER og PgR trukket ud af det prognostiske panel. Andre markører, som f.eks. uPA/PAI-1, har en dokumenteret prognostisk betydning, men blev ikke medtaget i panelet, idet metoderne ikke umiddelbart kunne introduceres i en større skala. Ændringerne i prognosepanelet betyder, at anbefalingerne fra St. Gallen konferencer og American Society of Clinical Oncology

(9) ikke længere er samstemmende. De anbefalede prognostiske faktorer gennemgås enkeltvis nedenfor.

Tumorstørrelse

Størrelsen af den primære tumor angives sædvanligvis som den største diameter udmålt i mm på det patoanatomiske præparat. Den prognostiske værdi af tumorstørrelse er samstemmende fundet i flere veldimensionerede, prospektive kohortestudier over patienter, der ikke har haft spredning til lymfeknuderne (evidens niveau 1b). Et eksempel er DBCG's 89 program (10).

Histologi og histologisk grad

Den histologiske subtype er for enkelte former forbundet med en god prognose, hvilket omfatter rene tubulære, papillifere og mucinøse karcinomer (11). Hovedparten af karcinomerne klassificeres dog som infiltrerende ductale karcinomer (60 - 80%) eller blandingstyper. Infiltrerende ductale karcinomer blev allerede i 1957 opdelt af Bloom og Richardson (12) i prognostiske subgrupper på baggrund af omfanget af tubuli, kerneatypi og antallet af mitoser (13). Den prognostiske betydning af en modificeret Bloom og Richardson's klassifikation er påvist i Nottingham indekset (14), og resultaterne herfra er genfundet i DBCG (15) og i Sverige (16). Reproducerbarheden af den histologiske gradering er ikke optimal (17), men trods dette er der i St. Gallen opnået international konsensus (evidens niveau 1b) om brugen af malignitetsgrad (7). En detaljeret teknisk beskrivelse er udarbejdet af DBCG's udvalg for patologi.

Peritumoral karinvasion

Karinvasion i tumoren og specielt lymfovaskulær invasion er identificeret som en uafhængig prognostisk faktor i flere retrospektive undersøgelser (18 - 21). Et flertal af deltagerne ved St. Gallen mødet i 2005 pegede på karinvasion som en markør, der burde indgå i det prognostiske panel, men der blev ikke opnået konsensus. Karinvasion er standardiseret af DBCG's patologiudvalg, men ibrugtagningen afventer en opgørelse af betydningen i lavrisikogruppen fra DBCG's 89 program.

Overekspression eller amplifikation af HER-2

Ca. 24% af patienterne med brystkræft har en HER-2 positiv tumor, hvilket betyder, at der i tumoren er påvist ekspression af HER-2, der er en tyrosinkinaserceptor på kræftcellernes overflade. Overekspressionen er næsten altid forårsaget af amplifikation af HER-2 (9). HER-2 status bestemmes sædvanligvis på primærtumor ved immunohistokemi, hvor positivitet graderes fra 0 til 3+. 3+ er positiv, 0 - 1+ er negativ, medens 2+ er muligt positiv og efterfølges af FISH-test til bestemmelse af amplifikation. FISH-test kan også anvendes alene. HER-2 positiv status er i flere studier vist at være en kraftig prognostisk faktor for recidiv og tidlig død, uafhængig af de øvrige ovenfor nævnte prognostiske faktorer (22 - 25). Som følge heraf er for nyligt internationalt rekommanderet, at også HER-2 status skal indgå i definitionen af patienter med høj risiko for recidiv, som anbefales adjuverende systemisk behandling (7).

Deletion eller amplifikation af TOP2A

TOP2A genet er lokaliseret på kromosom 17q21, i det samme amplikon som *HER-2* og koder for enzymet Topoisomerase II alpha (TopoII) der er anthracyklinernes molekylære angrebepunkt. I DBCG's 89-D forsøg (CMF vs. CEF) var TOP2A status en uafhængig prognostisk markør for såvel recidivfri som samlet overlevelse. Hazard ratioen for overlevelse var 2,4 for amplifikation og 2,0 for deletion af TOP2A, medens hazard ratio til sammenligning var 1,4 for HER-2 positive. Der var ingen signifikant interaktion mellem TOP2A og HER-2 (5). Den prognostiske værdi af TOP2A er gen-

fundet i en mindre undersøgelse (26), og den prædiktive værdi af TOP2A for brug af anthracyklin er fundet i flere undersøgelser.

Alder

En negativ prognostisk betydning af ung alder blev primært påvist i et svensk kohortestudie (27), og er senere genfundet i talrige forsøg (6). En opgørelse fra DBCG's 77, 82 og 89 programmer peger på, at den negative prognostiske effekt af alder især kommer til udtryk hos patienter, der er yngre end 35 år, og som ikke har modtaget systemisk behandling (6). I overensstemmelse hermed konkluderer St. Gallen 2003 konferencen, at alder under 35 år er en negativ prognostisk faktor.

Østrogen- og progesteron-receptorer

Den prognostiske betydning af hormonreceptorstatus er mindre end betydningen af histologi og malignitetsgrad. Tilsvarende er variationen større imellem de forskellige studier. En opfølgning af 8.530 kvinder, der fik foretaget receptor bestemmelse i San Antonio, viste hos patienter med receptor positive tumorer en lille, men signifikant, forbedring i sygdomsfri overlevelse efter 5 år (28). Resultatet blev senere genfundet i en DBCG-kohorte (29), og flere andre undersøgelser har også bekræftet resultaterne (evidens niveau 2b). Både biokemiske og immunohistokemiske metoder kan anvendes ved fastlægnings af hormonreceptor status (30). Ved St. Gallen konsensus konferencen i 2005 blev det besluttet at trække ER og PgR ud af det prognostiske panel. En opgørelse af hormonreceptorernes prognostiske betydningen i lavrisikogruppen fra DBCG's 89 program afventes inden DBCG's retningslinier ændres.

Referencer

1. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-1717.
2. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *J Amer Med Assoc* 2006; 295:1658-67
3. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):719-726.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001; 344(11):783-792.
5. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KV et al. retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7483-7490.
6. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320(7233):474-478.
7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.
8. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3628-3636.
9. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1865-1878.
10. Mouridsen HT. Nye kriterier for selektion af patienter til adjuverende behandling. *DBCGs Informationsblad* 1999;29-32.
11. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1442-1448.
12. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11(3):359-377.

13. Rank F, Dombernowsky P, Jespersen NC, Pedersen BV, Keiding N. Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma. A regression analysis of prognostic factors in low-risk carcinomas from a multicenter trial. *Cancer* 1987; 60(6):1299-1305.
14. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35(6):908-912.
15. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32(3):281-290.
16. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjold B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53(1):1-8.
17. Boiesen P, Bendahl PO, Anagnostaki L, Domanski H, Holm E, Idvall I et al. Histologic grading in breast cancer--reproducibility between seven pathologic departments. South Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol* 2000; 39(1):41-45.
18. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24(1):41-47.
19. Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88(12):1900-1908.
20. Hasebe T, Sasaki S, Imoto S, Ochiai A. Prognostic significance of the intra-vessel tumor characteristics of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Virchows Arch* 2004; 444(1):20-27.
21. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240(2):306-312.
22. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15(8):2894-2904.
23. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(4):1340-1349.
24. Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3):923-930.
25. Sun JM, Han W, Im SA, Kim TY, Park IA, Noh DY et al. A combination of HER-2 status and the St. Gallen classification provides useful information on prognosis in lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101(11):2516-2522.
26. Callagy G, Pharoah P, Chin SF, Sangan T, Daigo Y, Jackson L, et al. Identification and validation of prognostic markers in breast cancer with the complementary use of array-CGH and tissue microarrays. *J Pathol* 2005;205(3):388-96
27. Adami HO, Malke B, Meirik O, Persson I, Bergkvist L, Stone B. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1985; 56(4):898-902.
28. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, III, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980; 46(12 Suppl):2884-2888.
29. Thorpe SM. Steroid receptors in breast cancer: sources of inter-laboratory variation in dextran-charcoal assays. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 9(3):175-189.
30. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB et al. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays. *Eur J Cancer* 1990; 26(4):442-449.

6.2 Polykemoterapi til patienter med operabel brystkræft

6.2.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

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

Rekommandationer

- Kemoterapi reducerer risikoen for recidiv og forlænger levetiden hos patienter med primær operabel brystkræft. Den relative effekt er tilstede i alle subgrupper, men absolutte effekt afhænger af patientens alder og prognose, herunder østrogenreceptor- og aksillymfeknudestatus.
- Kemoterapi anbefales til patienter med hormonreceptor negativ primær brystkræft, når sygdommen medfører at deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.
- Kemoterapi anbefales til kvinder under 60 år med primær hormonreceptor positiv brystkræft, når sygdommen medfører at deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.
- Når kemoterapi er indiceret anbefales det som standard at anvende et regime, der indeholder både et anthracyclin og et taxan, f.eks. sekventiel behandling med epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af docetaxel.
- Effekten af regimer der indeholder et anthracyclin, et taxan og cyklofosamid kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter, men dette bør ske under hensyn til den samlede toksicitet.
- Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 – 9 serier kemoterapi, når behandlingen administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.
- Kemoterapien kan gives før, efter eller omkring det definitive kirurgiske indgreb. Efter kirurgi bør kemoterapien starte, så snart operationssåret er helet.
- Intervaller på mindre end 3 uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien kan anvendes i specielle sammenhænge, men resultaterne af igangværende randomiserede forsøg afventes, før en generel anbefaling kan gives.
- Høj-dosis kemoterapi kan ikke anbefales uden for rammerne af klinisk kontrollerede forsøg.
- Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten modtager endokrin terapi.

6.2.2 Baggrund for anbefalingerne

Effekten af systemisk behandling på recidivfri og total overlevelse er igennem de seneste 20 år dokumenteret i talrige randomiserede forsøg. EBCTCG har gennemført en række systematiske overviews/meta-analyser, hvor den seneste opdatering er foretaget i 2000 (publiceret 2005) (3). Her dokumenteres effekten af såvel endokrin behandling som kemoterapi (enkeltstofsbehandling og kombinationer med og uden anthracyclin).

- **Kemoterapi reducerer risikoen for recidiv og forlænger levetiden hos patienter med primær operabel brystkræft. Den relative effekt er tilstede i alle subgrupper, men absolutte effekt afhænger af patientens alder og prognose, herunder østrogenreceptor- og aksillymfeknudestatus.**
- **Kemoterapi anbefales til patienter med hormonreceptor negativ primær brystkræft, når sygdommen medfører at deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.**
- **Kemoterapi anbefales til kvinder under 60 år med primær hormonreceptor positiv brystkræft, når sygdommen medfører at deres restlevetid forventes at være kortere end baggrundsbefolkningens.**

Meta-analysen om polykemoterapi publiceret af EBCTCG i 2005 dokumenterer, at polykemoterapi forlænger den recidivfrie overlevelse og den totale overlevelse (3). Kombinationskemoterapi af flere måneders varighed medfører ifølge meta-analysen en højsignifikant reduktion i recidivraten (23% proportional reduktion; $2p < 0,00001$) og i dødeligheden (17% proportional reduktion; $2p < 0,00001$). Den absolutte forbedring af overlevelsen var 3 - 10% efter 15 år. Den proportionale reduktion var uafhængig af lymfeknude- og receptorstatus, og hos hormon-receptorpositive patienter var effekten af kombinationskemoterapi på den recidivfrie og totale overlevelse uafhængig af, om der blev givet tamoxifen og uafhængig af alder op til 70 år. Hos receptornegative patienter (ER/PgR) var den proportionale reduktion i recidivraten 26% med en absolut gevinst på 9,6% (tabel 6.2).

Tabel 6.2 Væsentlige resultater fra EBCTCG's 2005 publikation (3)

	Relativ risikoreduktion (% \pm SD)	
	Dødelighed	Recidivrate
Polykemoterapi, alle aldersgrupper	17 \pm 2	23 \pm 2
40 år eller yngre	29 \pm 7	40 \pm 6
40 - 49 år	30 \pm 5	36 \pm 4
50 - 59 år	15 \pm 4	23 \pm 3
60 - 69 år	9 \pm 4	13 \pm 3
70 år og ældre	13 \pm 12*	12 \pm 11*
Polykemoterapi + Tam vs. Tam		
50 år eller yngre	35 \pm 10*	36 \pm 8
50 - 69 år	11 \pm 4	15 \pm 4

* SD > 10 og dermed usikkert fund

Størrelsen af den absolutte effekt er afhængig af risikoen for recidiv. Den absolutte gevinst efter 5 år er således 15% hos aksillymfeknudepositive patienter (< 50 år) sammenlignet med en absolut forskel på 10% hos patienter uden metastaser i aksillen. EBCTCG meta-analyserne (3) har begge inkluderet et større antal patienter uden lymfeknudespredning, og 2000 analysen viser en signifikant effekt på både recidivfri og total overlevelse i alle aldersgrupper op til 70 år (tabel 6.5). Det kan således konkluderes, at polykemoterapi forbedrer recidivfri og total overlevelse hos både præ- og postmenopausale patienter (op til 70 år) med og uden spredning til lymfeknuderne i aksillen (level 1a evidens). Det ses dog, at effekten er relativt beskedent hos patienter på 60 - 69 år. Af meta-analyserne fremgår, at den absolutte risikoreduktion er ca. dobbelt så stor hos patienter, der er 50 - 59 år med hormonreceptornegativ tumor, sammenlignet med de 50 - 69-årige med hormonreceptorpositiv tumor.

- **Når kemoterapi er indiceret anbefales det som standard at anvende et regime, der indeholder både et anthracyclin og et taxan, f.eks. sekventiel behandling med epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af docetaxel.**
- **Effekten af regimer der indeholder et anthracyclin, et taxan og cyklofosamid kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter, men dette bør ske under hensyn til den samlede toksicitet.**

EBCTCG meta-analysen fra 2005 om polykemoterapi inkluderer 14 forsøg med randomisering til anthracyclinbaseret kemoterapi (f.eks. cyklofosamid, adriamycin og 5-

fluorouracil (CAF) eller cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF)) vs. CMF (cyklofosamid, metotrexat og 5-fluorouracil) (3). Meta-analysen er baseret på individuelle data fra 14.470 patienter inklusiv 5.352 første recidiver og 3.847 dødsfald (evidens niveau 1a). Tilføjelse af et anthracyclin medfører en yderligere signifikant reduktion i recidivraten (11% (SD 3); proportional reduktion; 2p = 0,001) og i dødeligheden (16% (SD 3); proportional reduktion; 2p = 0,00001). Den absolutte forbedring af overlevelsen efter 5 år var 3% og efter 10 år 4%.

I forsøg med direkte sammenligning mellem CMF, CAF eller CEF er reduktionen af recidivrisiko 17% - 19% (SD 6 - 7) og i brystkræftdødeligheden på 25% - 26% (SD 6 - 8).

Betydningen af at tilføje en antimetabolit til kombinationen af et anthracyclin og cyklofosamid er aldrig blevet afklaret, ligesom den optimale administrationsmåde og dosis er ukendt. Af historiske grunde har fluorouracil været inkluderet i hovedparten af de adjuverende regimer, og forøger næppe den samlede toksicitet væsentligt.

Der er level 1b evidens – baseret på meta-analyse af mere end 15.000 patienter – for at taxan-holdig kemoterapi medfører en forbedring i såvel den recidivfrie som i den totale overlevelse sammenlignet med ikke taxan-holdig kemoterapi. I en meta-analyse af publicerede data bekræftes dette, men størrelsesorden er dog ikke afklaret. Den absolutte gevinst på recidivfri og total overlevelse var 3% og 2% med mindre variationer i forskellige undergrupper (4) (tabel 6.3). Det er fortsat uafklaret, hvordan taxan bør kombineres med anden kemoterapi - konkositant eller sekventielt herunder timing i forhold til andre stoffer og kombinationer. Endelig er det uafklaret, hvilket taxan der bør vælges.

Tabel 6.3 Taxaner i den adjuverende situation, fra Bria et al. (4).

Reference	Antal patienter	Median follow up (mo)	Design	DFS (%)	OS (%)
MDACC (5)	259	60	4 FAC	83	NR
	265		4 P + 4 FAC	86	
CALGB 9344 (6)	1551	69	4 AC	65	68
	1570		4 AC + 4 P	70*	74*
NSABP B-28 (7)	1528	64	4 AC	72	85
	1531		4 AC + 4 P	76*	85
HeCOG (8)	297	62	4 E + 4 CMF	68	81
	298		4 E + 4 P + 4 CMF	70	84
ECTO (9)	453	60	4 A + 4 CMF	73	87
	431		4 AP + 4 CMF	80*	91
US Oncology (10)	510	43	4 AC	87	91
	506		4 DC	91	94
PACS 01 (11)	1003	60	6 FEC	73	87
	996		3 FEC + 3 D	78*	91*
BCIRG 001 (12)	745	55	6 FAC	68	81
	746		6 DAC	75*	87*
ECOG 2197 (13)	1441	59	4 AC	87	93
	1444		4 AD	87	94

F.U.: follow-up, F: fluorouracil; A: adriamycin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; M: methotrexate; D: docetaxel; NR: not reported *: p<0.05

	RR	95 % CI	Absolute benefit (%)
DFS	0.86	(0.81-0.90)	3.3
OS	0.87	(0.81-0.93)	2.0

Meta-analysen (tabel 6.3) viser, at randomiserede forsøg med CEF, CAF, E og A efterfulgt af CMF medfører en signifikant forbedret recidivfri og total overlevelse sammenlignet med CMF (level 1a evidens). Regimer uden fluorouracil og/eller med tillæg af paclitaxel eller docetaxel må anses for acceptable, f. eks. som anvendt i PACS01 (11) med sekventiel CEF og docetaxel.

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

EBCTCG 1998 meta-analysen inkluderer 11 forsøg med randomisering til forskellig varighed af samme kemoterapi, sædvanligvis CMF. I EBCTCG analysen opdeles forsøgene i to grupper, afhængig af om de sammenligner mindst 6 måneders behandling med længere behandling eller mindre end 6 måneders behandling med længere behandling. Antallet af patienter er dog selv i meta-analysen kun cirka 3.500 i hver af de to grupper, og analysen har derfor ikke en statistisk styrke, der tillader en entydig konklusion. Analyseres de to grupper sammen, medfører længere behandling en ikke-signifikant forlængelse af den recidivfrie overlevelse på 7% ($p = 0,06$) og ingen forskel i total overlevelse (14). I en fransk undersøgelse (FASG 01) blev 621 patienter randomiseret til postoperativ kemoterapi med 3 serier CEF (E 50 mg/m²), 6 serier CEF (E 50 mg/m²) eller 3 serier CEF (E 75 mg/m²). Forsøget viste en signifikant længere recidivfri og total overlevelse efter 6 serier CEF sammenlignet med 3 serier CEF uanset dosis af epirubicin (15). De tilgængelige data tillader således ikke en entydig afklaring af behandlingsvarigheden, men antyder at det optimale er 6 til 9 serier, når kemoterapien administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.

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

Hos patienter med operabel brystkræft kan kemoterapi gives før det definitive kirurgiske indgreb, når en tumorskrumpning er hensigtsmæssig forud for et brystbevarende indgreb. Seks randomiserede forsøg har sammenlignet overlevelsen efter primær eller neoadjuverende kemoterapi med overlevelsen efter postoperativ eller adjuverende kemoterapi (16). Det største af forsøgene er gennemført af NASBP, og i forsøget blev 1.523 patienter med operabel brystkræft (T1-3) randomiseret til 4 serier AC efterfulgt af kirurgi vs. kirurgi efterfulgt af 4 serier AC (17). I lighed med fem mindre tilsvarende forsøg var der ingen forskel i levetiden efter primær kemoterapi sammenlignet med primær kirurgi (18).

Betydningen af at udsætte starten af den systemiske behandling er aldrig belyst i randomiserede forsøg. Retrospektive opgørelser støtter ikke entydigt antagelsen om, at tidlig start på kemoterapi efter operationen er vigtig for prognosen (19, 20). Der er dog ingen kliniske eller biologiske holdepunkter for, at en udsættelse af starttidspunktet kan have en gunstig effekt. Forsøg, der indebærer en udsættelse af starttidspunktet, kan derfor ikke forsvares etisk. Ventetiden til information og start af behandling er

en belastning for kræftpatienterne og bør derfor reduceres mest muligt. Ud fra en biologisk betragtning bør tidlig behandling også være at foretrække.

- **Intervaller på mindre end 3 uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien kan anvendes i specielle sammenhænge, f.eks. til patienter med særlig stor risiko for recidiv.**
- **Høj-dosis kemoterapi kan ikke anbefales uden for rammerne af klinisk kontrollerede forsøg.**

I NSABP B-22 og B-25 førte større dosisintensitet eller totaldosis af cyklofosamid ikke til en forbedring i recidivfri eller total overlevelse (21, 22). Anthracyklinerne ser ud til at have en tærskelværdi, og for doxorubicin er tærsklen formentlig 50 – 60 mg/m², når behandlingen gives med tre ugers intervaller i kombination med cyklofosamid (AC) eller cyklofosamid og fluorouracil (CAF). Sammenlignet med standarddoser 60 mg/m² af doxorubicin i CAF førte lavere doser (30 og 40 mg/m²) til kortere recidivfri og total overlevelse i CALGB 8541 (23). I INT 0148/CALGB 9344 førte en tilsvarende eskalation af doxorubicin fra 60 til 75 eller 90 mg/m² ikke til bedre recidivfri eller total overlevelse (6). For epirubicin er tærskelværdien 90 – 100 mg/m², når behandlingen gives med tre ugers intervaller. To randomiserede forsøg har således vist en længere recidivfri og total overlevelse ved eskalation af epirubicin fra 50 - 60 mg/m² til 100 mg/m² (24, 25). Toksiciteten forøges dog samtidigt betydeligt, og i NCI-C undersøgelsen førte epirubicin doser på 100 - 120 mg/m² og kumulative doser på 720 – 800 mg/m² til en øget hyppighed af akut myeloid leukæmi (14). Der er på nuværende tidspunkt således evidens (niveau 1b) for, at en moderat dosisøgning af epirubicin til 100 mg/m² forbedrer effekten af postoperativ kemoterapi. Resultaterne af individuel dosisjusteret CEF (SBG 2000-1) afventes.

Intergroup's forsøg INT 9741 sammenlignede, baseret på en matematisk baseret cellevækstmodel (26), samme kemoterapi givet med 3 ugers interval og 2 ugers interval. Sidstnævnte benævnes dose-dense kemoterapi, og blev givet med understøttende vækstfaktor behandling. I forsøget indgik 2.005 kvinder med brystkræft, som også blev randomiseret (2 x 2 faktorielt design) til sekventiel vs. samtidig cyklofosamid og doxorubicin. Forsøget viste en længere recidivfri og total overlevelse i gruppen randomiseret til dose-dense kemoterapi, og samme effekt af sekventiel og samtidig kemoterapi (27). Observationstiden er dog meget kort, og resultaterne er endnu ikke stabile. På grund af den understøttende behandling med vækstfaktorer var toksiciteten og specielt risikoen for neutropen feber ikke øget.

Ved højdosis kemoterapi gives høje enkeltdoser af kemoterapi ofte i kombination med autolog knoglemarvstransplantation eller reinfusion af perifere stamceller. Dosisintensiv kemoterapi refererer til kemoterapi i konventionelle doser givet med kortere intervaller, ofte i kombination med vækstfaktorer. Der er publiceret to randomiserede forsøg, som begge inkluderede mindre end 150 patienter og derfor ikke har tilstrækkelig styrke til at være af nogen værdi. På ASCO mødet i 1999 blev to større randomiserede forsøg fremlagt fra henholdsvis CALGB – SWOG (abstrakt # 1a) og Scandinavian Breast Group (SBG) (28). Efter en median opfølgning på 37 måneder viste CALGB - SWOG undersøgelsen ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse. Antallet af recidiver var lavere i højdosis gruppen, men samtidigt var der et højt antal af toksiske dødsfald. Den skandinaviske forsøg var ligeledes uden signifikante forskelle, men her var kontrolarmen doseskaleret CEF.

Sammenlagt konkluderes, at der ikke er sikker evidens for, at højdosis eller dosis-intensiv kemoterapi forbedrer overlevelsen (29). Disse behandlinger kan derfor fortsat ikke anbefales udenfor klinisk kontrollerede forsøg (30, 31).

- **Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten modtager endokrin terapi.**

Både for kvinder over og under 50 år viste EBCTCG 2000 analysen samme effekt af kemoterapi uafhængigt af, om patienten samtidigt eller efterfølgende blev behandlet med kemoterapi. Den samlede konklusion er, at tillæg af kemoterapi til tamoxifen medfører en forbedret overlevelse. Eksperimentelle data og et enkelt randomiseret klinisk forsøg (32) har antydnet, at sekventiel behandling (kemoterapi efterfulgt af tamoxifen) medfører en behandlingsgevinst ved sammenligning med konkurrent behandling.

Referencer

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16:1569-1583.
2. American Cancer Society, National Comprehensive Cancer Network. Additional treatment (adjuvant therapy) after surgery of non-hormone responsive tumors. www.nccn.org . 2005.
Ref Type: Electronic Citation
3. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
4. Bria E, Nistico C, Cuppone F, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106: 2337-44.
5. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1073-1079.
6. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:976-983.
7. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23:3686-3696.
8. Fountzilas G, Skarlos D, Dafni U, Gogas H, Briasoulis E, Pectasides D et al. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005; 16:1762-1771.
9. Gianni L, Baselga J, Eirmann W, et al. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO): Improved freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide methotrexate and fluoruracil (abstract 513). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
Ref Type: Abstract
10. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381-7.
11. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-71.
12. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2302-2313.
13. Goldstein L, O'Neill A, Sparano JA, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer (abstract 512). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
Ref Type: Abstract
14. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930-942.
15. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, Fargeot P, Bremond A, Namer M et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal,

- node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:298-305.
16. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:169-185.
 17. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685.
 18. Green M, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16:871-84, 889.
 19. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:584-590.
 20. Cold S, During M, Ewertz M, Knoop A, Moller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer* 2005; 93:627-632.
 21. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15:1858-1869.
 22. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17:3374-3388.
 23. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1205-1211.
 24. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5- year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:602-611.
 25. Piccart MJ, Di LA, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3103-3110.
 26. Seidman AD. Current status of dose-dense chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;1-6.
 27. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21:1431-1439.
 28. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmstrom P et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet* 2000; 356:1384-1391.
 29. Zander AR, Kroger N. High-dose therapy for breast cancer - a case of suspended animation. *Acta Haematol* 2005; 114:248-254.
 30. Rodenhuis S. Is high-dose chemotherapy dead? *Eur J Cancer* 2005; 41:9-11.
 31. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3357-3365.
 32. Albain KS, Green JP, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814) (abstract 143). *Proc Am Soc Clin Oncol* . 2002.
Ref Type: Abstract

6.3 Trastuzumab til patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft

6.3.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen.

Rekommandationer

- Tillæg af trastuzumab til kemoterapi for metastaserende brystkræft øger responsrate, median tid til progression og median overlevelse.
- Trastuzumab i kombination med antracyclinholdig kemoterapi medfører uacceptabel høj frekvens af kardiotoxicitet.
- Antineoplastisk effekt af trastuzumab ses kun hos patienter med HER-2 positiv brystkræft.
- Et års behandling af patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft med trastuzumab givet ugentligt eller hver 3. uge konkurrent til taxan-holdig kemoterapi eller sekventielt til kemoterapi medfører en statistisk højsignifikant ca. 50% reduktion af risiko for recidiv og en i et forsøg statistisk signifikant, i to forsøg non-signifikant reduktion af dødeligheden inden for de første 2 - 4 år efter randomisering.
- Effekten er uafhængig af nodalstatus, alder, hormonreceptorstatus og art af kemoterapi.
- Det er uafklaret, hvorvidt denne effekt vil vedvare og eventuelt forøges med forlænget observation.
- Det er uafklaret, hvorvidt trastuzumab bedst gives konkurrent til eller sekventielt til adjuverende kemoterapi. Det er uafklaret, hvorvidt adjuverende trastuzumab reducerer recidivrisiko også hos patienter, som ikke modtager adjuverende kemoterapi. Den optimale behandlingsvarighed er uafklaret. Den optimale doseringsmåde (ugentlig, 3-ugentlig) er uafklaret.
- Trastuzumab givet adjuverende øger incidensen af asymptomatisk fald i LVEF op til 19% og inkompenaseret hjertesygdom op til 4%. Data fra et studie antyder, at hjertepåvirkningen er reversibel. Data fra to studier antyder, at graden af hjertepåvirkning er højest, når trastuzumab gives sekventielt til antracyclinholdig kemoterapi. Prediktive faktorer for udvikling af hjertepåvirkning er i øvrigt ikke sikkert identificeret.

6.3.2 Baggrund for anbefalingerne

Trastuzumab (Herceptin®) er et humaniseret murint monoklonalt antistof rettet mod den ekstracytoplasmatiske del af human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2).

- **Tillæg af trastuzumab til kemoterapi for metastaserende brystkræft øger responsrate, median tid til progression og median overlevelse.**
- **Trastuzumab i kombination med antracyclinholdig kemoterapi medfører uacceptabel høj frekvens af kardiotoxicitet.**
- **Antineoplastisk effekt af trastuzumab ses kun hos patienter med HER-2-positiv brystkræft.**

Trastuzumab er undersøgt i to mindre randomiserede forsøg som 1. linie behandling af patienter med metastaserende HER-2-positiv brystkræft. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage kemoterapi alene (i det ene forsøg adriamycin + cyclofosfamid (AC) eller paclitaxel (1) og i det andet forsøg docetaxel (2)) eller i kombination med trastuzumab. I begge forsøg medførte tillæg af trastuzumab til kemoterapi højere

responsrate, længere median tid til progression samt en ca. 38% forlængelse af den mediane overlevelse. Blandt patienter, som modtog AC + trastuzumab, registreredes kardiotoxicitet hos 27%, heraf sværere hos 16%. Blandt patienter, som modtog paclitaxel + trastuzumab var tallene 13% og 2% (1). I forsøget med docetaxel + trastuzumab sås hjerteinsufficiens hos 2%, mens 21% udviklede asymptomatisk signifikant fald i venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) (2).

Den antineoplastiske effekt af trastuzumab er vist kun at forekomme hos patienter med HER-2-positiv sygdom bedømt ved immunohistokemi (overekspression af HER-2 med 3+) eller ved FISH-test (amplifikation af genet, som koder for HER-2) (3, 4).

Trastuzumab er registreret i 1998 i USA og i 2000 i Europa til behandling af patienter med metastaserende HER-2 positiv brystkræft enten som enkeltstof eller i kombination med kemoterapi. Trastuzumab er i Danmark almindeligt anvendt til behandling af patienter med HER-2 positiv metastaserende brystkræft oftest i kombination med kemoterapi.

- **Et års behandling af patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft med trastuzumab givet ugentligt eller hver 3. uge konkommittant til taxan-holdig kemoterapi eller sekventielt til kemoterapi medfører en statistisk højsignifikant ca. 50% reduktion af risiko for recidiv og en i et forsøg statistisk signifikant, i to forsøg non-signifikant reduktion af dødeligheden inden for de første 2 - 4 år efter randomisering.**
- **Effekten er uafhængig af nodalstatus, alder, hormonreceptorstatus og art af kemoterapi.**
- **Det er uafklaret, hvorvidt denne effekt vil vedvare og eventuelt forøges med forlænget observation.**
- **Det er uafklaret, hvorvidt trastuzumab bedst gives konkommittant til eller sekventielt til adjuverende kemoterapi. Det er uafklaret, hvorvidt adjuverende trastuzumab reducerer recidivrisiko også hos patienter, som ikke modtager adjuverende kemoterapi. Den optimale behandlingsvarighed er uafklaret. Den optimale doseringsmåde (ugentlig, 3-ugentligt) er uafklaret**

Trastuzumab er undersøgt som adjuverende behandling i tillæg til adjuverende kemoterapi og eventuelt endokrin terapi og radioterapi i fire større og et mindre forsøg. Resultater fra interim-analyser fra disse forsøg er for nylig publiceret. De er alle meget tidlige med median observationstid mellem 1 og 3 år. Alle analyser er imidlertid foretaget i henhold til en på forhånd fastlagt analyseplan baseret på antal indtrufne hændelser.

I USA er foretaget to forsøg, som er analyseret kombineret (5). I det ene forsøg modtog patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft adjuverende kemoterapi med AC 4 serier hver 3. uge efterfulgt af paclitaxel 4 serier hver 3. uge. Ved randomisering modtog patienterne yderligere trastuzumab i et år givet ugentligt konkommittant og sekventielt til paclitaxel eller ej. I det andet forsøg bestod kemoterapi af 4 serier AC hver 3. uge efterfulgt af 12 serier paclitaxel givet ugentligt. Ved randomisering modtog patienter trastuzumab eller ej som i det første forsøg. Patienterne modtog herudover endokrin og radioterapi i henhold til vanlig praksis. Den kombinerede analyse er de eksperimentelle arme og kontrolarmene slået sammen. Der indgik i alt 3.351 patienter.

51% var under 50 år, 16% var ældre end 59 år. 52% havde hormonreceptorpositiv tumor. 6% havde N0 tumor. Efter median observationstid på to år fandtes hazard ratio (HR) for sygdomsfri overlevelse (DFS) at være 0,48 (95%; CI 0,39 - 0,59), for fjernrecidivfri overlevelse (DDFS) HR 0,47 (0,37 - 0,61), og for overlevelse (OS) HR 0,67 (0,48 - 0,93). Efter tre år var 94,3% hhv. 91,7% i live og efter fire år 91,4% hhv. 86,6% (absolut forskel 4,8% (0,6% - 9,0%). I subgruppe-analyser fandtes, at effekten af trastuzumab på HR for DFS var uafhængig af nodalstatus, alder og hormonreceptorstatus.

I et multinationalt forsøg (HERA) (6) blev patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft efter at have modtaget adjuverende kemoterapi i henhold til lokal praksis randomiseret til enten kontrol eller et års eller to års behandling med trastuzumab givet ugentligt sekventielt til kemoterapi og eventuel strålebehandling. Endokrin terapi blev givet i henhold til lokal praksis. Den publicerede interim-analyse omfatter kun kontrollarmen og armen med et års behandling med trastuzumab. Der indgik 3.387 patienter. Median alder var 49 år. 16% var ældre end 59 år. Ca. 52% have hormonreceptorpositiv tumor. 33% havde N0 tumor og 15% have Nx tumor (præoperativ kemoterapi). 68% modtog antracyclinholdig kemoterapi uden taxan og 26% modtog såvel antracyclin- som taxan-holdig kemoterapi. Efter median observationstid på et år fra randomisering var HR for DFS 0,54 (0,43 - 0,67), for DDFS 0,49 (0,38 - 0,63) og for OS 0,76 (0,47 - 1,23). Efter to år var 96,0% hhv. 95,1% i live. I subgruppe-analyser fandtes, at effekten af trastuzumab på HR for DFS var uafhængig af nodalstatus, alder, hormonreceptorstatus og arten af kemoterapi.

I BCIRG-studiet (7), som kun er publiceret som et abstract, randomiseredes patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft til enten 1) adjuverende kemoterapi med AC 4 serier givet hver 3. uge efterfulgt af paclitaxel 4 serier givet hver 3. uge; 2) den samme kemoterapi med tillæg af trastuzumab givet ugentligt i et år konkommittant og sekventielt til paclitaxel; eller 3) docetaxel + paclitaxel 6 serier givet hver 3. uge samt et års behandling med trastuzumab givet konkommittant og sekventielt til kemoterapi. Der indgik 3.222 patienter. Ca. 52% var under 50 år. 54% have hormonreceptorpositiv tumor. 29% havde N0 tumor. Efter median observationstid på 23 måneder fandtes HR for DFS at være i arm 2 hhv. 3 0,49 (0,37 - 0,66) og 0,61 (0,47 - 0,79). Efter tre år var den absolutte forskel 9% hhv. 6%). Data vedr. OS blev ikke givet.

Endelig blev i et mindre finsk forsøg (8) patienter med operabel brystkræft randomiseret til at modtage enten 3 serier kemoterapi med docetaxel givet hver 3. uge eller 9 serier vinorelbine givet ugentligt, i begge arme efterfulgt af 3 serier kemoterapi med cyklofosamid + epirubicin + fluorouracil. Blandt patienter med HER-2 positiv sygdom randomiseredes yderligere mellem trastuzumab i 9 uger givet ugentligt sammen med docetaxel eller vinorelbine eller ej. Der indgik 232 patienter i randomiseringen mellem trastuzumab eller ej. Medianalder var ca. 50 år. Ca. 47% have hormonreceptorpositiv sygdom. Ca. 16% have N0 tumor. Efter median observationstid på 3 år fandtes HR for DFS at være 0,42 (0,21 - 0,83), for DDFS 0,29 (0,13 - 0,64) og for OS 0,41 (0,16 - 1,08) (baseret på 6 hhv. 14 dødsfald). Effekten på DFS var uafhængig af nodalstatus.

- **Trastuzumab givet adjuverende øger incidensen af asymptomatisk fald i LVEF op til 19% og inkomenseret hjertesygdom op til 4%. Data fra et studie antyder, at hjertepåvirkningen er reversibel. Data fra to studier antyder, at graden af hjertepåvirkning er højest, når trastuzumab gives sekventielt til antracyclinholdig kemoterapi. Prediktive faktorer for udvikling af hjertepåvirkning er i øvrigt ikke sikkert identificeret**

I alle forsøg er hjertefunktionen monitoreret bl.a. gennem serielle målinger af LVEF. I de to amerikanske forsøg (5) blev trastuzumab-behandlingen afbrudt pga. signifikant fald i LVEF hos 19%, hvoraf 5% havde symptomatisk hjertesygdom. I det ene af de amerikanske forsøg fandtes incidensen af inkomenseret hjertesygdom at være 4,1% (31 patienter) i trastuzumab-armen og 0,8% i kontrol-armen. Blandt de 31 patienter er 27 fulgt op længere tid end 6 måneder efter konstateret hjertepåvirkning. Kun en patient havde fortsat hjertesymptomer. Det fandtes, at hyppigheden af inkomenseret hjertesygdom blandt trastuzumab-behandlede var højest hos ældre patienter og hos patienter med LVEF lavt i normalområdet før behandling (9). I det andet forsøg fandtes frekvensen af svær hjertesygdom at være 2,9% hhv. 0%. En patient døde af kardiomyopati (5). I HERA-studiet ophørte 5,5% med trastuzumab pga. bivirkninger inklusive asymptomatisk fald i LVEF (6). 7% vs. 2% havde signifikant i LVEF, 1,7% vs. 0% have symptomatisk hjertesygdom og 0,5% vs. 0% have svær hjertesygdom. Ingen patient i trastuzumab-gruppen er død af hjertesygdom. I BCIRG-studiet (7) fandtes signifikant fald i LVEF hos 9%, 17% hhv. 8% og forekomst af klinisk signifikante hjertebegivenheder hos 1,0%, 2,3% og 1,3%. Middel LVEF fandtes før forsøget at være 64% i alle tre grupper. Efter 700 måneders observation fandtes middel LVEF at være 62%, 61% hhv. 65%. Ingen kardielle dødsfald er observeret.

Endelig fandtes i det finske forsøg (8) ingen påvirkning af LVEF med opfølgning i tre år. Ingen tilfælde af hjertesygdom blev observeret i trastuzumab-armen.

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 HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *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. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, Guthel JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (2002);20:719-726.
4. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Dressler L, Muss H, et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(H) infusion versus 3H infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for the HER-2 positive MBC and randomized for T in HER-2 normal MBC. (abstract 512). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004.
5. Romond EH, Perez EA, Bryant JB, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* (2005); 353:1673-1684.
6. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* (2005);353:1659-1672.
7. 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 HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. (abstract 1) *Breast Cancer Res Treatment* (2005); 94(supplement 1).
8. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-K, Bono P, Alanko T, Kataja V. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* (2006);354:809-820.
9. 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.

6.4 Endokrin behandling ved operabel brystkræft

6.4.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Internationale konsensus dokumenter (1, 2) og eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende (3 – 8).

Rekommandationer

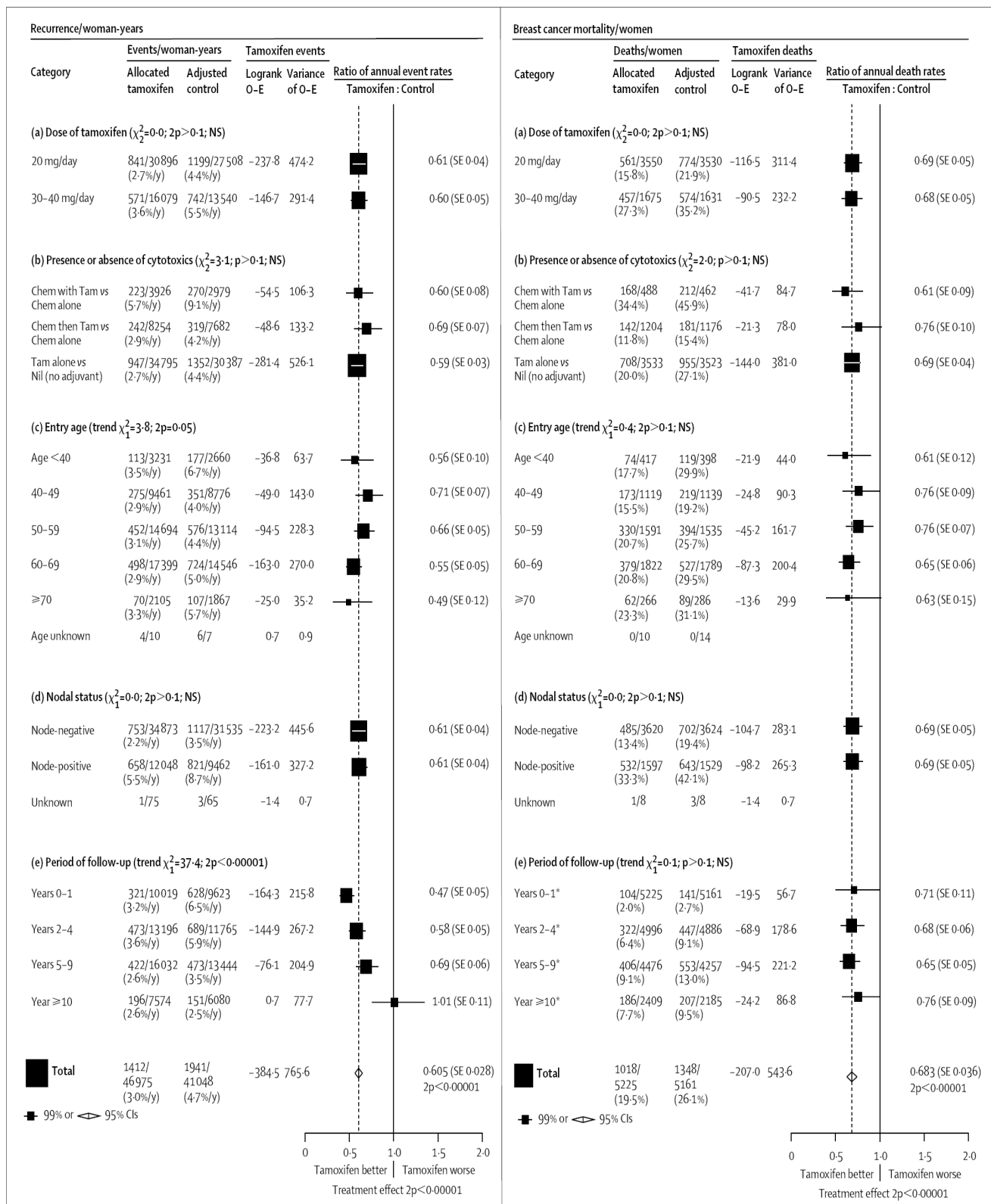
- Endokrin behandling anbefales til patienter med hormonreceptor-positive tumorer, hvis den forventede 5 års overlevelse efter operation for primær brystkræft er dårligere end baggrundsbefolkningens.
- Den anbefalede varighed af endokrin behandling med tamoxifen alene er 5 år efter afsluttet kemoterapi eller ovariektomi.
- En daglig dosis på 20mg anbefales for tamoxifen.
- Optimal endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positive tumorer bør inkludere en aromatasehæmmer, med mindre der foreligger relativ kontraindikation for denne.
- Anbefalingen af tamoxifen og/eller aromatasehæmmere er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.
- Aromatasehæmmerbehandling anbefales ikke til præmenopausale kvinder.
- Den optimale varighed, sekvens, eller type af aromatasehæmmer er ikke afklaret.
- Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales til kvinder med primær operabel receptor-positiv brystkræft, som ikke ønsker kemoterapi.
- Ovariel suppression kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.

6.4.2 Baggrund for anbefalingerne

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

EBCTCG indsamlede i 2000 individuelle data på alle kvinder, der før 1995 indgik i en randomiseret undersøgelse af tamoxifen vs. ingen tamoxifen. Denne seneste EBCTCG analyse er publiceret i 2005 og omfatter 80.000 kvinder fra 71 randomiserede undersøgelser (9, 10). EBCTCG analysen viser, at behandling med tamoxifen i 5 år medfører en højsignifikant reduktion af risikoen for både recidiv (15 års absolut gevinst 11,8%; SE 1,3) og død (15 års absolut gevinst 9,2%; SE 1,2). Tabel 6.4 viser, at for østrogen-positive/ukendte (ER) patienter er effekten af tamoxifen uafhængig af dosis (20 vs. 30 - 40mg), alder, lymfeknudestatus, og om der er givet kemoterapi. Der er ikke signifikant forskel på 5 og 10 års behandling (data ikke vist). Behandlingseffekten er vedvarende og voksende helt op til 15 års follow-up, svarende til en konstant hazard-ratio (HR), som ikke ændrer sig efter behandlingsophør.

Tabel 6.4: Væsentlige resultater fra EBCTCG's 2000 meta-analyse



Overview undersøgelsen viser, at effekten af 5 års tamoxifen er størst i gruppen med kendt ER-positiv sygdom, mindre i gruppen med receptor-ukendt sygdom (fortyndingseffekt) og fraværende i gruppen af ER-negative. Værdien af progesteronreceptorer (PgR) er også evalueret i overview undersøgelsen (9). Det er ER- og ikke PgR status, som prædikerer effekten af tamoxifenbehandling, hvis begge receptorer er kendt. Kun meget få patienter har ER-negative og PgR-positive tumorer, hvilket giver en ringe statistisk styrke i de indirekte sammenligninger. Samtidigt antyder biologiske forsøg, at østrogen stimulation er en forudsætning for tilstedeværelsen af PgR i cellerne. Patienter med PgR-positive og ER-negative tumorer betragtes derfor som hormonreceptor-positive.

I DBCG's først program blev værdien af 1 års behandling med tamoxifen vurderet i protokol DBCG 77-1c. Protokollen inkluderede postmenopausale patienter med tumorer > 50mm og/eller spredning til lymfeknuderne i samsidige aksil. I alt 1.716 patienter og heraf 1.154 under 70 år blev randomiseret til tamoxifen plus strålebehandling vs. strålebehandling alene. Efter en median observationstid på 8 år medførte tamoxifen en signifikant øgning i den recidivfri og absolutte overlevelse (38% vs. 33%) og overlevelse (45% vs. 40%) (11).

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

EBCTCG analysen publiceret i 2005 dokumenterer (evidens niveau 1a), at tamoxifen har en signifikant effekt på både recidivrate og dødelighed hos alle patienter med primær brystkræft, når tumoren er ER-positiv eller ukendt. Tamoxifen kan derfor anbefales til alle patienter med en forventet overlevelse ringere en baggrundsbefolkningens, såfremt tumor ikke er receptor-negativ. Resultaterne fra DBCG 77-1c og 82-b er inkluderet i EBCTCG analysen og modsiger ikke den samlede konklusion.

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

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen tyder på, at tamoxifen givet i to år eller kortere er mindre effektivt end tamoxifen givet i 5 år (9).

I DBCG 89-c protokollen randomiseredes postmenopausale, højrisikopatienter med receptor-positive/ukendte tumorer til postoperativ endokrin behandling med tamoxifen i 1 år vs. tamoxifen i 2 år vs. tamoxifen i 6 måneder efterfulgt af megestrolacetat i 6 måneder. Forsøget inkluderede 2.297 patienter i perioden 1990 til 1996 og viste med en median observationstid på 4 år ingen signifikant forskel på tid til recidiv eller overlevelse (13). Disse resultater er i overensstemmelse med EBCTCG meta-analysen.

Tre publicerede randomiserede forsøg af 2 vs. 5 års tamoxifen bekræfter resultatet af EBCTCG meta-analysen. Swedish Breast Cancer Cooperative Group (SBCG) fandt en relativ reduktion på 18% i både recidivfri (95% CI 4 - 29) og samlet overlevelse

(95% CI 1 - 31) hos 1.744 postmenopausale overvejende ER-positive patienter randomiseret til 5 års tamoxifen ved sammenligning med 1.801 patienter randomiseret til tamoxifen i 2 år (14). Ingen af patienterne i den svenske undersøgelse havde fået kemoterapi. I et forsøg fra Current Trials Working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group blev 2.937 patienter randomiseret til fortsat tamoxifen i 3 år vs. ingen fortsat tamoxifen efter 2 års behandling med tamoxifen og forudgående primær behandling (inkl. kemoterapi) for operabel brystkræft. Efter en median opfølgning på 2 år var der en signifikant reduktion i den recidivfrie overlevelse, men ingen signifikant forskel i den samlede overlevelse (15). De to forsøg inkluderede overvejende postmenopausale patienter, og der er ingen randomiserede forsøg, der kan afklare den optimale varighed af tamoxifen efter forudgående kemoterapi hos præmenopausale patienter. Samme resultat er fundet i et italiensk forsøg, hvor 1.901 patienter blev randomiseret til 2 vs. 5 års behandling med tamoxifen (16).

Der er ingen holdepunkter for, at behandling med tamoxifen ud over 5 år forlænger den recidivfrie overlevelse eller overlevelsen ud over det, der kan opnås med 5 års behandling. Der er ikke fundet nogen forbedring af overlevelsen i tre publicerede forsøg, der tilsammen inkluderer 1.700 patienter randomiseret til 5 års tamoxifen vs. mere end 5 års behandling. I den skotske undersøgelse var der ingen forskel i den recidivfrie overlevelse (17), i NSAPB B-14 var der en signifikant kortere recidivfri overlevelse i tamoxifen gruppen (18), medens der i ECOG undersøgelsen var en signifikant bedre overlevelse (19). To store forsøg, aTTom og ATLAS, forventes tilsammen at ville randomisere 20.000 patienter til kortere vs. længere varende behandling med tamoxifen.

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

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

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen viser, at en daglig dosis tamoxifen på 20mg giver en effekt i samme størrelsesorden som 30 - 40mg dagligt (*tabel 6.4*) (9). Ingen randomiserede forsøg har undersøgt betydningen af dosis.

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

- **Optimal endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positive tumorer bør inkludere en aromatasehæmmer, med mindre der foreligger relativ kontraindikation for denne.**

Syntesen af østrogen involverer en aromatisering af androgener, og kan derfor hos postmenopausale reduceres til få % af udgangsværdien med aromataseinaktiverende eller -hæmmere.

Rationalet for at anvende aromatasehæmmere i adjuvant behandling af postmenopausale kvinder er, at præparatgruppen er mere effektiv end tamoxifen ved fremskredne sygdom og mere effektiv end megestrolacetat ved 2. linie behandling. Der er tre 3.

generations aromatasehæmmere i klinisk afprøvning: Anastrozol (ATAC, ITA, ABCSG 8/ARNO 95), letrozol (BIG 1-98, MA-17), exemestan (IES), men ingen studier som direkte randomiserer mellem dem. Mere end 27.000 kvinder med tidlig brystkræft har deltaget i nedenstående 6 studier.

Tre hovedstrategier er undersøgt:

- Primær behandling i stedet for tamoxifen (ATAC, BIG 1-98).
- Sekventiel behandling efter 2 – 3 års tamoxifen (IES, ITA, ABCSG 8/ARNO 95).
- Forlænget behandling efter 5 års tamoxifen (MA-17).

Et resumé af studierne kan ses i *tabel 6.5*, og de enkelte studier er gennemgået i det følgende.

Tabel 6.5

	ATAC	BIG 1-98	ITA	IES	ABCSG 8/ ARNO 95	MA-17
Behandlings- strategi	Primær	Primær	Sekventiel	Sekventiel	Sekventiel	Forlænget
Aromatase- hæmmer	Anastrozol	Letrozol	Anastrozol	Exemestan	Anastrozol	Letrozol
Antal patienter	6241	8028	448	4742	3224	5170
Medianalder	64	61	63	64	62	62
Lymfeknude- negative %	61	59	0	51	74	50
ER-positive %	84	100	91	81	96	97
Kemoterapi %	21	25	67	32	0	45
Median follow- up mdr.	68	26	36	31	28	30
HR for DFS	0.87 (p=0.01)	0.81 (p=0.003)	0.35 (p=0.001)	0.68 (p<0.001)	0.60 ²⁾ (p=0.0009)	0.58 (p<0.001)
HR for OS	0.97 (p=0.7)	0.86 (p=0.16)	NA	0.88 (p=0.37)	NA (p=0.16)	0.2 (p=0.3)
HR for OS lymfeknude- positive	NA	NA	NA	0.67 ¹⁾	0.67 (p=0.06)	0.61 (p=0.04)

1) Beregnet. 2) Event-free survival.

6.4.3 Aromatasehæmmere, effekt

6.4.3.1 ATAC

ATAC-studiet inkluderede postmenopausale kvinder. Studiet tillod indgang uafhængigt af receptorstatus, men under forløbet indgik primært patienter med receptor-positive tumorer, således at 84% tumorer var receptor-positive, 8% receptor-negative og 8% receptor-ukendte. Fra juli 1996 til marts 2000 blev 9.366 patienter randomiseret i det dobbeltblinde studie til 5 års behandling med tamoxifen eller anastrozol eller kombinationen af de to stoffer. Resultaterne er opgjort med 33, 47 og 68 måneders observationstid (23, 24, 25). Ved den første analyse fandtes for alle end-points identiske resultater med tamoxifen og kombination af tamoxifen og anastrozol, og de følgende opgørelser vedrører alene de 6.241 patienter, randomiseret til de to enkeltstof behandlinger. Ved 68 måneders opfølgningstid var der registreret 654 events i tamoxifen-gruppen og 575 i anastrozol-gruppen. Forskellen er signifikant ($p = 0,01$) med en HR på 0,87 (0,78 - 0,97). For den receptor-positive subpopulation (84% af patienterne) var HR 0,83 (0,73 - 0,94), hvilket svarer til en absolut reduktion af recidivraten på 3,7%. I den samme undergruppe sås en tendens til forbedring af tid til fjernrecidiv (HR 0,84; 0,70 - 1,00). I en ikke-planlagt subgruppe-analyse af effekten i relation til nodalstatus, tidligere kemoterapi og receptorstatus sås en manglende effekt af anastrozol i forhold

til tamoxifen hos patienter, som har 4 eller flere positive lymfeknuder (HR 0,95; 0,72 - 1,25), hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi (HR 0,98; 0,76 - 1,28), ligesom effekten alene var til stede ved tumorer, som var ER-positive men PgR-negative (26). Risikoen for kontralateral brystkræft var reduceret med 42% (12 - 62%). I alt 831 dødsfald blev observeret. Der var ikke forskelle i overlevelsen (HR 0,97; 0,85 - 1,12; $p = 0,7$).

6.4.3.2 BIG 1-98

Dette studie inkluderede postmenopausale kvinder med receptor-positiv sygdom. Studiet er dobbelt-blindt. I alt indgik 8.028 patienter. Fra marts 1998 til marts 2000 blev 1.835 randomiseret til 5 års monoterapi med henholdsvis tamoxifen (A) eller letrozol (B). Fra april 1999 til april 2003 blev yderligere 6.173 patienter randomiseret til de samme to behandlinger eller til sekventiel behandling med enten tamoxifen i 2 år efterfulgt af letrozol i 3 år (C) eller letrozol i 2 år efterfulgt af tamoxifen i 3 år (D). Den første analyse af studiet sammenligner letrozol med tamoxifen (arm A+C vs. arm B+D, idet arm C og D er censureret på tidspunkt for overkrydsning efter 2 år). Med 26,8 måneders observationstid er observeret 428 events i tamoxifen-gruppen mod 351 i letrozol-gruppen (27). Forskellen er signifikant med en HR på 0,81 (0,70 - 0,93; $p = 0,003$), hvilket svarer til en absolut forskel på 2,6%. Der blev observeret en udtalt forskel til fordel for letrozol i tid til fjernrecidiv (HR 0,73; 0,68 - 0,88; $p = 0,001$). Ifølge en planlagt subgruppe-analyse af effekten i relation til nodalstatus, tidligere kemoterapi og PgR-status er den alene signifikant hos patienter med node-positive tumorer (HR 0,71; 0,59 - 0,85; $p < 0,001$) og hos patienter, som tidligere har fået kemoterapi (HR 0,70; 0,54 - 0,92; $p = 0,01$), men effekten var uafhængig af PgR-status. Risikoen for kontralateral brystkræft blev reduceret fra 0,7 til 0,4% (p ikke angivet). Der er observeret 166 dødsfald i letrozol-gruppen mod 192 i tamoxifen-gruppen. Denne forskel er ikke signifikant (HR 0,86; 0,70 - 1,06; $p = 0,16$).

6.4.3.3 ITA

ITA-studiet inkluderede patienter med node-positiv, ER-positiv/ukendt cancer mammae, som allerede var behandlet med 2 - 3 års tamoxifen (28). Studiet er ikke blindet. Fra marts 1998 til december 2002 blev 448 patienter randomiseret til fortsat tamoxifen i alt 5 år eller skift til anastrozol til i alt 5 års endokrin behandling. Med en median follow-up på 36 måneder var der registreret 45 events i tamoxifen-gruppen og 17 i anastrozol-gruppen. Der blev rapporteret en signifikant forlænget sygdomsfri overlevelse med en HR på 0,35 (0,20 - 0,63; $p = 0,002$). Det svarer, efter 3 år, til en absolut forskel på 5,8%. Der blev ikke observeret signifikant forskel i risikoen for fjernrecidiv (HR 0,49; 0,22 - 1,05; $p = 0,06$). I tamoxifen-gruppen blev observeret 10 dødsfald (heraf 7 på grund af cancer mammae), i anastrozol-gruppen 4 dødsfald (alle på grund af cancer mammae). Forskellen er ikke signifikant ($p = 0,1$).

6.4.3.4 IES

I dette studie indgik postmenopausale kvinder med ER-receptor positiv/ukendt brystkræft, recidivfri efter 2 - 3 års adjuverende behandling med tamoxifen. Studiet er dobbelt-blindt. Fra februar 1998 til februar 2003 blev 4.740 patienter randomiseret til fortsat 2 - 3 års behandling med tamoxifen eller 2 - 3 års behandling med exemestan, idet den samlede behandlingsvarighed i begge de to arme var 5 år (29). Ved en planlagt interim-analyse med 31 måneders median follow-up, hvor 91% af patienterne har gennemført den planlagte 5-års behandling, er der i hhv. tamoxifen- og exemestan-gruppen 266 og 163 events. Denne forskel er signifikant med en HR på 0,68 (0,56 - 0,82; $p = 0,00005$), hvilket svarer til en absolut forskel på 4,7%. Risikoen for fjernrecidiv var signifikant nedsat med HR på 0,66 (0,52 - 0,83; $p = 0,0004$). Risikoen for kon-

tralateral cancer mammae var signifikant nedsat (HR 0,44; 0,20 - 0,98; $p = 0,04$). Der blev observeret 106 og 93 dødsfald i henholdsvis tamoxifen- og exemestan-gruppen. Forskellen er ikke signifikant (HR 0,88; 0,67 - 1,16; $p = 0,37$).

6.4.3.5 ABCSG 8/ARNO 95

I disse 2 studier indgik patienter med ER-positiv, node-positiv brystkræft randomiseret til at forsætte tamoxifen i 5 år eller skifte til anastrozol i 3 år efter 2 års forudgående tamoxifenbehandling. Studierne er begge dobbelt-blindt og blev prospektivt planlagt til en kombineret analyse (30). Randomiseringen foregik forskelligt, idet patienterne i ABCSG 8 blev randomiseret umiddelbart efter kirurgi, mens patienterne i ARNO 95 først blev randomiseret i løbet af de første 2 års tamoxifenbehandling. Fra januar 1998 til august 2003 blev i ABCSG randomiseret 8.901 og i ARNO 95 1.059 patienter, hvoraf henholdsvis 2.262 og 962, i alt 3.224, indgik i analysen, som på grund af det forskellige tidspunkt fra randomiseringen i de to studier er "nulstillet" 2 år efter den primære kirurgi. Med en median follow-up på 28 måneder blev der registreret 110 events i tamoxifen-gruppen og 67 i anastrozol-gruppen, svarende til en signifikant forbedring af event-free survival med en HR på 0,60 (0,44 - 0,81; $p = 0,0009$). Dette svarer til en absolut forskel efter 3 år på 3,1%. Risikoen for fjernmetastaser var signifikant nedsat (HR 0,54; 0,37 - 0,80; $p = 0,0016$). Der var henholdsvis 16 og 12 recidiver i kontralateralt bryst (HR og p værdi ikke angivet). Der var ikke signifikant forskel i overlevelsen i de to grupper ($p = 0,16$) med henholdsvis 59 og 45 dødsfald i tamoxifen- og anastrozol-gruppen.

6.4.3.6 MA-17

MA-17 studiet inkluderede postmenopausale kvinder med receptor-positiv sygdom, som var recidivfri efter 5 års (4,5 - 6) forudgående behandling med tamoxifen. Studiet er dobbelt-blindt. Fra august 1998 til september 2002 blev 5.187 patienter randomiseret til 5 års behandling med letrozol vs. placebo. Resultaterne er publiceret med hhv. 2,4 års (207 events) og 2,5 års (247 events) median opfølgningstid (31, 32). Med 2,5 års observationstid er observeret en signifikant forskel i sygdomsfri overlevelse til fordel for letrozol med HR på 0,58 (0,45 - 0,76; $p < 0,001$), hvilket svarer til en absolut forskel efter 4 år på 4,6%. Den signifikante effekt sås uafhængigt af lymfeknudestatus og tidligere kemoterapi. Risikoen for fjernmetastaser var nedsat 40% (16 - 57; $p = 0,002$). Risikoen for kontralateral cancer mammae blev reduceret med 37%, hvilket ikke er signifikant (HR 0,63; 0,18 - 2,21; $p = 0,12$). Ved opgørelsen er registreret 113 dødsfald. Der er ikke signifikant forskel på dødeligheden i de 2 grupper (HR 0,82; 0,57 - 1,19; $p = 0,3$), men i en planlagt subgruppeanalyse er fundet reduktion af dødeligheden i den node-positive gruppe (HR 0,61; 0,38 - 0,98; $p = 0,04$), men ikke i den node-negative subgruppe (HR 1,52; 0,76 - 3,06).

6.4.4 Effektivitet, konklusioner

De seks refererede studier har undersøgt effekten af aromatasehæmmer givet på forskellige tidspunkter efter operationen: Umiddelbart, efter 2 - 3 års tamoxifen og efter 5 års tamoxifen. Aromatasehæmmere er i alle tilfælde bedre end tamoxifen på endepunktet sygdomsfri overlevelse, og i MA-17 studiet også på overlevelse i subgruppen node-positive. *Tabel 6.6* viser, at effekten tilsyneladende er større jo senere behandlingen startes, men dette skyldes formentligt selektion af endokrint responsive under tamoxifen-behandling.

Tabel 6.6

	Behandling	HR recidiv
ATAC	Anastrozol 5	0,87
BIG 1-98	Letrozol 5	0,81
ITA	Tamoxifen 2½ + anastrozol 2½	0,35
IES	Tamoxifen 2½ + exemestan 2½	0,68
ABCSG 8/ARNO 95	Tamoxifen 2 + anastrozol 3	0,60
MA-17	Tamoxifen 5 + letrozol 5 (2½)	0,58

6.4.5 Aromatasehæmmere, toksicitet.

Der foreligger kun et randomiseret studie, hvor bivirkninger på behandling med aromatasehæmmer er sammenlignet med placebo (31, 32). Følgende bivirkninger blev registreret med samme hyppighed med de to behandlinger: Ødemer, hypertension, træthed, svedtendens, forstoppelse, diarré, kvalme, infektioner, hypercholesterolæmi, arthritis, svimmelhed, søvnløshed, depression, hovedpine, knoglesmerter, dyspnø og vaginal tørhed.

Tabel 6.7 angiver de symptomer, som under behandlingen blev registreret med signifikant forskellig hyppighed i de to behandlingsarme, samt visse organrelaterede bivirkninger.

Tabel 6.7: Akutte og organrelaterede bivirkninger

Bivirkning	Letrozol n = 2.572 %	Placebo n = 2.577 %	p
Hedeture	58	54	0,003
Artralgi	25	21	< 0,001
Myalgi	15	12	0,004
Anorexi	6	4	0,04
Alopeci	5	3	0,01
Vaginalblødning	6	8	0,005
Knoglefraktur	5,3	4,6	0,25
Osteoporose	8,1	6,0	0,003
Cardiovask. sygdom	5,8	5,6	0,76
Infarkt	0,3	0,4	
Angina	1,2	0,9	
Grad 5	0,5	0,6	
CV ¹⁾ -event	0,7	0,6	
Tromboemboli	0,4	0,2	
Andre	3,9	3,7	

¹⁾ cerebral (evt. transistorisk) ischæmi

Som det fremgår, er 5 bivirkninger registreret signifikant hyppigere med letrozol sammenlignet med placebo, men de absolutte forskelle i hyppigheden er små. Vaginalblødning optræder hyppigere ved behandling med placebo, men hyppigheden med endometrie cancer er ikke registreret. En stor livskvalitetsundersøgelse viste ikke signifikante forskelle mellem de to behandlinger, men alene nogle små effekter inden for visse områder, som også fremgår af de rapporterede bivirkninger (33).

Fire studier har registreret bivirkninger ved behandling med aromatasehæmmere sammenlignet med tamoxifen, herunder de to studier som sammenligner de to behandlinger givet i 5 år (ATAC, BIG 1-98) og de to som sammenligner de to behandlinger givet i ca. 3 år hos patienter, som forudgående har været behandlet med tamoxifen i 2 år (IES, ABCSG 8/ARNO 95).

I det følgende resumeres bivirkningerne registreret i de fire studier med udgangspunkt i de bivirkninger, som blev registreret i studiet med letrozol vs. placebo (MA-17). Indirekte sammenligninger mellem studierne vanskeliggøres af de forskellige designs. Således kan den forudgående behandling med tamoxifen i de sekventielle studier potentielt modificere langtidsbivirkninger af den efterfølgende behandling med aromatasehæmmer. Endvidere er registrering af bivirkninger inkonsistent i de forskellige studier.

6.4.5.1 Akutte bivirkninger.

Hedeture.

I både ATAC og BIG 1-98 registreres hedeture signifikant hyppigere med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen, mens bivirkningen i de to sekventielle studier optræder med samme hyppighed som med tamoxifen (*tabel 6.8*). Endvidere er i BIG 1-98-studiet rapporteret natlige svedeture hos henholdsvis 13,9 og 16,2% af patienterne ($p = 0,004$).

Tabel 6.8: Hedeture

Studie	Aromatasehæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	35,7	40,9	< 0,0001
BIG 1-98	33,5	38,0	< 0,001
ABCSG 8/ARNO 95	48	50	0,32
IES	42,0	39,6	0,28

Artralgi.

Som det fremgår af *tabel 6.9* registreres denne bivirkning i 3 af de 4 studier signifikant hyppigere i gruppen behandlet med aromatasehæmmer, men med meget forskellig hyppighed i de enkelte studier. Dog registreres i IES-studiet bivirkningen pain hos henholdsvis 33,2 og 29,4% af patienterne ($p = 0,17$) og i BIG 1-98-studiet er endvidere rapporteret myalgi hos henholdsvis 6,4 og 6,1% af patienterne ($p = 0,61$).

Tabel 6.9: Artralgi

Studie	Aromatasehæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	35,6	29,4	< 0,0001
BIG 1-98	20,3	12,3	< 0,001
ABCSG 8/ARNO 95	NI ¹⁾	NI	
IES	5,4	3,6	0,01

¹⁾ ikke angivet

Blandt de øvrige bivirkninger beskrevet i det placebo-kontrollerede studie (MA-17) er alopeci kun rapporteret i ABCSG 8/ARNO 95-studiet (hos 3% vs. 2%; $p = 0,19$), mens anoreksi ikke er anført i nogle af studierne. Andre beskrevne bivirkninger omfatter i ASBCG 8/ARNO 95-studiet kvalme (hos henholdsvis $< 1\%$ og 2% ; $p = 0,0162$) og i IES-studiet synsforstyrrelser (hos $7,4$ vs. $5,7\%$; $p = 0,04$), diarré ($4,3$ vs. $2,3\%$; $p = 0,001$) samt kramper ($2,8\%$ vs. $4,4\%$; $p < 0,001$).

6.4.5.2 Organrelaterede bivirkninger.

Gynækologiske symptomer.

Som det fremgår af *tabel 6.10*, findes i samtlige studier, med undtagelse af ABCSG 8/ARNO 95, lavere hyppighed af gynækologiske symptomer i form af blødninger, udflåd og endometrie cancer ved behandling med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen.

Tabel 6.10: Gynækologiske symptomer

Studie	6.4.5.3 Symptomer	Aromatasehæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	Blødning	4,5	8,2	$< 0,0001$
	Udflåd	2,3	11,4	$< 0,0001$
	Endometrie c.	0,1	0,5	$< 0,02$
BIG 1-98	Blødning	3,3	6,6	$< 0,001$
	Biopsi	2,3	9,1	$< 0,001$
	Endometrie c.	0,1	0,3	0,18
ABCSG 8/ARNO 95	Blødning/udflåd	18	17	0,94
	Endometrie c.	< 1 (n = 1)	< 1 (n = 7)	0,069
IES	Blødning	4	5,5	0,05
	Endometrie c.	0,2	0,5	NI ¹⁾

¹⁾ ikke angivet

Osteoporose /frakturer.

Som det fremgår af *tabel 6.11*, er i alle studier beskrevet hyppigere forekomst af osteoporose/fraktur hos patienter behandlet med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen.

Tabel 6.11: Frakturer/osteoporose

Studie	Symptomer	Aromatasehæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	Fraktur	5,9	3,7	$< 0,0001$
BIG 1-98	Fraktur	5,7	4,0	$< 0,001$
ABCSG 8/ARNO 95	Fraktur	2,0	1,0	0,015
IES	Fraktur	3,1	2,3	0,08
	Osteoporose	7,4	5,7	0,05

Tromboemboli.

Som vist i *tabel 6.12* findes i hovedparten af undersøgelserne en signifikant øget hyppighed af tromboemboli i den tamoxifen behandlede gruppe.

Tabel 6.12: Tromboemboli

Studie	Aromatase-hæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	2,1	3,5	0,0006
BIG 1-98	1,5	3,5	<0,001
ABCSG 8/ARNO 95	< 1 (n = 3)	< 1 (n = 12)	0,034
IES	1,0	1,9	0,003

Kardiale bivirkninger.

Der er, som det fremgår af *tabel 6.13*, stor variation i hyppigheden af de rapporterede bivirkninger. Endvidere er der en tendens til hyppigere forekomst i gruppen behandlet med aromatasehæmmer, som dog kun er signifikant hvad angår grad 5 toksicitet i BIG 1-98-undersøgelsen.

Tabel 6.13: Kardiale bivirkninger

Studie	Symptomer	Aromatase-hæmmer %	Tamoxifen %	p
ATAC	Isch. CVD ¹⁾	2,5	1,9	0,14
	MI ²⁾	0,8	0,8	NS
BIG 1-98	Cardiac event	4,1	3,8	0,61
	Grad 3 – 5	2,1	1,1	0,0003
ABCSG 8/ARNO 95	MI	< 1 (n = 3)	< 1 (n = 2)	1,0
IES	Cardiovask. – MI	42,6	39,2	0,28
	MI	1,0	0,4	NI ³⁾

¹⁾ Ischæmisk cardiovaskulær sygdom, ²⁾ myocardieinfarkt, ³⁾ ikke angivet

Kolesterol.

ATAC-undersøgelsen planlagde ikke prospektiv måling af kolesterol, men hypercholesterolemi er rapporteret som bivirkning hos 6% af patienterne med anastrozol vs. 2,2% hos de tamoxifenbehandlede (p < 0,001) (34). I BIG 1-98 blev kolesteroldata indsamlet prospektivt, men blodprøverne blev i de fleste tilfælde indsamlet på ikke fastende patienter og analyseret decentralt. 43,6% i letrozol- og 19,2% af patienterne i tamoxifen-gruppen havde hypercholesterolemie (grad 1 35,1% vs. 17,3%) ved mindst en af målingerne. De mediane ændringer i kolesterol var efter 6, 12 og 24 måneder 0,0 og -1,8% i letrozolgruppen mod -12,8, -13,4 og -14,1% i tamoxifen-gruppen. Der er ikke rapporteret data fra IES og ABCSG 8/ARNO 95- studierne, men i ITA studiet er rapporteret "lipid disorders" hos 9,3 vs. 4,0% i hhv. anastrozol- og tamoxifen-gruppen.

6.4.5.4 Livskvalitets-studier.

Der er foretaget livskvalitets-studier i ATAC-studiet (35) samt i IES-studiet (36). I ingen af studierne findes signifikante forskelle i livskvalitet, men mindre ændringer i endokrint-relaterede symptomer som ophørte i behandlingsperioden.

Angående kardiale bivirkninger og hypercholesterolemi.

Disse to bivirkninger er således observeret, når aromatasehæmmere sammenlignes med tamoxifen, men ikke ved sammenligning med placebo (MA-17). Dette antyder, at tamoxifen i sig selv har en gunstig effekt. Hvad angår kardiale bivirkninger, er dette helt i overensstemmelse med en meta-analyse, som har vist en relativ risiko for myocardiinfarkt på 0,62 (0,41 - 0,73) i tamoxifen-gruppen (37). Hvad angår kolesterol har et review af 10 undersøgelser med anti-østrogenerne tamoxifen, raloxifen og droloxifen, heraf 6 mod placebo, i alle viste et fald i kolesterolværdier hos patienter behandlet med anti-østrogenerne, med et median fald på 12,5% (range 3 - 17%) (38).

6.4.5.5 Toksicitet, konklusion.

De foreliggende data viser, at aromatasehæmmere generelt tåles godt. Hvad angår akutte bivirkninger medfører behandling med aromatasehæmmere, i forhold til tamoxifen, noget mindre hyppighed af hedeure, men større hyppighed af artralgi. Hvad angår de organrelaterede bivirkninger, medfører behandlingen, i overensstemmelse med virkningsmekanismen, øget risiko for osteoporose og frakturer. Internationalt anbefales daglig tilskud af kalcium og D vitamin. Kendt symptomatisk osteoporose kan dog betragtes som en relativ kontraindikation for behandling for aromatasehæmmere. Risikoen for tromboemboli er signifikant højere ved behandling med tamoxifen. Tidligere tromboemboliske tilfælde betragtes derfor som en relativ kontraindikation for behandling med tamoxifen. Risikoen for hypercholesterolemi og kardiotoxicitet øges ikke af behandlingen med aromatasehæmmere, men da tamoxifen har en protektiv effekt i begge tilfælde kan kendt hypercholesterolemi og kendt arteriosclerotisk morbus cordis betragtes som en relativ kontraindikation for behandling med aromatasehæmmere.

6.4.6 Valg af adjuverende endokrin behandling

Der er ikke publiceret studier, som analyserer betydningen af varigheden af behandling med aromatasehæmmer.

- **Anbefalingen af tamoxifen og/eller aromatasehæmmere er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.**

I EBCTCG 2000 analysen var der en effekt af tamoxifen, både i sammenligninger af tamoxifen med ingen tamoxifen, og i sammenligninger af tamoxifen plus kemoterapi med kemoterapi alene. Specielt var der en udtalt effekt af 5 års tamoxifen hos patienter, der også modtog kemoterapi (9).

Tamoxifen påvirker celledelingen og kan derfor muligvis reducere effekten af samtidig strålebehandling eller kemoterapi. Disse teoretiske overvejelser kan derfor tale for at vente med start af tamoxifen, til anden behandling er afsluttet. Sekventiel behandling med kemoterapi efterfulgt af tamoxifen har endvidere i et randomiseret forsøg medført længere tid til recidiv end samtidig behandling (20). Der er endnu ingen data, der kan belyse, om det er nødvendigt med en udvaskningsperiode, eller om tamoxifen kan startes ved afslutningen af kemoterapi. Beslutningen om at anbefale behandling med tamoxifen bør dog ikke afhænge af, om patienten samtidigt anbefales kemo- eller stråleterapi.

I ATAC og BIG 1-98 studierne er foretaget hhv. eksplorativ og prospektiv planlagt analyse af effekten af aromatasehæmmere (i forhold til tamoxifen) i relation til tidligere kemoterapi. I førstnævnte undersøgelse findes effekten at være signifikant kun hos

patienter uden tidligere kemoterapi, i sidstnævnte kun hos patienter med tidligere kemoterapi.

- **Aromatasehæmmerbehandling anbefales ikke til præmenopausale kvinder.**

Anvendelse af aromatasehæmmere hos præmenopausale er kontraindiceret pga. uforudsigelig effekt på østrogenproduktionen og på grund af hypotetisk risiko for ovariecyster (21, 22). Det skyldes, at præmenopausale har en fungerende hypofyse-gonade akse med risiko for positiv feed-back via FSH og LH.

- **Den optimale varighed, sekvens, eller type af aromatasehæmmer er ikke afklaret.**

I en teoretisk model argumenterer Punglia et al for sekventiel behandling (39), men en endelig afklaring af den optimale sekvens må afvente resultater af det 4-armede BIG 1-98 studie. Der er ikke publiceret studier, der sammenligner de tre 3. generations aromatasehæmmere. Der er dog i de 3 sekventielle studier ikke holdepunkter for forskelle i effektivitet mellem exemestan og anastrozol.

På nuværende tidspunkt er anbefalingerne derfor:

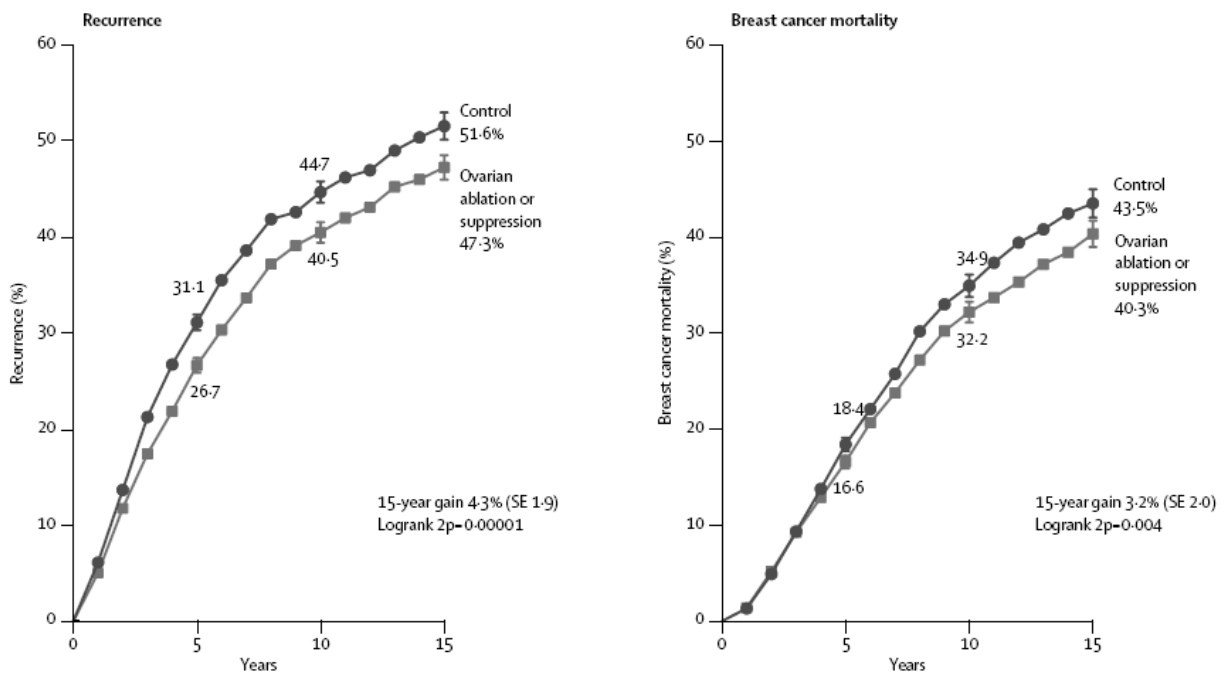
- 5 års tamoxifen, hvis kontraindikation med aromatasehæmmere.
- 5 års aromatasehæmmer behandling med anastrozol eller letrozol bør tilbydes postmenopausale kvinder med kontraindikation mod tamoxifen.
- Letrozol i mindst 2½ år bør tilbydes postmenopausale kvinder, som efter tidligere retningslinier er behandlet med 4½ - 5 års tamoxifen.
- Tamoxifen i 2 - 2½ år efterfulgt af exemestan eller anastrozol i 2½ - 3 år anses for at være sufficient endokrin behandling.

Disse anbefalinger er også i overensstemmelse med internationale anbefalinger (Sct. Gallen, NCCN, ASCO).

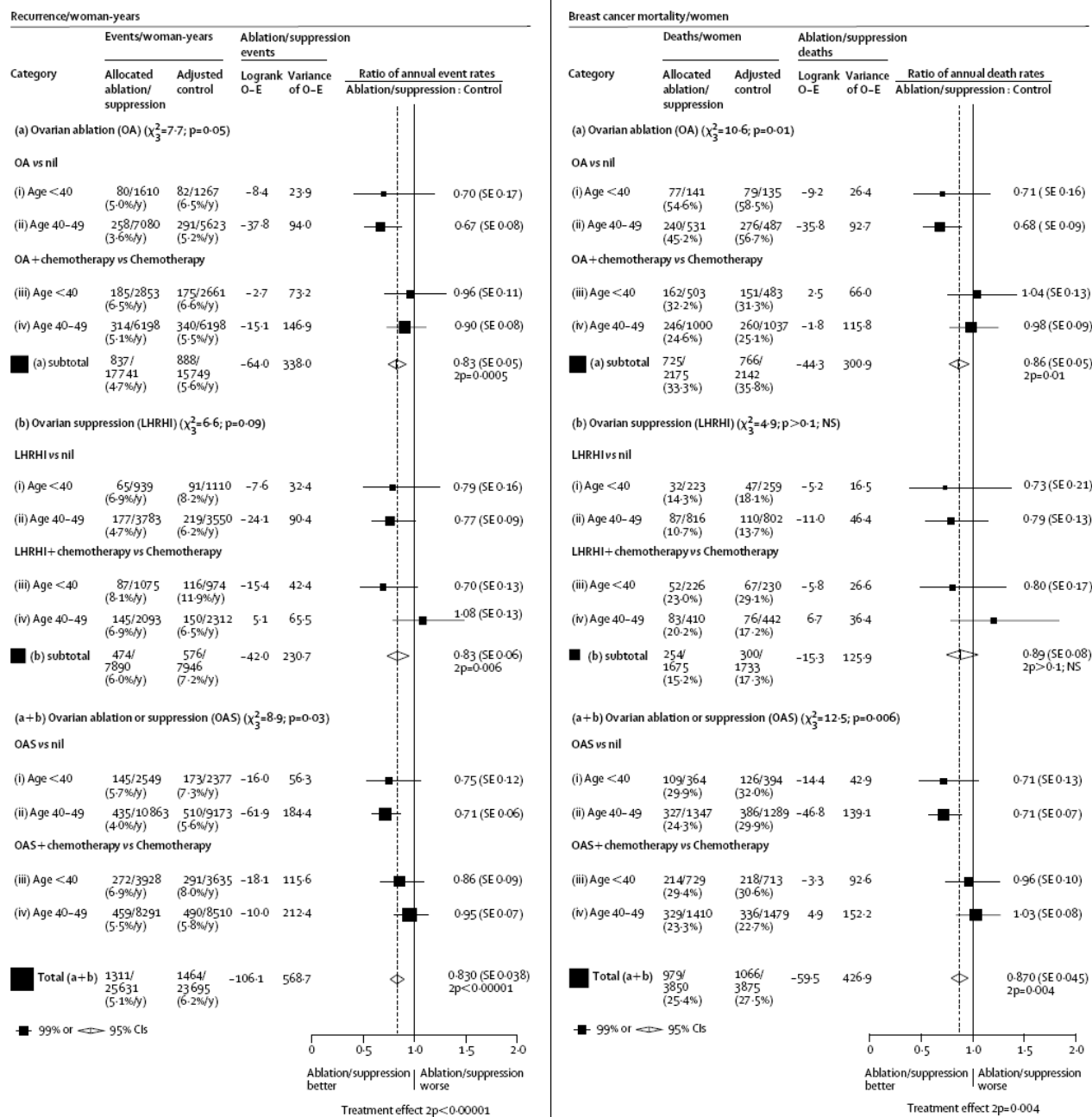
- **Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales til kvinder med primær operabel receptor positiv brystkræft, som ikke ønsker kemoterapi.**
- **Ovariel suppression kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.**

I meta-analysen, publiceret af EBCTCG i 2005, er det vist, at ovariektomi forlænger den recidivfrie overlevelse og overlevelsen hos præmenopausale patienter med ER-receptor positive tumorer. Meta-analysen inkluderer 15 af 17 kendte forsøg med randomisering til ovariektomi vs. ingen ovariektomi, og 6 af 11 forsøg omhandlende medicinsk suppression (LHRH agonist). I meta-analysen er også inkluderet resultater fra forsøg med kemoterapi + ooforektomi/ovariel suppression vs. kemoterapi (9). Meta-analysen er opdateret i 2005, baseret på individuelle data indsamlet i 2000 fra 8.000 patienter under 50 med receptor-positiv eller ukendt sygdom (evidens niveau 1a). Ovariektomi medfører før 50 års alderen en højsignifikant reduktion i recidivraten (HR 0,83; $p < 0,00001$) og i dødeligheden (HR 0,87; $p < 0,004$). Den absolutte forbedring af overlevelsen var efter 15 år 3,2% for patienter under 50 år. For de patienter, der ikke samtidigt modtog kemoterapi, var effekten af ovariektomi mere udtalt. *Figur 6.1* og *figur 6.2* er gengivet fra overview undersøgelsen.

Figur 6.1



Figur 6.2



EBCTCG meta-analysen indeholder ingen direkte sammenligning imellem ovariektomi og kemoterapi. Kun to randomiserede forsøg har sammenlignet effekten af ovariektomi med kemoterapi hos præmenopausale patienter. Det skotske forsøg randomiserede 167 patienter til ovariektomi, medens 165 blev randomiseret til kemoterapi med CMF i et faktorielt 2 x 2 design. Af de 167 patienter randomiseret til ovariektomi blev 82 samtidigt randomiseret til 7,5mg prednisolon dagligt i 5 år, mens 83 af de 165, der var randomiseret til CMF, samtidigt blev randomiseret til prednisolon. Efter en median observationstid på næsten 6 år var der ingen forskel i recidivfri eller total overlevelse (40). Studiet har dog kun 80% styrke til at påvise en absolut forskel på 15% i recidivfri overlevelse. Frisk frosset tumørvæv blev indsamlet prospektivt på 270 patienter, og efter randomiseringen blev der lavet en biokemisk ER bestemmelse. Retrospektive subgruppe-analyser viste for den recidivfrie overlevelse en interaktion imellem ER

subgrupper (< 20 og ≥ 20 fmol/mg) og behandling, således at patienter med $ER \geq 20$ havde signifikant bedre effekt af ovariectomi.

DBCG's 89-b protokol blev gennemført i samarbejde med de onkologiske centre i Uppsala og Umeå. Efter primær kirurgi blev 732 præmenopausale patienter med ER-positive tumorer randomiseret til ovariectomi eller kemoterapi med CMF. Patienterne havde operabel brystkræft med tumorspredning til de samsidige aksillymfeknuder eller primærtumor > 50 mm (DBCG højrisikogruppe). Patienterne blev i perioden januar 1990 til juni 1998 randomiseret til kemoterapi med 6 måneders CMF (cyklofosamid $600\text{mg}/\text{m}^2$, methotrexat $40\text{mg}/\text{m}^2$ og 5-fluorouracil $600\text{mg}/\text{m}^2$ iv 9 gange med 3 ugers intervaller) eller ovariectomi (kirurgisk eller aktinisk). Efter en median observationstid på 68 måneder blev der i november 1998 gennemført en præliminær analyse, og den viste ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse (41).

Hos præmenopausale kvinder kan behandling med gonadotropin-analoger føre til ovariel suppression med østradiol produktion svarende til postmenopausalt niveau. Goserelin er den LHRH agonist, der er bedst undersøgt i den adjuverende situation, og mere end 4.000 patienter er inkluderet i forsøg med goserelin. Kun et randomiseret forsøg har direkte sammenlignet effekten af en LHRH agonist med effekten af kemoterapi. I ZEBRA studiet blev 1.640 præmenopausale patienter randomiseret til 6 serier CMF vs. 2 års behandling med goserelin. Levetiden og den recidivfrie levetid var ens hos 80% af patienterne med hormonreceptor positive tumorer, men hos patienter med hormonreceptor negative tumorer var CMF mere effektiv (42). Cirka 60% af de patienter, der blev behandlet med goserelin, fik menstruation efter afslutning af de 2 års behandling. Ovariel suppression efterfulgt af tamoxifen er i 1 forsøg sammenlignet med kontrol og i 4 forsøg sammenlignet med kemoterapi. I et asiatisk forsøg blev 709 præmenopausale kvinder randomiseret til oophorectomi plus tamoxifen vs. kontrol, og efter en median opfølgning på 3,6 år var den recidivfrie levetid væsentlig længere i den behandlede gruppe. Yderligere opfølgning er nødvendig før den totale levetid kan analyseres (43). Den østrigske brystkræftgruppe ABCSG har randomiseret 1.045 præmenopausale kvinder til 3 års goserelin og 5 års tamoxifen vs. 6 serier iv CMF. Efter en median opfølgning på 42 måneder var den recidivfrie overlevelse længere i gruppen behandlet med goserelin plus tamoxifen, men den totale overlevelse var ikke signifikant forskellig (44).

For de patienter i EBCTCG meta-analysen, der samtidigt modtog kemoterapi, var effekten af ovariectomi mindre udtalt, og hverken recidivraten eller dødeligheden var signifikant reduceret (*figur 6.2*). INT 0101 studiet randomiserede 1.502 præmenopausale, ER-positive patienter til CAF (cyklofosamid, adriamycin, 5-fluorouracil) x 6 vs. CAF x 6 + 5 års G (goserelin) vs. CAF x 6 + 5 års goserelin + 5 års tamoxifen. Med en median follow-up på 9,6 år var CAF + G ikke bedre end CAF alene, mens CAF + G + T medførte en signifikant forbedring af DFS (HR 0,74; $p < 0,01$), men ikke af OS (HR 0,91; $p = 0,21$) (45). Tillæg af ovariectomi til kemoterapi kan derfor ikke anbefales på nuværende tidspunkt. Ovariel suppression har hos kvinder med primær brystkræft og ER-positive tumorer en effekt, der er sammenlignelig med CMF (evidens niveau 1c), og kan anbefales til kvinder, der ikke ønsker kemoterapi (evidens niveau 1a). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ovariel suppression er sammenlignelig med effekten af CEF (cyklofosamid, epirubicin, 5-fluorouracil), om ovariel suppression givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen, eller om forbigående behandling med gonadotropin-analoger har samme effekt som kirurgisk og aktinisk ovariectomi.

Referencer

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.
2. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ, Jr., Deshler A et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(13):979-989.
3. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3:S52-S64.
4. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-negative breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3:S43-S51.
5. Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer (summary of the 2001 update). *CMAJ* 2001; 164(2):213.
6. Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: adjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer (summary of the 2001 update). The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 2001; 164(5):644-646.
7. Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, Cox CE, Davidson NE, Edge SB et al. NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14(11A):33-49.
8. Carlson RW, McCormick B. Update: NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3(Suppl 1):S7-S11.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-1717.
10. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1543-1549.
11. Mouridsen HT, Andersen AP, Brincker H, Dombernowsky P, Rose C, Andersen KW. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients: present status of Danish Breast Cancer Cooperative Group trials. *NCI Monogr* 1986;(1):115-118.
12. Andersson M, Kamby C, Jensen MB, Mouridsen H, Ejlertsen B, Dombernowsky P et al. Tamoxifen in high-risk premenopausal women with primary breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Report from the Danish Breast Cancer co-operative Group DBCG 82B Trial. *Eur J Cancer* 1999; 35(12):1659-1666.
13. Andersen J, Andersen KW, DP, MH, RC, et al. A randomized phase III trial of adjuvant therapy with tamoxifen for one year (TAM1) vs tamoxifen for two years (TAM2) in postmenopausal high risk patients with estrogen receptor positive or estrogen receptor unknown breast cancer. A DBCG study. *Eur.J.Cancer* 34, S41. 1998.
14. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1543-1549.
15. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1834-1839.
16. Sacco M, Valentini M, Belfiglio M, Pellegrini F, De Berardis G, Franciosi M et al. Randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for women aged 50 years or older with early breast cancer: Italian Interdisciplinary Group Cancer Evaluation Study of Adjuvant Treatment in Breast Cancer 01. *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2276-2281.
17. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74(2):297-299.
18. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1529-1542.
19. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1828-1833.

20. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent. Results from Intergroup trial 0100(SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21[37a (abstr 143)]. 2002.
21. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86(3-5):255-263.
22. Dowsett M, Folkerd E, Doody D, Haynes B. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 2005; 14(6):452-457.
23. Baum M, Buzdar J, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98(9):1802-1810.
24. Buzdar AU. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial: an update. *Clin Breast Cancer* 2004; 5 Suppl 1:S6-S12.
25. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453):60-62.
26. Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7512-17.1
27. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New Engl J Med* 2005;353: 2747-57.
28. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5138-5147.
29. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1081-1092.
30. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366(9484):455-462.
31. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19):1793-1802.
32. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-1271.
33. Whelan T, Gross P, Ingle J et al. Assessment of quality of life (QoL) in MA.17,a randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women following five years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl 14). Abstract 517.
34. FDA WEBSITE; Arimidex USPI.
35. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-71.
36. Fallowfield L, Price MH, Hall E et al. Intergroup exemestane study: results of quality of life sub-protocol. *Breast C Res Treatm* 2004; 88: S8 (Abstract 4).
37. Braithwaite et al. *JGIM* 2003; 18: 927.
38. Herrington DM, Klein KP. Effects of SERMs on important indicators of cardiovascular health: lipoproteins, hemostatic factors, and endothelial functions. *Womens Health Issues* 2001; 11: 95-102.
39. Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5178-5187.
40. Breast Group and ICRF Breast Unit GHL. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials. Lancet* 1993; 341(8856):1293-1298.
41. Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: From a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(31):4956-4962.
42. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(12):1711-1717.

43. Love RR, Duc NB, Allred DC, Binh NC, Dinh NV, Kha NN et al. Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(10):2559-2566.
44. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20(24):4621-4627.
45. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5973-5982.

7 Eksperimentelle medicinske behandlinger

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

Formål

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

Metode

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

Rekommandationer

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

7.2 Baggrund for anbefalingerne

I 20 år var tamoxifen og CMF (cyklofosamid, methotrexat og 5-fluorouracil) standarden for adjuverende systemisk behandling ved operabel brystkræft. Introduktionen af anthracyklinerne har givet et paradigmeskift, og mange nye medicinske behandlinger er under klinisk afprøvning. Disse omfatter kemoterapi, endokrine behandlinger, bisfosfonater og biologiske behandlingsprincipper. I Danmark har man gennemført et stort randomiseret forsøg med bisfosfonat (DBCG 89-d) i samarbejde med flere svenske sygehuse, samt deltaget i store multinationale forsøg med aromataseinhibitorer (DBCG 89-cX og BIG 98-1) og taxoider (BIG 98-2), men endelige resultater heraf foreligger endnu ikke. Yderligere er lang række biologiske behandlinger under udvikling. Der er allerede startet randomiserede forsøg med vacciner som BCG og interferon.

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

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

Tre randomiserede forsøg har givet modstridende informationer om effekten af clodronat, når det bruges i den adjuverende situation. Heidelberg gruppen randomiserede 302 patienter med operabel brystkræft og mikrometastaser i knoglemarven til 1.600 mg clodronat oral dagligt i 2 år vs. placebo. Forsøget viste efter en median opfølgning på 3 år en signifikant reduktion i antallet af

knoglemetastaser (8% vs. 17%) og viscerale metastaser (8% vs. 19%), endvidere fandtes signifikant forøget overlevelse (96% vs. 85%, $p = 0,001$) (3). Til påvisning af mikrometastaser i knoglemarven anvendte gruppen immunhistokemisk påvisning af en eller flere TAG-12 positive celler. Metoden er ikke valideret af andre uafhængige grupper, og det er derfor vanskeligt at generalisere resultaterne. Efter yderligere 2 års opfølgning findes ikke længere signifikant forskel på antallet af ekstra-skeletale metastaser. Medens der fortsat kan påvises signifikant reduktion i antallet af knoglemetastaser (14% vs. 24%, $p = 0,044$). Sygdomsfri overlevelse og overlevelse er fortsat signifikant forøget i clodronat gruppen (91% vs. 77%, $p = 0,002$) (4). Et finsk forsøg har givet fuldstændig modstridende resultater (5). I en dobbeltblind undersøgelse randomiserede den finske gruppe 299 patienter til clodronat vs. placebo. Efter mindst 5 års opfølgning var der en ikke signifikant forværring i antallet af knoglemetastaser (26% vs. 18%), antallet af non-ossøse metastaser var signifikant forøget blandt patienter, der modtog clodronat (43% vs. 25%) og overlevelsen var signifikant kortere (70% vs. 83%). Den tredje og største undersøgelse er et multicenter og multinationalt forsøg, som har inkluderet 1.069 patienter med operabel brystkræft, randomiseret til clodronat vs. placebo (6). Forsøget viste efter en median opfølgning på 5,5 år ingen signifikant effekt af clodronat på antallet af knoglemetastaser eller non-ossøse metastaser. I den 2-årige behandlingsperiode viste en subanalyse dog signifikant færre ossøse metastaser (2,3% vs. 5,5%, $p = 0,016$). Den totale overlevelse var dog efter en opfølgning på 5 år signifikant øget i clodronat gruppen (82% vs. 76%, $p = 0,047$).

Resultaterne af de tre clodronatstudier er således modstridende. ASCO har i marts 2000 publiceret evidensbaserede retningslinier for behandling med bisfosfonater og konkluderer, at bisfosfonater ikke kan anbefales til forebyggelse af knoglemetastaser hos kvinder med primær operabel brystkræft (7). Retningslinierne er opdateret i 2003, idet konklusionen ikke er ændret (8). Flere randomiserede, men endnu ikke publicerede forsøg afventes, og omfatter forsøg med mere potente aminobisfosfonater og bedre absorption. Blandt disse forsøg er DBCG 89-d med oral pamidronat, SWOG S9905 med iv zolendronat og NSABP B34 med oral clodronat.

- **Andre former for endokrin terapi, end tamoxifen, aromatasehæmmere (anastrozol, letrozol og exemestan) og ovariel suppression (aktinisk, kirurgisk eller medicinsk), kan ikke anbefales udenfor randomiserede kliniske forsøg.**

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

- **Immunoterapi med BCG, levamisol og uspecifikke immunostimulanter frarådes.**

Yderligere forbedringer i behandlingen af primær operabel brystkræft kan formentlig opnås via en videreudvikling af stråle-, cytotoxisk- og endokrin terapi. Immunoterapi med BCG, levamisol og en række uspecifikke immunstimulerende er testet i randomiserede forsøg. EBCTCG meta-analysen publiceret i 1992 inkluderede 24

forsøg, hvor 6.300 kvinder blev randomiseret til en af de tre behandlinger vs. kontrol (9). Hverken samlet eller hver for sig var der i meta-analysen en signifikant forbedring af overlevelse eller recidivfri overlevelse for nogen af de tre grupper. Tilføjelsen af BCG medførte derimod en signifikant forringelse af både overlevelse og recidivfri overlevelse. I DBCG's 77-1b og 77-1c protokol blev 244 patienter randomiseret til levamisol, og forsøgene indgår i meta-analysen. Der er siden 1992 ikke gennemført forsøg, der kan tænkes at påvirke meta-analysens resultater om immunterapi, og den er derfor ikke opdateret. Egentlige gennembrud kan kun forventes via introduktion af helt nye behandlingskoncepter. Der fokuseres derfor i stigende grad på de behandlingsmuligheder, som er skabt af den moderne bioteknologi. Specielt bioterapi omfattende cytokiner, enzymer, hormoner, vacciner, antistoffer og genterapi har fået stor bevågenhed.

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

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

Referencer:

1. Cancer trials. A service of the National Cancer Institute. www.cancernet.nci.nih.gov 2001.
2. Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, Casey PA, Muhlbauer RC. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution. *Calcif Tissue Res* 1968; Suppl-10a.
3. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan CD et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-63.
4. Diel IJ, Solomayer EF, Gollan C. Bisphosphonates in the reduction of metastases in breast cancer – extended follow-up results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 19: 82a.
5. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-Year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 10-7.
6. Powles TJ, Paterson S, Kanis JA et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3219-24.
7. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-91.
8. Hillner BE, Ingle JN, Rowan T et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15.

8 Konsensus om medicinsk behandling

8.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

Anbefalingerne er udarbejdet på basis af en diskussion i DBCG's medicinske udvalg af de evidensbaserede retningslinier som gennemgået i kapitel 6. Anbefalingerne er alle vedtaget i enighed (konsensus).

Målgruppe

Patienter med nydiagnosticeret og operabel brystkræft.

Spørgsmål

- Hvilke patienter kan ikke forventes at få gavn af medicinsk behandling.
- Hvem bør tilbydes endokrin terapi.
- Når der er indikation for endokrin terapi, hvilke behandlinger bør så foretrækkes.
- Hvornår bør endokrin behandling påbegyndes
- Hvem bør tilbydes kemoterapi.
- Når der er indikation for kemoterapi, hvilket regime bør så foretrækkes.
- Hvem bør tilbydes trastuzumab.
- Når der er indikation for trastuzumab, hvilket regime bør så foretrækkes.
- Hvem bør tilbydes primær medicinsk behandling, dvs. før mastektomi eller lumpektomi.

8.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet i maj 2006 og sidst opdateret af DBCG's medicinske udvalg i september 2006.

8.3 Baggrund

De nedenstående spørgsmål er drøftet i medicinsk udvalg på baggrund af litteraturen som opsummeret i DBCG's evidensbaserede retningslinier. I de situationer hvor der ikke i litteraturen er evidens for at foretrække en behandling frem for en anden er der valgt et regime ud fra fordele og ulemper samt muligheden for konsensus.

- **Hvilke patienter kan ikke forventes at få gavn af medicinsk behandling.**

Patienter, der også uden medicinsk kræftbehandling, har en god prognose, dvs. en meget lille risiko for recidiv eller for at dø af brystkræft, bør ikke anbefales en sådan behandling.

Medicinsk behandling anbefales derfor ikke til patienter i LAVRISIKOGRUPPEN, der er karakteriseret ved:

• Ingen fjernmetastaser	På baggrund af symptomer, klinisk vurdering, biokemi og rtg. thorax
• Ingen lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse ≤ 2 cm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Gunstig histologi og grad	Dvs. duktalt grad 1, lobulært grad 1-2 eller anden carcinomtype
• Steroid receptor positiv ¹	Dvs. ER eller PgR positiv ($\geq 10\%$ positive tumorceller)
• HER-2 negativ	Dvs. HER-2 0 eller 1+ ved IHC og ingen amplifikation af HER-2
• TOP2A ² normal eller ukendt	Dvs. TOP2A FISH normal eller ukendt
• Alder ≥ 35 år	

¹Hos patienter med medullært karcinom er negativ steroid receptor status tilladt i lavrisikogruppen.

²Bestemmelse af TOP2A er ikke en standard, men et kendt resultat bør anvendes.

- **Hvem bør tilbydes endokrin terapi.**

Endokrin behandling bør overvejes til alle kvinder med nydiagnosticeret, operabel og hormonreceptor positiv brystkræft, når mindst et af de følgende kriterier er opfyldt:

• Lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse > 2 cm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Ugunstig histologi eller grad	Dvs. duktalt grad 2-3 eller lobulært grad 3
• HER-2 positiv	Dvs. HER-2 overekspression (IHC 3+) eller HER-2 amplifikation
• TOP2A ² abnorm	Dvs. TOP2A deletion eller amplifikation
• Alder < 35 år	

²Bestemmelse af TOP2A er ikke en standard, men et kendt resultat bør anvendes.

- **Når der er indikation for endokrin terapi, hvilke behandlinger bør så foretrækkes.**

Valget af endokrin behandling afhænger af menopausestatus. Postmenopausale er kvinder der har fået foretaget bilateral ooforektomi eller som ikke har haft menstruation det seneste år. Præmenopausale er kvinder med:

- Menstruation indenfor 12 mdr.
- Hysterektomerede < 55 år
- Cyklisk hormonbehandling < 55 år

Præmenopausale patienter anbefales (når endokrin terapi er indiceret):

- Tamoxifen 20 mg dagligt i 5 år.
- Patienter der ikke ønsker kemoterapi anbefales ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk).

Postmenopausale patienter anbefales (når endokrin terapi er indiceret):

- Tamoxifen 20 mg dagligt i 2½ år efterfulgt af en aromatasehæmmer (anastrozol eller exemestan) i 2½ år.
- Ved kontraindikation mod tamoxifen anbefales en aromatasehæmmer (anastrozol eller letrozol) i 5 år.
- Ved kontraindikation mod aromatasehæmmere anbefales tamoxifen i 5 år.

- **Hvornår bør endokrin behandling påbegyndes.**

Hvis der alene gives endokrin behandling påbegyndes denne snarest muligt.

Hvis der også gives kemoterapi påbegyndes den endokrin behandling 1 uge efter afslutningen af den sidste serie kemoterapi (dvs. dag 28 efter indgift af kemoterapi, hvis denne gives dag 1 med 3 ugers mellemrum).

Endokrin behandling gives samtidig med strålebehandling og trastuzumab.

- **Hvem bør tilbydes kemoterapi.**

Kemoterapi bør overvejes til patienter med nydiagnosticeret og operabel brystkræft når tumoren er hormonreceptor negativ. Hos patienter med medullært karcinom er negativ hormonreceptor status dog tilladt i lavrisikogruppen.

Kemoterapi bør også overvejes til alle patienter med nydiagnosticeret og operabel brystkræft der er < 60 år, når mindst et af de følgende kriterier er opfyldt:

• Lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse > 2 cm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Ugunstig histologi eller grad	Dvs. duktalt grad 2-3 eller lobulært grad 3
• Steroidreceptor negativ	Dog ikke ved medullært karcinom ¹
• HER-2 positiv	Dvs. HER-2 overekspression (IHC 3+) eller HER-2 amplifikation
• TOP2A ² abnorm	Dvs. at TOP2A hverken er deleteret eller amplificeret
• Alder < 35 år	

¹Hos patienter med medullært karcinom er negativ steroid receptor status tilladt i lavrisikogruppen.

²Bestemmelse af TOP2A er ikke en standard, men et kendt resultat bør anvendes.

- **Når der er indikation for kemoterapi, hvilket regime bør så foretrækkes.**

Som standard anbefales sekventiel kemoterapi givet intravenøst med 3 ugers intervaller og bestående af:

- 3 serier epirubicin 90 mg/m² plus cyklofosamid 600 mg/m² og
- 3 serie docetaxel 100 mg/m².

Behandlingen bør foregå som angivet i flow sheet for henholdsvis DBCG 2007-b og DBCG 2007-d eller DBCG 2007-b,t og DBCG 2007-d,t afhængig af hormonreceptor og HER-2 status.

- **Hvem bør tilbydes trastuzumab.**

Trastuzumab bør overvejes til alle patienter med nydiagnosticeret, HER2 positiv og operabel brystkræft, hvis der som led i den adjuverende behandling er givet kemoterapi.

Behandling med trastuzumab bør foregå i henhold til DBCG 2007-b,t eller DBCG 2007-d,t afhængig af hormonreceptor status.

- **Når der er indikation for trastuzumab, hvilket regime bør så foretrækkes.**

Trastuzumab gives intravenøst 17 gange med 3 ugers intervaller. Der indledes med en mætningsdosis på 8 mg/kg af trastuzumab og i de efterfølgende behandlinger gives 6 mg/kg. Behandlingen og de obligatoriske kontrolundersøgelser er angivet på flow sheet for DBCG 2007-b,t og DBCG 2007-d,t.

- **Hvem bør tilbydes primær medicinsk behandling, dvs. før mastektomi eller lumpektomi.**

Hos patienter med tumorer > 2 cm bør primær medicinsk behandling overvejes. De mulige fordele ved primær medicinsk behandling kan være et mindre kirurgisk indgreb som følge af tumorskrumpning samt direkte mulighed for at vurdere behandlings effekt. De mulige ulemper kan være større risiko for lokalt recidiv, og efter præoperativ kemoterapi bør derfor ikke dispenseres fra DBCG's kirurgiske retningslinier.

8.4 Oversigt over risikokategorier

8.4.1 DBCG's risikokategorier

Siden 2001 har fem års overlevelsen i DBCG 89 været brugt vejledende for udvælgelsen til medicinsk behandling, idet behandling ikke anbefales til patienter (lavrisikogruppen) med en forventet 5 års overlevelsen der svarer til baggrundsbefolkningens. Internationalt blev der ved den 8. St. Gallen konferencen i 2003 opnået konsensus om, at anbefale systemisk behandling til patienter med en forventet 10 års risiko for recidiv på 10% eller mere. I praksis førte de to forskellige metoder dog til helt enslydende kriterier.

I 2005 modificerede man på St. Gallen konsensus konferencen risikokriterierne, idet hormonreceptor status udgik til fordel for karinvasion. Det blev dog ikke klarlagt om denne ændring har indflydelse på risikoen for recidiv indenfor 10 år. Medicinsk udvalg ønsker derfor at afvente en igangværende opgørelse af 10 års resultaterne for lavrisikogruppen i DBCG's 89 program afventes inden DBCG's retningslinier ændres på dette punkt.

Medicinsk behandling anbefales til således til patienter i højriskogruppen, men ikke til patienter i lavrisikogruppen. En naturlig forudsætning for, at en behandling kan anbefales, er selvfølgelig, at behandlingen har en dokumenteret effekt.

8.4.2 Lavrisikogruppen

Patienten tilhører lavrisikogruppen når alle nedenstående kriterier er opfyldt

• Ingen fjernmetastaser	På baggrund af symptomer, klinisk vurdering, biokemi og rtg. thorax
• Ingen lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse \leq 2 cm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Gunstig histologi og grad	Dvs. ductalt grad 1, lobulært grad 1-2 eller anden karcinomtype
• Steroid receptor positiv ¹	Dvs. ER eller PgR positiv (\geq 10% positive tumorceller)
• HER-2 negativ	Dvs. HER-2 0 eller 1+ ved IHC eller ingen HER-2 amplifikation
• TOP2A ² normal eller ukendt	Dvs. TOP2A FISH normal eller ukendt
• Alder \geq 35 år	

¹Hos patienter med medullært karcinom er negativ steroid receptor status tilladt i lavrisikogruppen.

²Bestemmelse af TOP2A er ikke en standard, men et kendt resultat bør anvendes.

8.4.3 Højrisikogruppe

Patienten uden fjernmetastaser tilhører højrisikogruppen når mindst et af de følgende kriterier er opfyldt:

• Lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse > 2 cm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Ugunstig histologi eller grad	Dvs. duktalt grad 2-3 eller lobulært grad 3
• Steroidreceptor negativ	Dog ikke ved medullært karcinom ¹
• HER-2 positiv	Dvs. HER-2 overekspression (IHC 3+) eller HER-2 amplifikation
• TOP2A ² abnorm	Dvs. TOP2A deletion eller amplifikation
• Alder < 35 år	

¹Hos patienter med medullært karcinom er negativ steroid receptor status tilladt i lavrisikogruppen.

²Bestemmelse af TOP2A er ikke en standard, men et kendt resultat bør anvendes.

Hos patienter, der præoperativt modtager systemisk behandling, bør det inden start af den medicinske behandling fastlægges, om der er lymfeknudemetastaser i aksillen. Når der findes kliniske eller UL-mæssige suspekter lymfeknuder, skal mistanken bekræftes med FNAC. Hvis FNAC viser maligne epitelceller, foretages der aksilrømning i forbindelse med den efterfølgende definitive operation. Hvis FNAC afkræfter metastaser, foretages der SN biopsi, **før** man begynder den medicinske behandling.

Ved T4 tumorer frarådes der SN diagnostik.

Det er ikke anbefalet at foretage SN **efter** neoadjuverende behandling.

9 Opfølgning og kontrol

9.1 Resumé af DBCG anbefalinger

Formål

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

Metode

Retningslinjer udarbejdet efter en gennemgang af litteraturen herunder eksisterende udenlandske retningslinjer.

Konklusion

- For mastektomerede patienter gælder, at der ikke er sikker evidens for, at rutinekontrol i hospitalsregi påvirker morbiditet, mortalitet eller livskvalitet. Det er fortsat uafklaret, om tidlig opsporing af lokale og regionale recidiver medfører en forbedret overlevelse.
- For lumpektomerede patienter gælder, at tidlig opsporing af recidiv i ipsilaterale bryst formentlig øger muligheden for kurabilitet. Disse patienter bør derfor tilbydes kontrol i hospitalsregi.

Rekommandationer

- Patienter, der indgår i undersøgelser (protokoller) eller kvalitetssikringsprogrammer, bør tilbydes et kontrolprogram, der retter sig efter formålet med undersøgelsen. Kontrollen udføres sædvanligvis hver 3. - 6. måned i 5 år og herefter én gang årligt. Varigheden af kontrollen afhænger af formålet med protokollen.
- Kontrollen, der bør rette sig efter formålet, omfatter sædvanligvis (som minimum) anamnese og objektiv undersøgelse af det loko-regionale område og kontralaterale bryst suppleret med mammografi (og ultralyd). Hos asymptomatiske patienter uden kliniske tegn på lokalt eller regionalt recidiv er der ikke indikation for at foretage yderligere parakliniske undersøgelser.
- Mammografikontrol: Patienter, der indgår i protokol kontrolleres med mammografi i henhold hertil. Patienter uden for protokol tilbydes også mammografikontrol uanset hvilken type operation, de har fået foretaget. I aldersgruppen under 50 år er kontrolintervallet 1½ år. For patienter mellem 50 og 70 år foretages mammografi hvert andet år.

9.2 Baggrund

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

registrering af sequelae efter behandling, livskvalitet og recidivopsporing bør følge protokollernes retningslinjer.

9.2.1 Formål

Hovedformålet med formaliseret rutineopfølgning og kontrol af patienter, der er behandlet for primær brystkræft, kan inddeles i seks delmål (2, 3, 4) (*tabel 9.1*).

9.2.2 Screening for ny primær tumor

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

9.2.3 Recidiv i ipsilaterale bryst

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

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

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

9.2.4 Tidlig påvisning af recidiv

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

9.2.5 Isoleret lokalt eller regionalt recidiv

Forekomsten af langtidsoverlevende har ført til antagelsen af, at patienter med isoleret lokalt eller regionalt recidiv er potentielt kurable. I et dansk materiale var således en tredjedel af patienterne med loko-regionalt recidiv i live op til 10 år efter recidivet (11). Udviklingen af lokalt og eller regionalt recidiv, er dog generelt forbundet med stor risiko for senere udvikling af dissemineret sygdom og dermed en dårlig prognose. Som omtalt under afsnit 9.2.3 "Recidiv i ipsilaterale bryst" er det uvist, om det er tilstedeværende (efterladte) tumorceller i det loko-regionale område, der giver anledning til fjernmetastasing, eller om udvikling af loko-regionalt recidiv blot er en markør for stor tumoraggressivitet og tidlig subklinisk dissemineret sygdom (9). Ved aggressiv (radikal) lokal og eventuel systemisk behandling af isoleret loko-regionalt

recidiv, antages det imidlertid, at det er muligt at hindre disseminering hos nogle patienter (12, 13). Selvom der ikke foreligger kontrollerede undersøgelser, der understøtter den kurative effekt af lokalbehandling (kirurgi og strålebehandling), og selvom der kun foreligger et enkelt randomiseret forsøg med systemisk behandling (tamoxifen) (14), antages det, at tidlig opsporing af recidiv i det loko-regionale område har et kurativt potentiale, og således får et kurativt sigte (15, 16, 17).

9.2.6 Fjernmetastaser

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

9.2.7 Diagnostik og behandling af sequelae efter primær og adjuverende behandling

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

9.2.8 Psykosocial støtte og rådgivning

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

9.2.9 Kvalitetssikring af den primære behandling

Forudsætningen for effektiv kvalitetssikring er, at der sker en klinisk opfølgning af patienterne, idet behandlingseffekt, bivirkninger, sequelae m.v. nøje registreres. Kontrol kan således ikke blot have et egentligt videnskabeligt formål (f.eks. udvikling af mere effektiv eller skånsom behandling), men har også til formål at sikre kvaliteten både "over tid" (intra-institutionelt) og i hele landet (inter-institutionelt). Det er imidlertid vigtigt, at rutinekontrol ikke blot er en individuel sikring af, at patienten ikke har recidiv eller bivirkninger/sequelae, men at kontrollen er systematisk anlagt med henblik på at besvare de "endpoints", der er vigtige for at vurdere kvaliteten (18). Det er alene ved systematisk data-indsamling og registrering, at morbiditet, mortalitet og livskvalitet ved forskellige behandlingsregimer kan vurderes (evidens level 2b).

9.3 Kontrolhyppighed

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

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

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

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

Patienter, der er mastektomerede, og som udvikler lokalt eller regionalt recidiv (uden samtidigt fjernrecidiv) behandles med kurativ intension (kirurgi så radikal som muligt suppleret med strålebehandling, hvis det ikke er givet tidligere). Det er uafklaret om et formaliseret opfølgningsprogram, der medfører tidlig opsporing af loko-regionale recidiver, i denne situation kan forbedre overlevelsen. Retrospektive undersøgelser antyder dog, at aggressiv lokal radikal behandling af patienter med lokalt eller regionalt recidiv efter mastektomi kan hindre, at fjernmetastaser opstår (13, 16) (evidens level 4).

9.4 Hvad bør kontrolleres?

9.4.1 Screening for loko-regionalt recidiv

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

9.4.2 Screening for metastatisk sygdom (fjernrecidiv)

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

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

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

For lumpektomerede patienter gælder, at mammografi suppleret med ultralyd af ipsilaterale bryst anbefales alle patienter. Formålet med denne opfølgning er tidlig opsporing af lokalrecidiv med henblik på "salvage" mastektomi (jf. 9.2). Værdien af

ultralydsskanning, mammografi og MR skanning ved undersøgelse af det strålebehandlede bryst er dog fortsat uafklaret (42, 43).

9.4.4 Gynækologisk cancer

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

9.5 Konklusion

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

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

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

9.5.1 DBCG's protokoller og forskrifter

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

Tabel 9.1. Formål med rutine follow-up efter primær behandling for brystkræft

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

Referencer:

1. Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende tilrettelæggelse af den fremtidige onkologiske virksomhed: Kræft. Tilrettelæggelse af den onkologiske virksomhed. 1994; 1-96.
2. European School of Oncology (ESO). Breast Cancer - reference programme (START). 1999; 8.0 Follow-up.
3. Kamby C. Rutinekontrol af patienter med cancer mammae. Henvisningsmønsterets betydning for overlevelsen efter recidiv. Ugeskr Læg 1991; 153: 2119-2122.
4. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. 9. Follow-up after treatment for breast cancer. Can Med Ass J 1998; 158: S65-S70.
5. Olsen JH, Seersholm N, Boice JD Jr, Kruger KS, Fraumeni JF Jr. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer- a population-based incidence study. Br J Cancer 1999; 79: 673-679.
6. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy; frequency, time course, and prognosis. Cancer 1989; 63: 1912-1917.
7. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hunig R, Walther E, Harder F, Almendral A, Brandone H. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. Cancer 1989; 63: 1630-1635.
8. Fisher B, Anderson S, Fisher E, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Mamounas EP, Deutsch M, Margolese R. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. Lancet 1991; 338: 327-331.
9. Kamby C, Sengeloev L. Survival and pattern of failure following loco-regional recurrence of breast cancer. Clin Oncol 1999; 11: 156-163.
10. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol 1996; 14: 2738-2746.
11. Kamby C, Sengeloev L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. Breast Cancer Res Treat 1997; 45: 181-192.
12. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MD. Management of locoregional breast cancer. Cancer 1986; 58: 1552-1556.
13. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. Eds. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. Diseases of the breast. Philadelphia - New York: Lippincott-Raven 1996; 649-769.
14. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, Jungi WF, Thürlimann B, Cavalli F, Obrecht JP, Levyraz S, Alberto P, Adam H, Varini M, Loehnert T, Senn HJ, Metzger U, Brunner K and for the Swiss Group for Clinical Cancer Research. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: Results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. J Clin Oncol 1994; 12: 2071-2077.
15. Dahlstrøm KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. Cancer 1993; 72: 774-777.
16. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. Cancer 1993; 71: 2395-2409.
17. Miyauchi K, Koyama H, Noguchi S, Inaji H, Yamamoto H, Kodama K, Iwanaga T. Surgical treatment for chest wall recurrence of breast cancer. Eur J Cancer 1992; 28A: 1059-1062.
18. Brada M. Is there a need to follow-up cancer patients? Eur J Cancer 1995; 31A: 655-657.
19. Wertheimer MD. Against minimalism in breast cancer follow-up. JAMA 1991; 265: 296-397.
20. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, Fitzpatrick R, Vessey M. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. Br Med J 1996; 313: 665-669.
21. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichsellbaum RR, Helman S. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. J Clin Oncol 1996; 14: 3105-3111.
22. Maunsell E, Brisson J, Deschênes L, Frausure-Smith N. Randomized trial of a psychologic distress screening program after breast cancer: effects on quality of life. J Clin Oncol 1996; 14: 2747-2755.
23. Kogon MM, Biswas A, Pearl D, Carlson RW, Spiegel D. Effects of medical and psychotherapeutic treatment on the survival of women with metastatic breast carcinoma. Cancer 1997; 80: 225-230.
24. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gotthel E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. Lancet 1989; 14: 888-891.
25. GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. JAMA 1994; 271: 1587-1592.
26. Holli K, Hakama M. Effectiveness of routine and spontaneous follow-up visits for breast cancer. Eur J Cancer 1989; 25: 251-254.

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

10 Duktalt carcinoma *in situ* (DCIS) mammae

10.1 Indledning

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

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

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

10.2 Prognose

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

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

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

10.3 Prognostiske faktorer

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

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

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

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

10.4 Diagnose

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

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

10.5 Patologiprocedurer

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

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

10.6 Kirurgisk behandling

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

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

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

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

10.7 Postoperativ strålebehandling

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

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

Der er ikke holdepunkter for, at DCIS bør strålebehandles anderledes end invasiv cancer. Bestrålingen planlægges og doseres derfor i henhold til DBCG type F med tillæg af boost hos kvinder < 50 år (se afsnit 5.2.11 "Type F. Behandling af residuale mamma").

10.8 Postoperativ medicinsk behandling

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

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

10.9 Behandlingsstratifikation

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

Ved DCIS anbefaler DBCG følgende behandlinger:

10.9.1 Lumpektomi

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

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

Lumpektomi efterfølges som standard af strålebehandling i henhold til DBCG type F (se afsnit 5.2.11 "Type F. Behandling af residuale mamma").

Postoperativt krav:

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

Lumpektomi uden adjuverende behandling tilbydes patienter med lav risiko for recidiv. Postoperative krav (alle skal være opfyldt):

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

10.9.1.1 Simpel mastektomi +/- rekonstruktion

Anvendes primært ved:

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

Efter mastektomi er der ikke indikation for adjuverende strålebehandling.

10.10 Opfølgning

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

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

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

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

Referencer:

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

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

11 Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)

11.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med LCIS tilbud om optimal udredning, behandling og opfølgning.

Metode

Retningslinierne er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen og resultaterne af tidligere DBCG studier.

Rekommandationer

- a) Lobulært karcinom in situ (LCIS) fundet ved excisionsbiopsi:
 - a) Klinisk kontrol og mammografi hvert andet år.
Evt. indgå i antiøstrogen forsøg (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.

Ansvarlig

Kapitlet er udarbejdet af DBCG's Patologiudvalg og Kirurgisk Udvalg.

11.2 Baggrund

Lobulært karcinom in situ (LCIS) blev beskrevet for første gang detaljeret i 1941 af Foote og Stewart (1) som en noninvasiv neoplastisk læsion lokaliseret i lobuli og terminale ducti. Læsionen kunne være multifokal og bilateral, og sammenholdt med associationen af LCIS med invasivt karcinom blev det anbefalet at behandle patienterne med mastektomi. Senere studier viste dog, at invasivt karcinom ikke blev udviklet hos alle kvinder med LCIS (2, 3).

LCIS betragtes i dag som en risikofaktor for udvikling af brystkræft, men nyere undersøgelser antyder, at LCIS snarere end en risikofaktor bør opfattes som en precursor for senere udvikling af invasivt lobulært karcinom (4).

11.3 Patologi

LCIS defineres som en karakteristisk proliferation af neoplastiske celler i den terminale ducto-lobulære enhed (5). En sjælden variant af LCIS er beskrevet som pleomorf LCIS (PLCIS) (6). Det er differentialdiagnostisk vanskeligt at adskille PLCIS fra DCIS, men ved immunhistokemisk undersøgelse for E-cadherin ses blank negativ reaktion i PLCIS (7), mens der ses positiv reaktion i DCIS. Der ses tendens til et øget Ki67 proliferationsindeks samt forekomst af p53 i PLCIS, som kunne tyde på en mere aggressiv profil (6). Alle subtyper af LCIS er østrogen- og progesteronreceptorpositive, mens de typisk ikke udtrykker E-cadherin (8).

Efter etableringen af de diagnostiske kriterier for LCIS blev man opmærksom på læsioner meget lig LCIS, men som var mindre udbredte. Disse læsioner blev beskrevet som atypisk lobulær hyperplasi (ALH) (5, 9, 10).

Haagensen et al. foreslog i 1978 (11) at samle hele spektret af ALH og LCIS under en samlet betegnelse lobulær neoplasi (LN) senere lobulær intraepithelial neoplasi (LIN) (12), en nomenklatur, der også nævnes i WHO's klassifikation fra 2003 (13) uden dog at anbefale, at denne nomenklatur anvendes.

11.4 Incidens

Den reelle incidens af LCIS er ukendt, idet der ikke er karakteristiske kliniske eller radiologiske kendetegn. Incidensen er proportional med antallet af biopsier, der er foretaget i en population. Ved gennemgang af benigne biopsier er incidensen 0,5 – 3,6% afhængig af de diagnostiske kriterier (14).

Ca. 90% af LCIS tilfælde ses hos præmenopausale kvinder. Gennemsnitsalderen er 45 år (15). Autopsistudier og studier, hvor der er foretaget sampling af ipsilaterale og kontralaterale bryst, har vist en forekomst af bilateralitet for LCIS i 22% - 60% af patientmaterialet (16, 17), mens forekomsten af multifokalitet i ipsilaterale bryst angives til 70% (18).

11.5 Diagnose

LCIS er sædvanligvis et tilfældigt fund i en biopsi foretaget på anden indikation. Dog er det med indføringen af screeningsprogrammer vist, at mikroforkalkninger kan ses i op til 40% af ALH/LCIS, og at det hyppigst er PLCIS, der er associeret med mikroforkalkninger (19 - 21).

11.6 Forløb

Efter biopsi alene udvikler mellem 12% og 37% (mean 18%) invasivt karcinom indenfor 15 - 47 år (mean 20 år). Risikoen for at udvikle brystkræft er mellem 7 og 12 gange højere end i den almene befolkning og er livslang. Risikoen vurderes til at være ca. 1% pr. år (15, 22, 23). Det skal understreges, at risikoen for at udvikle invasiv brystkræft er bilateral (24), og ikke er begrænset til den side, hvor den oprindelige biopsi viste LCIS. Nyere studier viser dog, at udviklingen af invasivt karcinom er 3 - 5 gange hyppigere i det ipsilaterale bryst end i det kontralaterale bryst efter diagnosen ALH/LCIS (25, 26). Risikoen for udvikling af invasivt karcinom ved forekomst af ALH er halvt så stor som risikoen ved forekomsten af LCIS (14, 25).

Ca. halvdelen af de efterfølgende invasive karcinomer er af den lobulære type, den resterende del af karcinomer er af duktal type, sidstnævnte formentlig som følge af samtidig tilstedeværelse af DCIS (27, 28). Den cancerrelaterede dødelighed blandt kvinder med LCIS er meget lav. Fisher et al. (29) viste, at ud af 180 patienter med LCIS behandlet med excisionsbiopsi og med en opfølgning på 12 år, døde 2 patienter af brystkræft svarende til 1,1%.

Igennem de senere år er det blevet diskuteret, om LCIS i stedet for at blive opfattet som en risikofaktor i virkeligheden reelt er en precursor for senere udvikling af invasivt lobulært karcinom. Der er således påvist genetisk klonalitet med enslydende genetiske forandringer i parrede læsioner bestående af LCIS og invasivt lobulært karcinom (4, 30).

11.7 Behandling

Der er delte meninger om, hvordan situationen skal håndteres, når en grovnålsbiopsi afslører LCIS. Nogle kirurger anbefaler alene kontrol (31, 32, 33). Andre tilråder excisionsbiopsi af området (21, 34).

Begrundelsen for at anbefale excisionsbiopsi i denne situation er, at excisionsbiopsi efter en forudgående grovnålsbiopsi i mange tilfælde ud over LCIS, afslører andre histologiske fund, f.eks. ADH, DCIS, invasivt karcinom, phylloides tumor eller intraduktalt papillom (21, 33, 34). Det ser dog ud til, at incidensen af yderligere patologiske histologiske forandringer ved en efterfølgende excisionsbiopsi er minimal, når mammografi og/eller ultralydsscanning viser normale forhold svarende til grovnålsbiopsistedet (33, 34), og i denne situation anbefales regelmæssig kontrol. Viser mammografi og/eller ultralydsscanning imidlertid noget patologisk, f.eks. knudedannelse, radiale ar, mikroforkalkninger eller arkitekturforandringer, anbefales det, at det pågældende område excideres (21, 32, 33, 35).

Ved påvisning af LCIS i en excisionsbiopsi var det før i tiden anbefalingen at foretage ipsilateral mastektomi (36). Denne fremgangsmåde betragtes i dag som ulogisk, idet patienten også har en høj risiko for udvikling af karcinom i det modsidige bryst (15, 37). Tidligere har man også praktiseret at tage randbiopsier i det kontralaterale bryst. Dette er ikke længere anbefalet, da incidensen af positive biopsier er lav, til trods for den hyppige forekomst af bilateralitet. Risikoen for at udvikle invasiv brystkræft i det pågældende bryst er den samme, uanset om randbiopsier er positive eller negative (15). Re-resektion efter excisionsbiopsi, for at opnå frie resektionsrande, er heller ikke anbefalet, da LCIS oftest er multifokal (15).

Når en biopsi har vist LCIS, er den anbefalede behandling i dag livslang regelmæssig kontrol med klinisk og billeddiagnostisk undersøgelse (15, 33, 37, 38, 39).

Der er ikke indikation for aksildissektion, kemoterapi eller strålebehandling (15). Tamoxifenbehandling i 5 år nedsætter risikoen for at udvikle invasiv brystkræft med 56% (40). Denne behandling anbefales imidlertid ikke i DBCG regi, medmindre det er som led i et forsøg med antiøstrogen, f.eks. IBIS II.

Hos kvinder, der insisterer på kirurgisk behandling, er det eneste logiske valg bilateral profylaktisk mastektomi med tilbud om primær rekonstruktion (15, 38). Der er i litteraturen delte meninger om, hvorvidt forekomst af LCIS hos kvinder, der samtidig har anden risikofaktor, herunder familiær disposition, tidligere benigne brystlidelser, nulliparitet eller ung alder, skal give anledning til en mere aggressiv håndtering, f.eks. profylaktisk mastektomi eller behandling med antiøstrogen (33, 38, 41, 42).

Der har ligeledes heller ikke været enighed, om diffus udbredning af LCIS i den involverede lobulus bør behandles mere aggressivt (21). Der foreligger heller ikke konklusive data om behandlingen af PLCIS. Samtlige publikationer er baseret på få tilfælde med begrænset opfølgning. De fleste eksperter anbefaler dog, at PLCIS behandles som DCIS, nemlig excision med brede rande +/- strålebehandling (6, 21, 43 - 47).

En samlet oversigt over DBCG's anbefalinger for strategi ved påvist LCIS fremgår af fig. 11.1.

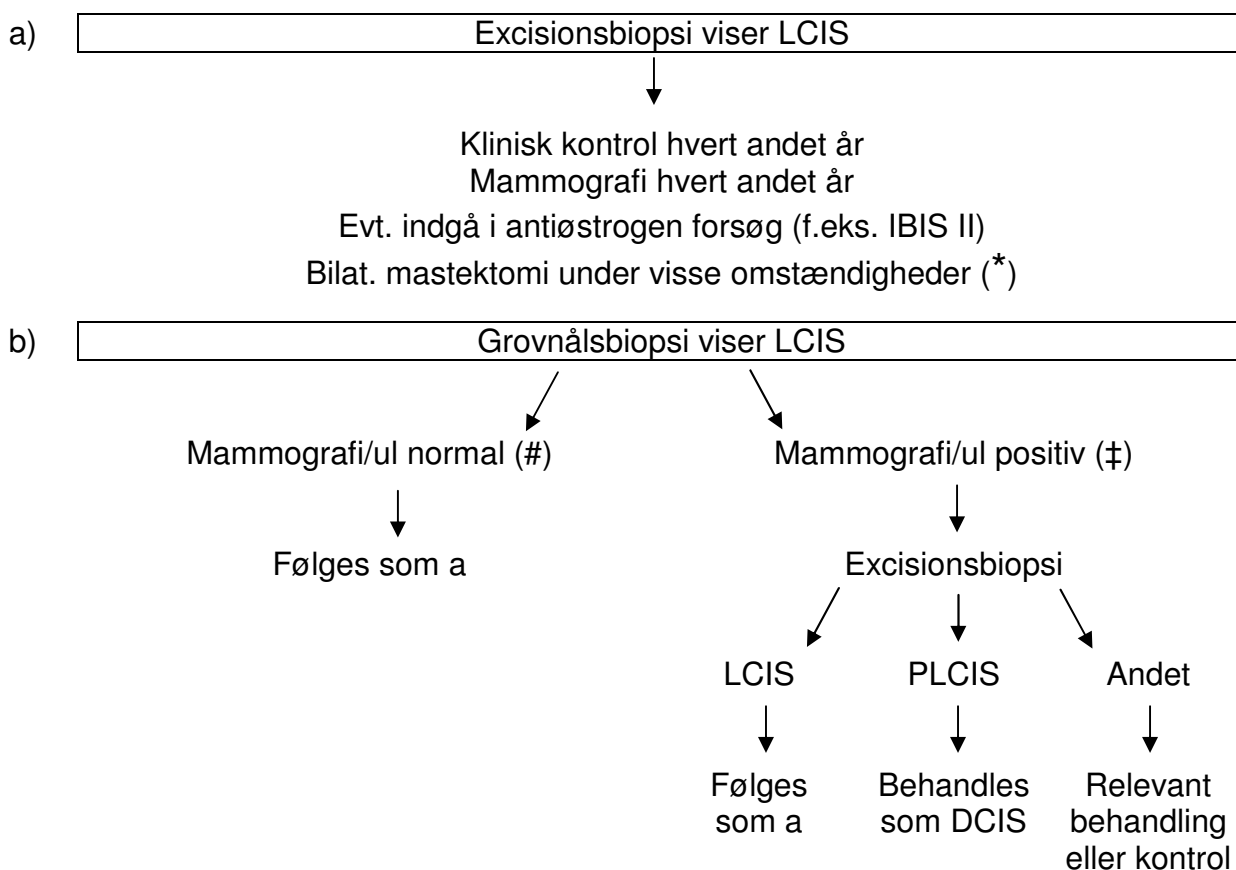
For at kunne dokumentere, om der findes undergrupper, som har en højere risiko for at udvikle invasiv brystkræft, er det vigtigt at registrere følgende mulige risikofaktorer:

1. familiær disposition,
2. nulliparitet,
3. alder ved første fødsel,
4. alder ved menarche,
5. antal tidligere biopsier,
6. tidligere biopsier med ALH/LCIS,
7. menopausestatus,
8. HRT.

Vi forventer, at der i fremtiden vil komme en generel registrering af disse faktorer, men afventer et udspil fra DBCG's Epidemiologiske udvalg.

Fig. 11.1

Anbefalet strategi i DBCG regi



- * 1) Patientens ønske
2) Patienten fravælger observation
3) LCIS hos kvinder med andre risikofaktorer.

"normal" betyder intet malignitetssuspekt ved billeddiagnostisk undersøgelse.

‡ F.eks. knude, radiale ar, mikroforkalkninger, arkitektur forandringer.

Referancer:

1. Foote FW Jr, Stewart FW: Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-6.
2. Andersen J: Lobular carcinoma in situ: a long-term follow-up in 52 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1974; 82 Sect A: 519-33.
3. Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW Jr, et al: Lobular carcinoma in situ of the breast: detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 225-51.
4. Hwang ES, Nyante SJ, Chen YY et al: Clonality of lobular carcinoma in situ and synchronous invasive lobular carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 2562-72.
5. Elston CW, Ellis IO: *The Breast. System Pathology* 1998; 13: 90-106.
6. Sneige N et al: Clinical, Histopathologic, and Biologic features of Pleomorphic Lobular (Ductal-Lobular) Carcinoma In Situ of the Breast: A report of 24 cases. *Mod Pathol* 2002; 15: 1044-50.
7. Palacios J, Sarrio D, Garcia-Macias MC et al: Frequent E-cadherin Gene Inactivation by Loss of Heterozygosity in Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast. *Modern Pathology* 2003; 16: 674-678.
8. Lakhani S, Collins N, Sloane J et al: Loss of heterozygosity in lobular carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1995; 48: M74-8.
9. Page DL, Vander Zwaag R, Rogers LW et al: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 1055-63.
10. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology* 2001; Lippincott Williams & Wilkins: 610-7.
11. Haagensen CD, Lane N, Lattes R et al: Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-69.
12. Brattbauer GL, Tavassoli FA: Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002; 440: 134-8.
13. WHO Classification of Tumours. *Tumours of the Breast and Female genital organs*. IARC Press 2003: 60-2.
14. Page DL, Kidd TE Jr et al: Lobular Neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22: 1232-9.
15. Frykberg ER: Lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 1999; 5: 296-302.
16. Ringberg A, Palmer B, Linell F et al: Bilateral and multifocal breast carcinoma. A clinical and autopsy study with special emphasis on carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17 (1): 20-9.
17. Nielsen M: Autopsy studies of the occurrence of cancerous, atypical and benign epithelial lesions in the female breast. *APMIS* 1989; suppl.10: vol.97.
18. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV: Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *AJR* 1991; 157 (2): 257-65.
19. Middleton LP, Grant S, Stephens T et al: Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should be excised? *Mod Pathol* 2003; 16: 120-9.
20. Crisi GM, Mandavilli S, Cronin E et al: Invasive mammary carcinoma after immediate and short-term follow-up for lobular neoplasia on core biopsy. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 325-33.
21. Elsheikh TM, Silverman JF: Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: A correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 534-43.
22. Andersen JA: Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment. *Cancer* 1977; 39: 2597-602.
23. Haagensen CD, Lane N, Bodian C: Coexisting lobular neoplasia and carcinoma of the breast. *Cancer* 1983; 51: 1468-82.
24. Urban JA: Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 1967; 20: 1867-70.
25. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD et al: Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361: 125-9.
26. Ottosen GL: *Carcinoma in Situ of the Female Breast*. *APMIS* 2003; Suppl.108: Vol.111.
27. Maluf H, Koerner F: Lobular carcinoma in situ and infiltrating ductal carcinoma: frequent presence of DCIS as a precursor lesion. *Int J surg Pathol* 2001; 9: 127-31.
28. Rosen PP: Coexistent lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma in a single lobular-duct unit. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 241-6.
29. Fisher ER, Land SR, Fisher B et al: Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100: 238-44.
30. Mastracci TL, Tjan S, Bane AL: E-cadherin alterations in atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ of the breast. *Modern Pathology* 2005; 18: 741-51.
31. Jacobs TW, Conolly JL, Schnitt SJ: Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1095-110.

32. Renshaw AA, Cartagena N, Derhagopian RP et al: Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is not associated with an increased risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 797-9.
33. Bauer VP, Ditkoff BA, Schnabel F et al: The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core biopsy. *Breast J* 2003; 9: 4-9.
34. Shin SJ, Rosen PP: Excisional biopsy should be performed if lobular carcinoma in situ is seen on needle core biopsy. *Arch Patol Lab Med* 2002; 1236: 697-701.
35. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G et al: Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 430-6.
36. Hutter RV: The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1984; 53: 798-802.
37. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M et al: Lobular carcinoma in situ of the female breast: Short term results of a prospective nationwide study. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 14-21.
38. Ditkoff BA: The management of lobular neoplasia identified at percutaneous breast biopsy. *Seminars in Breast Dis* 2001; 4: 120-1.
39. Carson W, Sanchez-Forgach E, Stomper P et al: Lobular carcinoma in situ: Observation without surgery as an appropriate therapy. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 141-6.
40. Fischer B, Constantino JH, Wickerham DL et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
41. Frykberg ER, Santiago F, Bestill W et al: Lobular carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 285-301.
42. Bodian CA, Perzin K, Lattes R: Lobular Neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78: 1024-34.
43. Jacobs TW, Pliss N, Kouria G et al: Carcinoma in situ of the breast with indeterminate features. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 229-36.
44. Maluf HM, Swanson PE, Koerner FC: Solid low-grade in situ carcinoma of the breast: role of associated lesions and E-cadherin in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 237-44.
45. Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C et al: Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol* 2005; June, published on-line.
46. Cutuli B, Lafontan B, Quetin P et al: Breast-conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma in situ? *Eur J Cancer* 2005; 41: 380-5.
47. Recht A: Should patients with lobular carcinoma in situ be irradiated? – not yet, but...*Eur J Cancer* 2005; 41: 344-5.

12 Onkoplastisk mammakirurgi

12.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

Målet er, ved brug af onkoplastiske teknikker at tilbyde flere patienter brystbevarende behandling med et godt kosmetisk resultat.

Metode

Retningslinierne er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Egentlige retningslinier på området er ikke tilgængelige.

Rekommandationer

Lægefaglige:

- **Onkoplastisk mammakirurgi er med hensyn til overlevelse et ligeværdigt alternativ til mastektomi, og den lokale kontrol er som ved konventionel brystbevarende behandling. Onkoplastisk operation bør tilbydes, når det kan forventes at føre til et bedre kosmetisk resultat.**
- **Der anvendes én af tre teknikker: 1) volumen displacement, 2) volumen replacement eller 3) volumen displacement/reduktion.**
- **Sentinel node biopsi og retningslinjer for radikalitet følger de generelle re- kommandationer fra DBCG.**
- **Tumorkaviteten markeres med klips, om muligt både i bundfascien og i mammavævet.**
- **Hyppighederne af komplikationerne, sårinfektion, blødning, serom og rand- nekroser, bør nøje overvåges.**
- **Den onkologiske adjuverende efterbehandling er den samme for patienter opereret med onkoplastisk teknik, som for patienter opereret med sædvanlig lumpektomi.**
- **Indførelse af onkoplastisk mammakirurgi monitoreres nøje i DBCG's regi.**

Organisatoriske:

- **Onkoplastisk mammakirurgi bør tilbydes i et formaliseret samarbejde mellem plastikkirurgiske og mammakirurgiske afdelinger i mindst ét center pr. regi- on.**
- **Lokalt skal foreligge skriftlige retningslinier for det tværfaglige samarbejde under hensyn til de på stedet eksisterende forudsætninger.**
- **Der sikres ressourcer til, at der for patienter, hvor dette er relevant, kan udfø- res samtidigt korrigerende indgreb på kontralaterale mamma.**

12.2 Ansvarlig

Kapitlet er udarbejdet af et til formålet nedsat onkoplastisk udvalg under Kirurgisk Udvalg i DBCG.

12.3 Baggrund

Ved onkoplastisk mammakirurgi forstår DBCG en brystbevarende operationsmetode medinddragende plastikkirurgiske teknikker i tilfælde, hvor konventionel lumpektomi ville have medført et kosmetisk utilfredsstillende resultat. Forudsætningen for at et indgreb defineres som onkoplastisk mammakirurgi er, at der foretages en væv- somplacering, som indebærer yderligere incision i huden end, hvad der alene er be- stemt af tumorresektionen.

Den onkoplastiske metode indebærer enten en omplacering af residuale mammavæv (displacement), eventuelt kombineret med reduktion af væv, eller en tilførsel af ekstra væv (replacement). Metoden anvendes i stor udstrækning i de europæiske lande, men også i Australien og USA. EUSOMA arbejder på at opsætte europæiske standarder for en certificeret uddannelse indeholdende onkoplastisk mammakirurgi.

Der er søgt i Pubmed, hvor man fandt 85 referencer, der skønnes relevante. Der var heraf kun 12 originalarbejder, som beskriver udfaldet af det kirurgiske indgreb enten i termer af radikalitet eller i termer af recidiv. Største materiale indeholder 148 patienter. Dette arbejde har også den længste opfølgningstid på median 74 måneder. Ud fra disse arbejder kan man konkludere, at onkoplastisk mammakirurgi i udvalgte tilfælde kan udføres med samme onkologiske sikkerhed som lumpektomi eller mastektomi. (evidensniveau 4). Ved gennemførelse af case-control studier eller større kohortestudier, vil man kunne opnå at drage konklusioner om dette på evidensniveau 2-3.

- **Onkoplastisk mammakirurgi er med hensyn til overlevelse et ligeværdigt alternativ til mastektomi, og den lokale kontrol er som ved konventionel brystbevarende behandling. Onkoplastisk operation bør tilbydes, når det kan forventes at føre til et bedre kosmetisk resultat.**

Onkoplastisk mammakirurgi er et onkologisk ligeværdigt alternativ til mastektomi, og alle kvinder, der vil kunne opereres onkoplastisk, bør have tilbud herom. Der foreligger et mindre antal artikler med mindre patientserier, hvoraf det konkluderes, at onkoplastisk kirurgi i udvalgte tilfælde kan udføres med samme onkologiske sikkerhed som lumpektomi eller mastektomi (evidensniveau 4) (1 - 9). De generelle rekommandationer vedr. indikation og kontraindikation for brystbevarende operation følges, idet der dog ses bort fra de kontraindikationer, der udelukkende er begrundet med størrelse eller lokalisation af af tumor eller brystets størrelse og form.

- **- Der anvendes én af tre teknikker: 1) volumen displacement, 2) volumen replacement eller 3) volumen displacement/reduktion.**

De i litteraturen beskrevne rekonstruktionsteknikker (10 - 16) kan klassificeres i tre forskellige metoder:

1. Simpel tumorresektion og lokal omplacering af vævet i umiddelbar nærhed af tumorkaviteten (volumen displacement).
2. Simpel tumorresektion og opfyldning af tumorkaviteten med væv hentet fra områder i afstand fra tumorkaviteten (volumen replacement).
3. Modificeret tumorresektion, hvor der med udgangspunkt i en brystreduktionsteknik fjernes yderligere væv, og der ikke længere kan defineres en tumorkavitet (volumen displacement/reduktion).

Der kan ikke på baggrund af litteraturen angives generelle rekommandationer for, hvilken type onkoplastisk operation, der skal anvendes ved forskellige patienter. Det må i det enkelte tilfælde vurderes individuelt i forhold til tumorlokalisering, tumorstørrelse, bryststørrelse og form m.m. Operationsoplægget bør udfærdiges i fællesskab af mammakirurg og plastikkirurg og i samråd med patienten.

Øvrige operationstekniske forhold. Heller ikke på dette område er det muligt at komme med evidensbaserede rekommandationer. Rekommandationerne er fremkommet efter grundig drøftelse i udvalget.

- **Sentinel node biopsi og retningslinjer for radikalitet følger de generelle re-kommandationer fra DBCG.**

Sentinel node biopsi foretages som hovedregel sammen med den brystbevarende operation efter sædvanlige indikationer, men kan eventuelt foretages én uge før re-sektionen, såfremt specielle onkoplastiske metoder overvejes (ex. latissimus dorsi lap). Tumorresektion udføres i øvrigt efter DBCG's retningslinjer for radikalitet. Såfremt der ikke opnås radikalitet (verificeret ved mikroskopisvar) foretages reresektion, eventuelt mastektomi.

- **Tumorkaviteten markeres med klips, om muligt både i bundfascien og i mammavævet.**

Af hensyn til boost i forbindelse med den adjuverende strålebehandling markeres tumorkaviteten med røngtenpositive "klips" kl. 3,6,9 og 12, inden der foretages rekonstruktion. Såfremt bundfascien er eksponeret anbringes yderligere 4 klips. Ved metode 3 placeres 4 "klips" i det mest tumornære mammavæv samt i bundfascien kl. 3,6,9 og 12 i området under tumor.

- **Hyppighederne af komplikationerne, sårinfektion, blødning, serom og randnekroser, bør nøje overvåges.**

På baggrund af resultater fra lignende plastikkirurgiske indgreb har DBCG skøns-mæssigt fastlagt følgende maksimalt acceptable komplikationshyppigheder:

- Sårinfektion (< 2 %)
- Blødning med hæmatom (< 2 %)
- Serom (5 %)
- Randnekroser ved anvendelse af stilkede lapper (5 %).

Man bør inddrage i overvejelserne omkring indikationsstillingen, at komplikationsfre-kvensen stiger ved rygning. Da der altså ikke er evidensgrundlag for anbefalingerne, vil området blive nøje overvåget i DBCG.

- **Den onkologiske adjuverende efterbehandling er den samme for patienter opereret med onkoplastisk teknik, som for patienter opereret med sædvanlig lumpektomi.**

Der er beskrevet, at forekomst af recidiv efter onkoplastisk kirurgi og efterfølgende adjuverende behandling er af samme størrelsesorden som efter lumpektomi. Denne rekommandation er forankret hos DBCG's medicinske og stråleterapeutiske udvalg (evidensniveau 4) (4). I mindst et center for onkoplastisk kirurgi pr. region bør der være etableret et tæt samarbejde med en onkologisk afdelings brystkræft-strålespecialist.

- **Indførelse af onkoplastisk mammakirurgi monitoreres nøje i DBCG's regi.**

På grund af den meget begrænsede evidens, der findes for at indføre onkoplastisk kirurgi, er det vigtigt at dette gøres under kontrollerede former. Et sådant kohortestu-die i DBCG's regi vil kunne opnå en sådan størrelse, at fremtidige rekommandationer vil kunne baseres på evidensniveau 2.

Da den onkoplastiske mammakirurgi fordrer et nært samarbejde imellem mammakirurger og plastikkirurger, har Kirurgisk Udvalg under DBCG fundet det relevantt at inddrage organisatoriske spørgsmål i rekommandationerne:

- **Onkoplastisk mammakirurgi bør tilbydes i et formaliseret samarbejde mellem plastikkirurgiske og mammakirurgiske afdelinger i mindst ét center pr. region.**

På lederplads og i review-artikler anbefaler ledende kirurger og plastikkirurger, at området udvikles gennem et tværfagligt virke (evidensniveau 5) (17 - 20). Opgavefordelingen skal udvikles i et tæt samarbejde mellem mammakirurgi og plastikkirurgi på en sådan måde, at det tilgodeses, at specialitetsniveauet i forhold til behandling, pleje, kontrol, uddannelse, udvikling, kvalitetssikring og forskning kan opretholdes.

- **Lokalt skal foreligge skriftlige retningslinier for det tværfaglige samarbejde under hensyn til de på stedet eksisterende forudsætninger.**

Denne rekommandation er ikke hentet fra litteraturen, men ligger i tråd med dansk tradition for tværfagligt samarbejde. Implicit i anbefalingen ligger, at der bør gennemføres fælles forambulant undersøgelse og visitering af de patienter, der er velegnet til onkoplastisk mammakirurgi. At den onkoplastiske operation er en fælles operation med patienten indlagt på den afdeling, hvor kontrollen i den postoperative periode er mest hensigtsmæssig. Mammakirurgen er overordnet ansvarlig for den diagnostiske udredning, den ablative del af indgrebet, opfølgende cancerkontrol, herunder visitation til onkologisk afdeling samt for indberetning til DBCG. Plastikkirurgen er overordnet ansvarlig for det rekonstruktive indgreb og den efterfølgende kirurgiske kontrol (evidensniveau 5).

- **Der sikres ressourcer til, at der for patienter, hvor dette er relevant, kan udføres samtidigt korrigerende indgreb på kontralaterale mamma.**

Det angives i litteraturen, at et behov for samtidigt bilateralt indgreb for at opnå symmetri ofte er til stede, og det synes urimeligt, at patienten i så fald skal behøve opereres i to seancer (evidensniveau 5). (2)

Referencer:

1. Peyser PM, Abel JA, Straker VF et al: Ultra-conservative skin-sparing 'keyhole' mastectomy and immediate breast and areola reconstruction. *Ann R Coll Surg Engl.* 2000 ;82:227-35.
2. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B et al: Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003; 237:26-34.
3. Achard E, Salmon RJ.: [Reduction mammoplasty in breast cancers of the lower quadrants] *Bull Cancer.* 2007 1;94:225-8
4. Rietjens M, Urban CA, Rey PC et al: Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast.* 2007;16:387-95.
5. Fitzal F, Nehrer G, Hoch D et al: An oncoplastic procedure for central and medio-cranial breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:1158-63.
6. Huemer GM, Schrenk P, Moser F et al: Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:390-8.
7. Losken A, Styblo TM, Carlson GW et al: Management algorithm and outcome evaluation of partial mastectomy defects treated using reduction or mastopexy techniques. *Ann Plast Surg.* 2007 ;59:235-42.
8. Caruso F, Catanuto G, De Meo L et al: Outcomes of bilateral mammoplasty for early stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:1143-7.
9. Faure C, Escalon J, Brémond A et al: [Oncoplastic technics with nipple-areolar complex resection for the treatment of central breast cancers] *Ann Chir Plast Esthet.* 2008 ;53:112-23.

10. Gabka CJ, Bohmert H. Future prospects for reconstructive surgery in breast cancer. *Semin Surg Oncol.* 1996;12:67-75.
11. Rainsbury RM: Breast-sparing reconstruction with latissimus dorsi miniflaps. *Eur J Surg Oncol.* 2002 ;28:891-5.
12. Gendy RK, Able JA, Rainsbury RM. Impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction and breast-sparing reconstruction with miniflaps on the outcomes of oncoplastic breast surgery. *Br J Surg.* 2003 ;90:433-9
13. Schoeller T, Huemer GM.: Immediate reconstruction of the nipple/areola complex in oncoplastic surgery after central quadrantectomy. *Ann Plast Surg.* 2006;57:611-5.
14. Vallejo da Silva A, Destro C, Torres W.: Oncoplastic surgery of the breast: rationale and experience of 30 cases. *Breast.* 2007;16:411-9.
15. Franceschini G, Terribile D, Magno S et al: Conservative treatment of the central breast cancer with nipple-areolar resection: an alternative oncoplastic technique. *G Chir.* 2008;29:23-7.
16. Galimberti V, Zurrida S Zanini V et al.: Central small size breast cancer: How to overcome the problem of nipple and areola involvement. *Eur J. cancer* 1993; 29A:1093-96.
17. Azuar P: Oncoplastic surgery in breast cancer: indications and results] *Presse Med.*2007;36:341-56
18. Interface Group in Breast Surgery, Baidam A, Bishop H, Boland G et al: Oncoplastic breast surgery--a guide to good practice. Association of Breast Surgery at BASO; Association of Breast Surgery at BAPRAS; Training, *Eur J Surg Oncol.* 2007;33 Suppl 1:S1-23.
19. Christiansen P, Kroman N, Elberg JJ, [Surgical treatment of breast cancer]. *Ugeskr Laeger.* 2007 3;169:2988-9
20. Malycha PL, Gough IR, Margaritoni M et al: Oncoplastic breast surgery: a global perspective on practice, availability, and training. *World J Surg.* 2008;32:2570-7

13 Rekommandationer vedr. brystrekonstruktion

13.1 Brystrekonstruktion

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

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

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

13.1.1 DBCG's anbefalinger vedr. brystrekonstruktion

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

13.2 Mål

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

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

13.3 Indikationer

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

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

13.4 Primær brystrekonstruktion

I relation til brystkræft kan indikationen for primær brystrekonstruktion være:

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

13.4.1 Neoplasi

Invasiv cancer

Ved invasiv cancer kendes sygdomsstadiet sjældent præcist præoperativt.

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

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

DCIS

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

13.4.2 Profylakse

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

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

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

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

13.4.2.1 Profylaktisk kirurgi

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

Målgruppen er:

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

13.5 Sekundær brystrekonstruktion

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

13.5.1 Postmastektomirekonstruktion

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

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

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

13.5.2 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 der asymmetri af lettere grad, og patienten kan, hvis behovet er tilstede, behandles vha. en kontralateral mammaplastik.

13.6 Kontraindikationer

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

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

Herudover afhænger rekonstruktions-metoden bl.a. af:

- patientens kropsbygning og bryststørrelse,
- kvaliteten af arret efter en evt. brystkræftoperation,
- om der tidligere er givet strålebehandling,
- om der planlægges strålebehandling,
- om der er egnet hudoverskud i brystregionen,

- om der er egnet hudoverskud på donorstederne for de almindeligt anvendte lapper til rekonstruktionen,
- cicatricer efter evt. tidligere operationer, med begrænsning af donorsteds muligheder,
- komplicerende sygdomme f.eks. diabetes mellitus, cardio-pulmonale lidelser, vasculær insufficiens, reumatiske/autoimmune lidelser,
- tobaksforbrug (23, 124),
- adipositas med BMI 25 - 30 (66).

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

13.7 Metoder

Brystrekonstruktion er en stadielopdelt proces og omfatter flere operationer:

3. Rekonstruktion af brystfylde:

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

4. Rekonstruktion af areola-papil kompleks.

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

*) De mest anvendte lapper i Danmark er:

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

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

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

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

13.7.1 Bivirkninger og komplikationer.

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

De hyppigste komplikationer er:

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

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

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

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

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

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

13.8 Organisation

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

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

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

visitation kan iflg. gældende lov ske indenfor kautionsystemet (landsdelsniveau for primær brystrekonstruktion og for sekundær brystrekonstruktion med autologt væv; basisniveau for sekundær brystrekonstruktion med protese/ekspansionsprotese).

13.8.1 Samarbejdet mellem plastikkirurgiske og brystkirurgiske afdelinger.

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

13.8.2 DBCG's anbefalinger vedr. organisation

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

13.8.3 Rekonstruktionsbehov

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

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

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

Behovet for brystrekonstruktion relateret til behandling for invasiv brystkræft er, som det fremgår, vanskeligt at vurdere præcist, men vil utvivlsomt være stigende i de nærmeste år, også selvom mammografiscreening skulle blive indført i flere regioner.

Hertil kommer et behov relateret til behandlingen af DCIS og relativt sjældne tilfælde af profylaktisk kirurgi.

13.8.4 Patientinformation

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

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

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

Referencer

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

15. Brandberg Y, Malm M, Rutqvist LF, Jonsson E, Blomqvist L. A prospective randomised study (named SVEA) of three methods of delayed breast reconstruction. Study design, patients' preoperative problems and expectations. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1999; 33: 209-16.
16. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
17. Burkhardt BR, Demas CP. The effect of Siltex texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 123-8.
18. Caffee HH. Discussion of "The effect of Siltex texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants". *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 129-30.
19. Cancer guidance sub-group of the clinical outcomes group (NHS). Improving outcomes in breast cancer. The manual. Leeds: NHS Executive, 1996. Cat 96 CCOO21.
20. Castelló JR, Garro L, Nájera A, Mirelis E, Sánchez-Olaso A. Immediate breast reconstruction in two stages using anatomical tissue expansion. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 2000; 34: 167-71.
21. Cederna PS, Yates WR, Chang P, Cram AE, Ricciardelli EJ. Postmastectomy reconstructions: comparative analysis of the psychosocial, functional and cosmetic effects of transverse rectus abdominis musculocutaneous flap versus breast implant reconstruction. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 458-68.
22. Chang DW, Wang B-G, Robb GL, Reece GP, Miller MJ, Evans GRD, Langstein HN, Kroll SS. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 103: 1640-8.
23. Chang DW, Reece GP, Wang B, Robb GL, Miller MJ, Evans GRD, Langstein HN, Kroll SS. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2374-80.
24. Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *New Eng J Med* 2000; 343: 191-8.
25. Clugston PA, Gingrass MK, Azurin D, Fisher J, Maxwell GP. Ipsilateral pedicled TRAM flaps: The safer alternative? *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 77-82.
26. Collis N, Coleman D, Foo ITH, Sharpe DT. Ten-year review of a prospective randomized controlled trial of textured versus smooth subglandular silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 786-91.
27. Collis N, Sharpe DT. Breast reconstruction by tissue expansion. A retrospective technical review of 197 two-stage delayed reconstructions following mastectomy for malignant breast disease in 189 patients. *Br J Plast Surg* 2000; 53: 37-41.
28. Collis N, Sharpe DT. Recurrence of subglandular breast implant capsular contracture: Anterior versus total capsulectomy. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 792-7.
29. Contant CM, van Wersch AM, Wiggers T, Wai RT, van Geel AN. Motivations, satisfaction and information of immediate breast reconstructions following mastectomy. *Patient Educ Couns* 2000; 40: 201-8.
30. Cronin TD, Gerow F. Augmentation mammoplasty: a new "natural feel" prosthesis. In: Transactions 3. International Congress Plastic Surgery. Excerpta Medica. Amsterdam, 1964, 41-9.
31. Croyle RT, Lerman C. Risk communication in genetic testing for cancer susceptibility. *J Natl Cancer Inst* 1999; 25: 59-66.
32. DBCG's genetiske udvalg. Program for klinisk og genetisk rådgivning ved familær forekomst af cancer mammae, november 2002.
33. Dean C, Chetty U. Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy. *Lancet* 1983; 459-62.
34. Delay E, Jorquera F, Lucas R, Lopez R. Sensitivity of breasts reconstructed with the autologous latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 302-9.
35. Dellon AL. Discussion of "Sensitivity of breasts reconstructed with the autologous latissimus dorsi flap". *Plast Reconstr Surg* 2000, 106: 310-2.
36. Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy –the price of fear. *New Eng J Med* 1999; 340: 128-37.
37. Elberg JJ, Blichert-Toft M, Drzewiecki KT. Primær brystrekonstruktion efter mastektomi for cancer mammae. *Ugeskr Læg* 1995; 157: 1013-6.
38. Elberg JJ, Mollerup CL, Dahlstrom KK, Ravnsbaek JD, Drzewiecki KT, Rank FE, Blichert-Toft M. Primary breast reconstruction in connection with mastectomy for breast cancer. Indication, procedure and immediate surgical results. *Ugeskr Læg* 2000; 162: 2550-3.
39. Elkowitz A, Colen S, Slavin S, Seibert J, Weinstein M, Shaw W. Various methods of breast reconstruction after mastectomy: An economic comparison. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 77-83.
40. Elliot LF, Hartrampf CR. Breast reconstruction: Progress in the past decade. *World J Surg* 1990; 14: 763-75.

41. Elliott LF, Eskenazi L, Beegle PH, Podres PE, Drazan L. Immediate TRAM flap breast reconstruction: 128 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 217-27.
42. Evans GRD, Kroll SS. Choice of technique for reconstruction. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 311-6.
43. Evans GRD, Shusterman MA, Kroll SS et al. Reconstruction and the radiated breast: Is there a role for implants? Discussion: Spear SL, Maxwell GP. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1111-8.
44. Francelli S, Leone MS, Berrino P, Passarelli B, Capelli M, Baracco A, Morasso G, Santi PL. Psychological evaluation of patients undergoing breast reconstruction using two different methods: autologous tissue versus prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1213-8.
45. Frost MH, Shaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284: 319-24.
46. Jørgensen S. Primær brystrekonstruktion. Psykologiske forhold. Ph.D.-afhandling, 2001, Københavns Universitet.
47. Futter CM, Webster MH, Hagen S, Mitchell SL. A retrospective comparison of abdominal muscle strength following breast reconstruction with a free TRAM or DIEP flap. *Br J Plast Surg* 2000; 53: 578-83.
48. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
49. Georgiade GS, Riefkohl R, Cox E et al. Long-term clinical outcome of immediate reconstruction after mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 415-22.
50. Gerdes A-MA, Rasmussen K, Graversen HP, Kronborg O, Qvist N, Holm NV, Axelsson CK, Rose C, Ahrons S, Dyreborg U, Hørder M. Cancergenetisk rådgivningsklinik. *Ugeskr Læg* 1998; 160: 1145-50.
51. Godfrey PM, Godfrey NV, Romita MC. Immediate autogenous breast reconstruction in clinically advanced disease. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1039-44.
52. Gronau KA, Semple JL. A guide to establishing the risk for breast cancer in the plastic surgery patient. *Ann Plast Surg* 2000; 45: 554-9.
53. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *Br Med J* 2001, 322: 1-6.
54. Hartmann LC, Shaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New Eng J Med* 1999; 340: 77-84.
55. Hartrampf CR, Bennet GK. Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient: A critical review of 300 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 508-15.
56. Hartrampf CR. Breast reconstruction with living tissue. Raven Press, New York 1991.
57. Holmstrom H, Lossing C. The kateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 933-43.
58. Kjølner KH, Krag C, Friis S. Silikone brystimplantater og brystkancer. *Ugeskr Læg* 1997; 159:1744-8.
59. Koshima I, Inagawa K, Yamamoto M, Moriguchi T. New microsurgical breast reconstruction using free paraumbilical perforator adiposal flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 61-5.
60. Kraemer O, Andersen M, Siim E. Breast reconstruction and tissue expansion in irradiated versus not irradiated women after mastectomy. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1996; 30: 201-6.
61. Krag C. Breast reconstruction after mastectomy. *Acta Oncologica* 1988; 27: 687-90.
62. Kramhøft M, Andersen M, Krag C. Brystrekonstruktion efter mastektomi. I. Proteseimplantation forudgået af vævsekspansion. *Ugeskr Læg* 1988; 150: 2568-71.
63. Kroll SS, Evans GRD, Reece GP et al. Comparison of resource costs between implant – based and TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 364-72.
64. Kroll SS, Evans GRD, Reece GP et al. Comparison of resource costs of free and conventional TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 74-7.
65. Kroll SS, Ames F, Singletary SE et al. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 17-24.
66. Kroll SS, Netscher DT. Complications of TRAM flap breast reconstruction in obese patients. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 886-92.
67. Kroll SS. Immediate breast reconstruction reduces the trauma of mastectomy. *Oncology* 1991; 36: 6-8.
68. Kroll SS. Discussion of "Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps: A prospective multicentric study". *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1205-6.
69. Kroll SS. Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 576-83.

70. Lejour M, Dome M. Abdominal wall function after rectus abdominis transfer. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 1054-61.
71. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996; 275: 1885-92.
72. Little JW, Golembe EV, Fisher JB. The "living bra" in immediate and delayed reconstruction of the breast following mastectomy for malignant and nonmalignant disease. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68: 392-403.
73. Lossing C, Elander A, Holmstrom H. Capsular contracture after breast reconstruction with the lateral thoracodorsal flap. *Aesthetic Plast Surg* 1989; 13: 81-4.
74. Lov om patienters retsstilling, Lov nr. 482 af 1.juli 1998.
75. Malata CM, McIntosh SA, Purushotham AD. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Br J Surg* 2000; 87:1455-72.
76. McCraw JB, Horton CE, Grossman JAI, Kaplan I, McMellin A. An early appraisal of the methods of tissue expansion and the transverse rectus abdominis musculocutaneous flap in reconstruction of the breast following mastectomy. *Ann Plast Surg* 1987; 18: 93-102.
77. McGrath MH, Stevens L. Discussion of "A prospective and randomised study "SVEA", comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life, patient-defined problem areas of life and cosmetic result". *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 75-6.
78. Mellemkjær L, Kjøller K, Friis S, McLaughlin JK, Høgsted C, Winther JF, Breiting V, Krag C, Kjær SK, Blot WJ, Olsen JH. Cancer occurrence after cosmetic breast implantation in Denmark. *Int J Cancer* 2000; 88: 301-6.
79. Morrow M. Discussion of "Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: A 13-year review". *Plast Reconstr Surg* 1994; 93 107-8.
80. Møller P, Evans G, Haites N et al. Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: Consensus statement from the Biomed 2 Demonstration Programme on inherited breast cancer. *Disease Markers* 1999; 15: 207-11.
81. National Kræftplan: Status og forslag til initiativer i relation til kræftbehandlingen. Sundhedsstyrelsen, februar 2000.
82. Nieminen T, Asko-Seljavaara S, Suominen E, Kuokkanen H, von Smitten K. Free microvascular TRAM flaps: Report of 185 breast reconstructions. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1999; 33: 295-300.
83. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM. Quality of life after breast carcinoma surgery. A comparison of three surgical procedures. *Cancer* 201; 91: 1238-46.
84. Noguchi M, Fukushima W, Ohta N, Koyaaski N, Thomas M, Miyazaki I, Yamada T, Nakagawa M. Oncological aspects of immediate breast reconstruction in mastectomy patients. *J Surg Oncol* 1992; 50: 241-6.
85. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rose D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstructions. A 13-year review. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 96-106.
86. Olsen JH, Seersholm N, Boice JD, Kjær SK, Fraumani JF. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer – a population-based incidence study. *Br J Cancer* 1999; 79: 673-9.
87. Paletta CE, Bostwick J, Nahai F. The inferior gluteal free flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 875-85.
88. Petit JY, Barreau-Pouhaer L, Lê MG, Lehman A, Rietjens M. Reconstruction mammaire immediate. *Ann Chir* 1989; 45: 383-8.
89. Petit JY, Lê MG, Rietjens M, Contesso G, Lehman A, Mouriessse H. Does long-term exposure to gel-filled silicone implants increase risk of relapse after breast cancer. *Tumori* 1998; 84: 525-8.
90. Petit JY, Rietjens M, Garusi C, Greuze M, Perry C. Integration of plastic surgery in the course of breast conserving surgery for cancer to improve cosmetic results and radicality in tumor excision. *Rec Result Cancer Res* 1998; 152: 202-11.
91. Pouhaer LB, Sarfati I, Missana MC, Petit JY, Lê MG. Cosmetic result and complications in breast cancer patients after total mastectomy with circular incision and immediate reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1324-7.
92. Poulsen B, Gravarsen HP, Beckman J, Blichert-Toft M. A comparative study of post-operative psychosocial function in women with primary operable breast cancer randomized to breast conservation therapy or mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 327-34.
93. Rheingold LM, Yoo RP, Courtiss EH. Experience with 326 inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 118-22.
94. Ross AC, Rusnak CH, Hill MK, Naysmith JD, Taylor SL, Dunlop V, Hayashi AH. An analysis of breast cancer surgery after free transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap reconstruction. *Am J Surg* 2000; 179: 412-6.

95. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer* 1968; 22: 767-72.
96. Sandelin K, Billgren AM, Wickman M. Management, morbidity and oncologic aspects in 100 consecutive patients with immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 159-65.
97. Schover LR, Yetman RJ, Tuason LJ, Meisler E, Esselstyn CB, Grundfest-Broniattowski S, Dowden RV. Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image and sexual function. *Cancer* 1995; 75: 54-64.
98. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman P and the Consensus Conference Committee. The consensus conference on the treatment of In situ ductal carcinoma of the breast, 22-25 april 1999. *The Breast* 2000; 9: 177-86.
99. Shain WS, Wellish DK, Pasnau RO, Landsverk J. The sooner the better: a study of psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. *Am J Psych* 1985; 142: 40-6.
100. Shrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283: 617-24.
101. Shusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: Why the free TRAM over the conventional TRAM flap? *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 255-60.
102. Siim E, Krag C. Brystrekonstruktion efter mastektomi. *Ugeskr Læg* 1988; 150: 714-7.
103. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Mor P, Troyan SL, Goldwyn RH. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: on risks and aesthetic results in patients with early stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 49-62.
104. Solomon JS, Brunnicardi CF, Friedman JD. Evaluation and treatment of BRCA-positive patients. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 714-9.
105. Stevens LA, McGrath MH, Druss RG et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 619-24.
106. Stranz G, Petri E, Hergert M. Breast-saving therapy and primary reconstruction with latissimus dorsi flap combined with radiotherapy. *Zentralbl Gynaekol* 1999; 121: 479-83.
107. Styblo TM, Lewis MM, Carlson GW, Murray DR, Wood WC, Landry JL, Hughes L, Nahai F, Bostwick J. Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer with transverses rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flaps. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 375-80.
108. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987; 40: 113-24.
109. The BASO Breast Specialty Group. The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 464-76.
110. The Breast Surgeons Group of the British Association of Surgical Oncology (BASO). Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(suppl. A): 1-13.
111. Tran NV, Evans GRD, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, Robb GL. Postoperative adjuvant irradiation: Effects on transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 313-7.
112. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after Immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 56-8.
113. Vejledning om diagnostisk udredning af patienter med symptomer på eller hvor der er rejst mistanke om brystkræft, 2.reviderede udgave oktober 1999, Sundhedsstyrelsen.
114. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, Meijlers-Heijlboer EJ, Klijn JGM. Contralateral breastcancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 384-6.
115. von Smitten K, Sundell B. The impact of adjuvant radiotherapy and cytotoxic chemotherapy on the outcome of immediate breast reconstruction by tissue expansion after mastectomy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 119-23.
116. Watterson PA, Bostwick J, Hester R, Bried JT, Taylor GI. TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:1185-94.
117. Wey PD, Highstein JB, Borah GL. Immediate breast reconstruction in the high-risk adjuvant's? *Ann Plast Surg* 1997; 38: 342-4.
118. Wickman M, Jurell G, Sandelin K. Technical aspects of immediate breast reconstruction – two year follow-up of 100 patients treated consecutively. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1998; 32: 265-73.
119. Wickman M. Breast reconstruction, past achievements, current status and future goals. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995; 29: 81-100.
120. Wilkins EG, Cederna PS, Lowery JC, Davis JA, Kim HM, Roth RS, Goldfarb S, Izenberg PH, Houin HP, Shaheen KW. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction:

- one-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1014-25.
121. Young VL. Discussion of "Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 59-60.
 122. Zienovicz RJ, May JW. Hernia prevention and aesthetic contouring of the abdomen following TRAM flap breast reconstruction by the use of polypropylene mesh. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1346-50.
 123. Zimmerman RP, Mark RJ, Kim AI, Walton T, Sayah D, Juillard G, Nguyen M. Radiation tolerance of transverse rectus abdominis myocutaneous free flaps used in immediate breast reconstruction. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 381-5.
 124. Zimmermann-Nielsen E, Dahl M-B, Graversen HP. Konsekvens af tobaksrygning på incidens af randnekrose efter mastektomi. *Ugeskr Læg* 1997; 159: 4974-6.

14 Behandling af primær inoperabel / lokoregional fremskreden cancer mammae.

14.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre patienter med inoperabel brystkræft tilbud om en optimal behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen herunder abstracts fra de største internationale kongresser. Internationale konsensus dokumenter og udenlandske retningslinier har været vejledende.

Rekommandationer

- Behandling af lokal og regional fremskreden brystkræft er en multidisciplinær opgave omfattende medicinsk behandling, kirurgi og radioterapi.
- Formålet med medicinsk behandling er at gøre patienten operabel (down staging).
- Den maligne diagnose bør verificeres histologisk, og ER, PgR og HER-2 bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer. Fjernmetastaser bør udelukkes via klinisk undersøgelse, klinisk biokemi og billeddiagnostiske undersøgelser af lunger, lever og knogler.
- Den medicinske behandling tilrettelægges på baggrund af almentilstand, alder, hormonreceptor status, HER-2 status og respons vurderet mindst ved hver anden serie.
- Kemoterapi anbefales til patienter, der er 60 år eller yngre, og til patienter med hormonreceptor negative tumorer.
- En kombination af anthracyclin og taxan, f.eks. sekventiel epirubicin og cyklofosfamid (EC) efterfulgt af docetaxel, anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret.
- Behandling med en aromatasehæmmer anbefales til patienter, der er ældre end 60 år, og har hormonreceptor positive tumorer.
- Patienterne bør vurderes klinisk med 6 ugers intervaller, specielt mhp. operabilitet og progression. Efter 12 uger (4 serier for patienter i kemoterapi) vurderes behandlingseffekten ved klinisk mammografi.
- Efter afsluttet primær behandling, bør patienterne tilbydes endokrin terapi, trastuzumab og strålebehandling jævnfør anbefalingerne til patienter med operabel brystkræft.
- Patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft bør tilbydes samme opfølgning som patienter med operabel sygdom, og bør omfattes af samme registrering og kvalitetskontrol.

14.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af DBCG's medicinske og kirurgiske udvalg.

14.3 Baggrund for anbefalingerne

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder. I Danmark diagnosticeres knap 4.000 nye tilfælde om året. Mere end 85% af patienterne er operable på diagnosetidspunktet, ca. 10% har inoperabel lokoregional fremskreden sygdom (1), medens ca. 5% har fjernmetastaser på tidspunktet for primær diagnose.

Patienter med primær inoperabel lokoregional fremskreden sygdom (stadium III, T₃₋₄ og/eller N₂) har en relativt dårlig prognose. Femårs overlevelsen varierer således mellem 30 og 70%, afhængig af tumorstørrelse, graden af lymfeknudemetastasing, tilstedeværelsen af inflammatorisk tumorkomponent og opnåelse af patologisk komplet remission (pCR) efter præoperativ kemoterapi (1 - 9).

Sygdomsgruppen omfatter patienter med ulcererende og fikseret primær cancer mammae (primær lokoregional fremskreden cancer mammae – locally advanced breast cancer, LABC), mastitis carcinomatosa / inflammatorisk cancer mammae og/eller ikke-operable (fikserede) lymfeknuder i samsidige aksil og/eller samsidig infraclavikulære region, dvs. patienter med inoperabel stadium III sygdom. Patienter med (operabel) primær tumor > 5cm behandles mange steder på samme måde som patienter med inoperabel brystkræft og kan henregnes til denne gruppe. Patienter med spredning til samsidige supraclavikulære lymfeknuder på tidspunktet for primær diagnose inkluderes også, da disse patienter kan behandles med kurativ intention og prognostisk er sammenlignelige med patienter med LABC (1 - 9). Sygdomsstadierne bliver herefter T₃₋₄, N_x, M₀, T_x, N₂₋₃, M₀.

- **Behandling af lokal og regional fremskreden brystkræft er en multidisciplinær opgave omfattende systemisk behandling, kirurgi og radioterapi.**

Patienter med lokoregional fremskreden cancer mammae behandles almindeligvis primært medicinsk (11 - 13). Den medicinske behandling – der baserer sig på erfaringer fra kliniske forsøg på både patienter med metastaserende sygdom og på patienter med operabel brystkræft - har i mange år været 3 - 4 serier (sædvanligvis anthracyclinbaseret) kombinationsbehandling med cyclofosamid, methotrexat eller epirubicin/adriamycin og 5-fluorouracil (AC/EC, CAF/CEF eller CMF) (14, 15). Ved behandling udenfor kliniske forsøg har disse regimer hidtil været anset for at være standardbehandlingen (1). Hos ældre patienter med hormonreceptor positive tumorer har tamoxifen tidligere været førstevalg, men er nu erstattet af aromatasehæmmere (16).

- **Formålet med medicinsk behandling er at gøre patienten operabel (down staging).**

Behandlingseffekten kan vurderes klinisk og kan derfor justeres i tilfælde af utilfredsstillende effekt (1, 17, 18). I tvivlstilfælde anvendes ultralydsskanning til at vurdere tumorstørrelse og behandlingseffekt. Formålet med medicinsk behandling ved inoperabel fremskreden sygdom er primært at gøre patienten operabel (down-staging) (19), og sekundært at udrydde subkliniske fjernmetastaser (mikrometastaser). Det er derfor væsentligt at opnå et så stort respons så hurtigt som muligt. Dette får betydning for valg af modalitet og behandlingsregime. Eftersom behandlingen må individualiseres afhængig af respons indledes med stoffer, der vides at have høj aktivitet ved metastaserende brystkræft.

- **Den maligne diagnose bør verificeres histologisk, og ER, PgR og HER-2 bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer. Fjernrecidiv bør udelukkes via klinisk undersøgelse, klinisk biokemi og billeddiagnostiske undersøgelser af lunger, lever og knogler.**

Af hensyn til planlægning af behandlingen bør der hos patienter med inoperabel brystkræft foretages biopsi med henblik på histologi, malignitetsgrad, ER, PgR og HER-2.

Påvisning af fjernmetastaser vil få afgørende betydning for behandlingsstrategien og bør derfor udelukkes via:

1. Anamnese.
2. Klinisk undersøgelse suppleret med klinisk foto, når der er en synlig tumor.
3. Blodprøvestatus (hæmatologi inkl. diff. tælling, ASAT/ALAT, LDH, bilirubin, basisk fosfatase, kreatinin, elektrolytter og ioniseret calcium).
4. CT-skanning af thorax og abdomen, der dog kan erstattes af røntgen af thorax plus ultralydsskanning af lever.
5. Knogleskintigrafi (evt. konventionel røntgen af det aksiale skelet). Abnorme foci ved knogleskintigrafi røntgenfotoграфeres (evt. MR-skanning).
6. Klinisk mammografi (evt. MR-skanning af mammae).

Øvrige undersøgelser udføres kun ved klinisk indikation.

Efter 12 uger og før definitiv kirurgi foretages fornyet:

1. Klinisk undersøgelse.
2. Blodprøvestatus (hæmatologi inkl. diff. tælling, ASAT/ALAT, LDH, bilirubin, basisk fosfatase, kreatinin, elektrolytter og ioniseret calcium).
3. Klinisk mammografi.

Suppleret med relevante undersøgelser afhængig af symptomer og kliniske fund.

Ved utilfredsstillende behandlingsrespons (NC eller PD) suppleres med:

1. CT-skanning af thorax og abdomen, der dog kan erstattes af røntgen af thorax plus ultralydsskanning af lever.
2. Knogleskintigrafi (evt. konventionel røntgen af det aksiale skelet). Abnorme foci ved knogleskintigrafi røntgenfotoграфeres (evt. MR – skanning).
3. Evt. MR-skanning af mammae.

- **Den medicinske behandling tilrettelægges på baggrund af almentilstand, alder, hormonreceptor status, HER-2 status og respons vurderet mindst ved hver anden serie.**

Der er ikke gennemført store randomiserede fase III forsøg, som sammenligner primær kemoterapi med primær endokrin terapi hos patienter med hormonreceptor positiv og lokoregionalt fremskreden brystkræft. I et fase II forsøg randomiserede Semiglazov et al. 239 postmenopausale kvinder med T2N1-2, T3N0-1 eller T4N0M0 og hormonreceptor positiv brystkræft til 4 serier af CT (doxorubicin 60 mg/m² + paclitaxel 200 mg/m²) givet med 3 ugers intervaller eller anastrozol 1 mg (A) dagligt i 3 måneder. Der var igen forskel i responsrate bestemt klinisk (CT = 64% og A = 62%, p > 0,5), eller i andelen, der kunne tilbydes en brystbevarende operation (20). Resultaterne stemmer således overens med behandlingspraksis i Danmark, hvor kemoterapi især anvendes hos yngre patienter og patienter med hormonreceptor negative tumorer, medens endokrin terapi overvejende anvendes hos noget ældre patienter med hormonreceptor positive tumorer.

Den optimale varighed af præoperativ medicinsk behandling er ikke fastlagt. Patienterne bør vurderes klinisk med 6 ugers intervaller, specielt mhp. operabilitet og progression. Efter 12 uger (4 serier for patienter i kemoterapi) vurderes behandlingseffekten ved klinisk mammografi. Skift til kemoterapi anbefales patienter, der ikke er blevet operable efter 12 ugers behandling med aromatasehæmmer, og patienter i kemoterapi anbefales skift til et ikke krydsresistent kemoterapiregime.

Patienter, der fortsat ikke er operable efter 12 ugers 2. linie behandling, anbefales intenderet kurativ strålebehandling i henhold til DBCG type D eller tilsvarende, idet makroskopisk tumorvæv, vurderet klinisk og ved ultralyd, tillige gives boost med 2 Gy x 11 (5 F/w) mod thoraxvæg/residualt bryst og/eller 2 Gy x 6 (5 F/w) mod de regionale glandler (jfr. Kap 5).

- **Kemoterapi anbefales til patienter, der er 60 år eller yngre, og til patienter med hormonreceptor negative tumorer.**
- **En kombination af anthracyclin og taxan, f.eks. sekventiel epirubicin og cyklofosamid (EC) efterfulgt af docetaxel, anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret.**

EBCTCG meta-analyserne viser hos patienter med operabel brystkræft en signifikant effekt af adjuverende polykemoterapi på både recidivfri og total overlevelse i alle aldersgrupper op til 70 år. Den absolutte effekt er imidlertid relativt beskeden hos patienter 60 - 69 år (EBCTCG 2005). EBCTCG analysen viser også en højsignifikant effekt af tamoxifen i 5 år på både recidivfri og total overlevelse, og for tamoxifen er effekten uafhængig af alder. Kapitel 6 indeholder en detaljeret gennemgang, ligesom kapitel 6 også indeholder en gennemgang af seks forsøg der samstemmende viser at aromatasehæmmere med hensyn til sygdomsfri overlevelse er mere effektive end tamoxifen. Hos patienter med operabel brystkræft er der på baggrund af ovenstående opnået konsensus i Danmark om alene at anbefale endokrin terapi til patienter med hormonreceptor positive tumorer, som er ældre end 60 år og har en øget risiko for recidiv. Det er dog usikkert om resultaterne fra forsøg hos patienter med operabel brystkræft kan generaliseres til patienter med lokoregionalt fremskreden sygdom.

De sidste 10 års fremkomst af nye effektive cytostatica til behandling af patienter med cancer mammae (taxaner, vinorelbine, gemcitabine m.fl.) (22) har styrket muligheden for at udvikle nye induktionsregimer med henblik på at øge chancen for et radikalt kirurgisk indgreb (herunder at sikre en høj patologisk komplet remissionsrate) (23 - 25). Samtidig har udviklingen af forbedrede metoder til understøttende behandling igangsat mange studier vedrørende effekten af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HD-AKMT). Mange af disse induktionsregimer til HD-AKMT er sammensat dels af stoffer, der har en velbeskrevet høj effektivitet ved metastaserende cancer mammae, dels af nyere stoffer (f.eks. taxaner og gemcitabine) og dels af stoffer, der som monoterapi har en relativ lav antitumor effekt ved cancer mammae, men som i kombinationsbehandling har vist additiv effekt. Samtidig har disse stoffer en bivirkningsprofil, der tillader kombination med andre cytostatika (f. eks. cisplatin og carboplatin) (26).

Parallelt med udviklingen i nye behandlinger har den tumorbiologiske forskning – herunder udforskningen af kemoresistens - stimuleret interessen for at vurdere tumorrespons under præoperativ / neoadjuverende kemoterapi i relation til basalbiologiske karakteristika, der kan være prædiktive for effekt af/respons på antineoplastisk behandling (18, 27). Behandling af patienter med LABC med præoperativ kemoterapi og analyse af serielle blod- og vævsprøver i behandlingsforløbet udgør således et vigtigt grundlag for den fortsatte udforskning af prædiktive og prognostiske faktorer (28). Således har tumors TOP2A status vist sig at være af betydning for effekten af anthracyclinbaseret kemoterapi (29).

Erfaring med præoperativ kemoterapi stammer fra behandling af patienter med operabel brystkræft (neoadjuverende kemoterapi) og fra patienter med lokoregional frem-

skreden sygdom (stadium III). Mange kliniske forsøg inkluderer således begge patientgrupper, og der er sjældent mulighed for at udskille behandlingseffekten for patienter med stadium III sygdom alene. Abstracts fra de største cancerkongresser (ASCO, SABCS og EBCC) fra de seneste fem år viser, at de fleste studier omhandler regimer med taxaner i kombination med cyclofosfamid / ifosfamid og/eller adriamycin eller epirubicin. Variationen mellem de forskellige studier går på ændringer i dosis, dosisintensitet og om, hvorvidt stofferne gives alternerende eller sekventielt. Et væsentligt mål for behandlingens effektivitet er opnåelse af patologisk komplet remission (pCR) (30, 23). De højeste pCR-rater (21 - 50%) er opnået i regimer, der inkluderer både taxaner og anthracykliner (tabel 1) samt carboplatin og cisplatin i kombination med docetaxel giver pCR rater på 20 - 21% (tabel 2).

Tabel 1: Forsøg ved primær inoperabel cancer mammae præsenteret ved 24th Ann. San Antonio Breast Cancer Symposium (Breast Cancer Res and Treat, 69 (3), 2001)¹, 3rd EBCC, Barcelona 2002, Eur J Cancer 2002, 38 (suppl 3)², 25th Ann. San Antonio Breast Cancer Symposium (Breast Cancer Res and Treat, 76 (suppl 1), 2002)³, ASCO, 29th Ann. Meeting 2003 (Proc ASCO, 22, 2003)⁴.

Forff. (# no.)	Antal eval. ptt.	Regime (mg/m ²)	PR+CR %	CR %	PCR %
Milla et al. (359) ¹	29	EPI 120 + DOC 100 d1 q3w x4	93	38	28
Minton et al. (514) ¹	34	DOX 80 + DOC 100 d1 q3w x3	100	100	27
Wachters et al. (519) ¹	15	EPI 75 + DOC 75 d1 q3w x6	93	60	33
Nagadowska et al. (127) ²	21	AT → CMFVP	90	38	38
Semiglazov et al. (159) ³	103	PAC+DOX (200/60) vs FAC (600/60/600) d1 q3w x4	84/73%	33/12%	25/10%
Davidson et al. (353) ⁴	133	AC x 6 vs	47	32	16
	44	AC x 6 + PAC x 6	76	62	29
Ezzat et al. (202) ⁴	22	DOX→PAC→CTX (90/250/3000) q2w x3	100	73	50
Vandebroek et al. (210) ⁴	19	GET (800/75/30) d1+8 x4	100	-	21
Kallab et al. (226) ⁴	26	DOC+DOX (75/60) q3w x4	78	39	25

EPI/E, Epirubicin; CTX/C, cyclofosfamid; DOC, Docetaxel; PAC, paclitaxel; V, vincristin; VIN, Vinorelbine; G, gemcitabin; DOX/A, Doxorubicin/adriamycin; CIS, Cisplatin.

Tabel 2: Neoadjuverende studier ved primær inoperabel cancer mammae præsenteret ved ASCO, 28th Ann. Meeting (Proc.ASCO, 21, 2002)

Forff. (# no.)	Antal eval. ptt.	Regime (mg/m ²)	PR+CR, %	CR, %	pCR, %
Franco et al. (2048)	17	DOC 36/w + CARBO AUC2 d1 q3w x 4	90	20	20
Hurley et al. (196)	34	HER 4mg/kg-2mg/kg/w x 11 + DOC+CIS (70/70) d1 q3w x 4	?	?	21%

DOC, Docetaxel; CARBO, Carboplatin; CIS, Cisplatin; HER, Herceptin; ?, uoplyst.

De fleste af de refererede studier omfatter som anført både operable patienter og patienter med primær inoperabel sygdom (almindeligvis stadium II - III). Der findes ingen standardbehandling til patienter med inoperabel brystkræft, og der er kun meget lidt evidens for specifikke behandlings-rekommandationer fra randomiserede studier. Der foreligger dog konsensus om, at den mest optimale behandling omfatter en kombination af flere behandlings-modaliteter. Behandlingen, der meget ofte må individualiseres, består således sædvanligvis af primær kemoterapi, efterfulgt af kirurgi og/eller strålebehandling og herefter adjuverende systemisk behandling. Dosisintensiv behandling forekommer ikke mere effektiv end behandling hver 3. uge (31). Der anbefales således 3 - 6 serier neoadjuverende kombinationskemoterapi (sædvanligvis antracyclin-holdig), hvorefter patienten revurderes med henblik på lokalbehandling, oftest mastektomi. Hvis mastektomi ikke er mulig, anbefales yderligere kemoterapi til maksimalt respons, hvorefter patienten på ny revurderes med henblik på mastektomi. Er dette stadig ikke muligt, gives lokoregional strålebehandling med boost mod tumorområdet. Ved denne behandling opnås responsrater på 50 - 90 % med en klinisk komplet remissionsrate på mere end 50% (1) og en patologisk komplet remissionsrate på 10 - 35% (4, 5, 8, 23).

Som det fremgår af tabel 1 og 2 er data på neoadjuverende behandling domineret af uensartede, relativt små og ikke-randomiserede (fase II) studier. Ligesom for adjuverende terapi af patienter med operabel sygdom, er der påvist markant effekt af CEF/CAF, som derfor hidtil anses for standard (31). De nyere kombinationer med taxaner, carboplatin og gemcitabine synes lovende, uden at man dog umiddelbart kan pege på en ny standard. Hovedindtrykket er, at regimer med en kombination af anthracyclin og docetaxel giver den højeste responsrate og den højeste patologiske komplette remissionsrate (24, 25, 30, 33). Patienter med HER-2 positive tumorer bør tilbydes trastuzumab i tillæg til kemoterapi (33), og patienter med receptorpositive tumorer bør tilbydes antiøstrogenbehandling efter sammen anbefalinger som ved operabel brystkræft.

I denne behandlingsforskrift anbefales primær kemoterapi med epirubicin (90 mg/m²) + cyclofosfamid (600 mg/m²) (EC) hver 3. uge i fire serier. Efter den præoperative behandling og kirurgi anbefales adjuverende behandling med docetaxel (100 mg/m²) hver 3. uge i fire serier. Der gives således i alt otte serier. Ved utilfredsstillende respons efter to serier EC skiftes til taxotere (seks serier).

- **Behandling med en aromatase hæmmer anbefales til patienter, der er ældre end 60 år og har hormonreceptor positive tumorer.**

Tamoxifen har igennem 30 år været brugt til patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft, og i de tidlige forsøg var patienterne ikke udvalgt på baggrund af hormon receptor status (34). Af de talrige fase II forsøg, der er gennemført med tamoxifen, er der kun få, der er publiceret i et peer-reviewed tidsskrift (35 - 37). Enkelte forsøg har sammenlignet tamoxifen overfor tamoxifen plus kirurgi. Tid til første lokale eller regionale recidiv var som forventet signifikant længere efter kombinationsbehandlingen (38, 39).

Aromatase hæmmere har også i fase II forsøg vist aktivitet ved lokal og regional fremskreden brystkræft (40 - 42). Der er også rapporteret resultater fra to større randomiserede forsøg. I det ene forsøg blev 337 postmenopausale kvinder med ubehandlet og hormon receptor positiv brystkræft randomiseret til tamoxifen 20 mg dagligt vs. letrozol 2,5 mg dagligt. Efter 4 måneders behandling var responsraten vurderet ved mammografi signifikant højere i letrozol gruppen (34%) end i tamoxifen gruppen (17%). Hyppigheden af brystbevarende kirurgi var også højere i letrozol gruppen (43). I et tilsvarende forsøg blev 410 postmenopausale kvinder med ubehandlet og hormon receptor positiv brystkræft randomiseret til tamoxifen 20 mg dagligt vs. anastrozol 1 mg dagligt. Anastrozol var mindst lige så effektivt som tamoxifen både i den overordnede og alle subgruppe analyser (44). Hos patienter, der ikke samtidigt modtog kemoterapi (N = 314), var der signifikant flere i anastrozol gruppen, der efter 3 måneder var blevet operable (43% vs. 31%).

- **Patienterne bør vurderes klinisk med 6 ugers intervaller, specielt mhp. operabilitet og progression. Efter 12 uger (4 serier for patienter i kemoterapi) vurderes behandlingseffekten ved klinisk mammografi.**
- **Efter afsluttet primær behandling bør patienterne tilbydes endokrin terapi, trastuzumab og strålebehandling jævnfør anbefalingerne til patienter med operabel brystkræft.**

Der er ikke gennemført forsøg, som kan belyse effekten af postoperativ (adjuverende) behandling hos patienter, der primært har modtaget kemoterapi eller endokrin terapi. Derfor bør disse patienter tilbydes en samlet (præ- plus postoperativt) behandling, som svarer til den behandling, der tilbydes patienter med operabel brystkræft.

Strålebehandlingen følger almindeligvis DBCGs retningslinjer (45) for patienter, der er radikalt opereret, idet type A (evt. D) anvendes med følgende modifikationer: Der anvendes ikke afblokning af aksillen, uanset hvor mange lymfeknuder der er fjernet, og de parasternale lymfeknuderegioner i IC I-IV inkluderer i target, uanset lateralitet.

Hvis der er efterladt tumorvæv ved operationen, suppleres de primære strålefelter sædvanligvis med boost. Mikroskopisk efterladt tumorvæv defineres som efterladt tumorvæv ('margen ikke fri'), uden der ikke kan påvises makroskopisk. Mikroskopisk involverede områder kan gives 2 Gy x 10, 5 F/w. Makroskopisk tumorvæv defineres som resttumor, der kan påvises ved klinisk undersøgelse og/eller ved ultralyd / CT-, MR skanning. Makroskopisk efterladt tumorvæv kan gives boost med et fraktioneringsmønster, der individualiseres efter den kliniske situation, idet der f.eks kan gives: a) 2 Gy x 11-12, 5 F/w i regio mamma (thoraxvæg eller residuele mamma), sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralyds-

måling, og b) 2 Gy x 6, 5 F/w i lymfeknuderegionerne (periklavikulært og aksillært), sædvanligvis med fotoner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

- **Patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft bør tilbydes samme opfølgning som patienter med operabel sygdom, og bør omfattes af samme registrering og kvalitetskontrol.**

Alle patienter registreres i DBCG database ved hjælp af mammaskema (udfyldes af kirurg – afkrydses i rubrikken 'andet': stadium III sygdom). Efter kirurgi udfyldes og indberettes på DBCG's patologiskema, og strålebehandling indberettes med strålebehandlingsskemaet.

Efter kemoterapi og strålebehandling foretages regelmæssig opfølgning med klinisk kontrol hvert halve år, i alt 5 år fra diagnostidspunktet, og herefter årligt indtil, i alt 10 år (DBCG opfølgningsskema, 2. - 10. år anvendes).

Der foretages ikke rutinemæssigt parakliniske undersøgelser i opfølgningsperioden, udover mammografi (suppleret med lokoregional ultralydsskanning), der anbefales foretaget mindst hvert andet år. Ved symptomer, der giver mistanke om recidiv, foretages relevante parakliniske undersøgelser.

Referencer

1. Hortobagyi GN, Singletary E., Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the breast. Philadelphia - New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 645-660
2. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:3412-3417
3. Sikov W, Akerley W, Streger R, Cummings RI. Weekly high-dose paclitaxel demonstrates significant activity in advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 17, 432. 1998 (abstr)
4. Frassoldati A, Banzi MC, Romagnoli R, Silingardi V. Primary chemotherapy with adriamycin and paclitaxel in breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 17, 538. 1998 (abstr)
5. Schwartzberg LS, Birch R, Weaver CH, Campos L, Buckner CD. High pathological complete response rate to sequential doxorubicin and paclitaxel primary chemotherapy for locally advanced breast cancer (LABC). Proc Am Soc Clin Oncol 17, 431. 1998 (abstr)
6. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 1990; 15:137-147
7. Skowronek J, Adamska K, Bak G, Nowakowska E, O'Shea A, Kubaszewska M. Total remission after treatment of locally advanced breast cancer as a prognostic factor. Eur J Cancer 2000; 36 (suppl. 5):S78
8. Ahern V, Barraclough B, Bosch C, Langlands A, Boyages A. Locally advanced breast cancer: Defining an optimum treatment regimen. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:867-875
9. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. Semin Oncol 1992; 19:278-285
10. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 2001; 19:628-633
11. Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. Ann Surg Oncol 1998; 5:673-680
12. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. Am J Surg 1998; 176:502-509

13. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22:4691-4699
14. Kaufmann M, von MG, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21:2600-2608.
15. van der Hage JA, van d, V, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-4237
16. Abrial C, Mouret-Reynier MA, Cure H et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Breast* 2006; 15:9-19
17. Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, Loesch DM, Monaco F, Seshadri R et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:3033-3037
18. Jassem J. Management of locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl. 5):S25
19. Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, Hunt KK, Ames FC, Feig BW et al. The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy. *Cancer* 2000; 88:1417-1424
20. Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V, et al. Primary endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal ER-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2006;4 (suppl. 2):117 (abstr)
21. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
22. Hortobagyi GN. Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 2000; 88:3073-3079
23. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:169-185
24. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174
25. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-1466
26. Vogel CL, Nabholz JM. Monotherapy of metastatic breast cancer: a review of newer agents. *Oncologist* 1999; 4:17-33
27. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460-469.
28. Cleator S, Parton M, Dowsett M. The biology of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9:183-195
29. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E et al. retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7483-90.
30. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685
31. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003; 21:843-850.
32. Bria E, Carlilini P, Nistico C, et al. Taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: Pooled analysis of 15000 patients enrolled in 8 randomized trials (abstract 346). *European Journal of Cancer suppl* 3. 2005 (abstr)
33. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676-3685
34. Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:869-70.

35. Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. *Br J Surg* 1991;78:591-94.
36. Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, Blamey RW, Chan SY, Robertson JF. Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer* 2001;37:2331-38.
37. van Dalsen AD, de Vries JE. Treatment of breast cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 1995;60:80-82.
38. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:207-14.
39. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003;14:414-20.
40. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hocht-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000;6:2229-35.
41. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:191-99.
42. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control* 2002;9:9-15.
43. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
44. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative "Arimidex" compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.
45. Radioterapiudvalget, Danish Breast Cancer Cooperative Group, (DBCG). DBCG's vejledende retningslinjer for postoperativ strålebehandling af patienter med primær operabel cancer mammae. 2. udgave. 1-6-2000. Ålborg, Århus, Odense, København, Danish Breast Cancer Cooperative Group. 1-6-2000. Ref Type: Pamphlet
46. Danish Breast Cancer Cooperative Group. <http://www.dbcg.dk> . 2003. Ref Type: Electronic Citation

15 Behandling af brystkræft hos kvinder på 75 år eller ældre og/eller kvinder uanset alder med høj komorbiditet

15.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre, at behandling af brystkræft sker under hensyntagen til patientens komorbiditet og forventede restlevetid. Specielt er der hos patienter, der er 75 år eller ældre, behov for, at disse faktorer inddrages i vurderingen af optimal udredning og behandling.

Metode

Anbefalingerne er udarbejdet på basis af litteraturgennemgang samt DBCG's gældende retningslinjer.

Målgruppe

Kvinder med nydiagnosticeret og operabel brystkræft, som enten er over 75 år eller patienter uanset alder med betydende komorbiditet.

Rekommandationer

- **Billeddiagnostisk udredning udføres i det omfang, udredningen får terapeutisk konsekvens. For kvinder på 75 år eller ældre, uden betydende komorbiditet (Charlsons komorbiditetsscore < 3) vil det ofte være hensigtsmæssigt, at billeddiagnostik udføres efter de samme kriterier, som hos yngre patienter. For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid udføres billeddiagnostik, hvis diagnostisk afklaring ikke kan opnås ved klinisk undersøgelse og biopsi.**
- **For patienter, der er 75 år eller ældre, uden betydende komorbiditet (Charlsons komorbiditetsscore < 3) foretages operation og gives efterbehandling, efter samme retningslinier, som for patienter under 75 år. Fuld aksildissektion kan undlades ved mikrometastaser eller isolerede tumorceller i sentinel node (SN).**
- **For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid fjernes tumor. Der foretages SN og eventuelle palpable suspekter lymfeknuder fjernes. Der udføres ikke aksilrømning uanset fundet i SN. Ved hormonreceptor positiv tumor behandles med endokrinterapi efter vanlige retningslinier. Ved hormonreceptor negativ tumor overvejes, om patienten vil kunne profitere af strålebehandling.**
- **For patienter med kort restlevetid, som ikke tåler et kirurgisk indgreb, behandles med endokrin terapi ved positiv receptorstatus.**
- **Alle patienter registreres i DBCG, inkl. komorbiditetsskema.**

15.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af et til formålet nedsat udvalg under Kirurgisk Udvalg, og efterfølgende er det forelagt og godkendt af Medicinsk Udvalg, Stråleterapiudvalget og Patologiudvalget.

15.3 Baggrund

Den gennemsnitlige levealder er stigende, og de ældre har mindre komorbiditet. Tidligere sluttede den protokollerede behandling af hormonreceptor positiv cancer mammae ved 75 år og receptor negativ ved 70 år. I dag skal alle patienter indberettes og registreres uanset alder og behandling (1). Med stigende alder optræder en større

andel, der udelukkende får foretaget biopsi eventuelt i kombination med endokrin behandling, men baggrunden for dette valg kendes ikke. Det kan være alder, som eneste kriterium eller komorbiditet, eller en kombination, hvorfor det altid er relevant at registrere komorbiditet.

15.3.1 Udredning

- **Billeddiagnostisk udredning udføres i det omfang, udredningen får terapeutisk konsekvens. For kvinder på 75 år eller ældre, uden betydende komorbiditet (Charlsons komorbiditetsscore < 3) vil det ofte være hensigtsmæssigt, at billeddiagnostik udføres efter de samme kriterier, som hos yngre patienter. For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid udføres billeddiagnostik, hvis diagnostisk afklaring ikke kan opnås ved klinisk undersøgelse og biopsi.**

Man har hidtil ikke rutinemæssigt anbefalet billeddiagnostik til ældre kvinder. Rekommandationen hviler på den oprindelige DBCG undersøgelse af mastektomi vs. lumpektomi, hvor mammografi ikke indgik i indgangskriteriet (2). Det påvist, at lumpektomi er ligeværdig med mastektomi, såfremt lumpektomi efterfølges af strålebehandling. Det fremgår ikke i hvor stort omfang, der var foretaget mammografi inden randomiseringen, men da den brystkræftrelaterede dødelighed var ens i de to grupper, tillod man sig at konkludere, at subkliniske cancere i brystet ikke havde indflydelse, når der efterfølgende blev givet strålebehandling.

Mammografiscreening ophører efter 70 års alderen, da man ikke har dokumenteret overlevelseseffekt ved opsporing af subkliniske cancere hos ældre (3). I de undersøgelser, der ligger til grund for rekommandationerne vedr. mammografiscreening, blev næsten alle ældre mastektomerede.

Der er ikke fundet undersøgelser over billeddiagnostik forud for lumpektomi. Der foreligger således kun indirekte, men ingen egentlig evidens for, at man kan undlade mammografi ved lumpektomi hos ældre, specielt ikke i de tilfælde hvor strålebehandling fravælges.

15.3.2 Kirurgi

- **For patienter, der er 75 år eller ældre, uden betydende komorbiditet (Charlsons komorbiditetsscore < 3) foretages operation og gives efterbehandling, efter samme retningslinier, som for patienter under 75 år. Fuld aksildissektion kan undlades ved mikrometastaser eller isolerede tumorceller i sentinel node (SN).**
- **For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid fjernes tumor. Der foretages SN og eventuelle palpable suspekter lymfeknuder fjernes. Der udføres ikke aksilrømning uanset fundet i SN. Ved hormonreceptor positiv tumor behandles med endokrinterapi efter vanlige retningslinier. Ved hormonreceptor negativ tumor overvejes, om patienten vil kunne profitere af strålebehandling.**

Lokaliseret cancer mammae behandles kirurgisk med enten mastektomi eller lumpektomi med efterfølgende strålebehandling af residuale mamma, samt statuering af de aksillære lymfeknuder. Dette foretages enten ved SN teknik eller, ved metastaser i de aksillære lymfeknuder, med aksildissektion.

Der er stillet spørgsmål ved, om aksilindgreb er nødvendigt hos ældre kvinder uden klinisk tegn på spredning til aksillen. The International Breast Cancer Study Group randomiserede 473 klinisk node negative patienter ≥ 60 år med T1-3 tumorer til BCS + RT \pm ALND eller mastektomi \pm ALND. Alle fik efterfølgende Tamoxifen. End points var aksilrecidiv eller brystkræftfri overlevelse (DFS). Undersøgelsen måtte stoppes, fordi man ikke kunne randomisere de planlagte 1.020 patienter i studiet. I alt 473 patienter blev dog fulgt i median 6,6 år, og der fandtes ingen signifikant forskel på hverken aksilrecidiv eller DFS (4).

En gennemgang af 20.151 klinisk node negative kvinder i SEER registret, hvor 15.107 blev aksilstatueret med ALND, og 5.044 ikke blev aksilstatueret, viste en gevinst i 5-års DFS på kun 1,5 % blandt de aksilstatuerede. Der forelå oplysninger om alder og tumorstørrelse, men ikke om receptorstatus, tumorgrad eller komorbiditet og ingen oplysninger om aksilrecidiver (5). Andre undersøgelser har vist en recidivfrekvens på < 5 % ved unkladelse af aksildissektion hos hhv. patienter over 60 og 70 år med klinisk negativ lymfeknudestatus (6, 7).

De nævnte studier vedr. aksilstatuering har alle en opfølgningstid på ca. 6 år. Ældre har en betydeligt længere restlevetid nu, og evidensniveauet for udeladelse af aksilstatuering er lavt, hvorfor SN statuering bør tilbydes alle patienter.

Lymfeknuder fjernet ved SN teknik undersøges rutinemæssig med immunhistokemiske (IHC) metoder på multiple snit. Dette har medført, at der ofte findes mikrometastaser eller isolerede tumorceller. Standardbehandlingen ved fund af mikrometastaser eller isolerede tumorceller er at foretage fuld ALND. Ofte findes ikke yderligere metastatiske lymfeknuder ved dette indgreb, og der foreligger ikke dokumentation for, at det forbedrer prognosen (8). Af hensyn til armmorbiditeten bør dette derfor undlades hos patienter på 75 år eller ældre.

For at sikre fremtidig evidensbaseret viden bør SN fortsat undersøges for mikrometastaser, men resultatet bør ikke have terapeutisk konsekvens. Ved makrometastaser i de aksillære lymfeknuder foretages aksilrømning efter gældende retningslinjer, med mindre komorbiditet kontraindicerer dette.

Mastektomi har hidtil været den foretrukne behandling, idet man ikke har villet belaste patienten med adjuverende strålebehandling. Holdningen, specielt blandt patienterne, har dog ændret sig markant, og flere ønsker et brystbevarende indgreb. Generelt falder risikoen for lokalrecidiv efter BCS med stigende alder (9). BCS er et mindre belastende indgreb end mastektomi, hvilket yderligere gør BCS attraktiv. Ældre bør derfor tilbydes BCS helt på lige fod med yngre.

15.3.3 Efterbehandling

- **For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid fjernes tumor. Der foretages SN og eventuelle palpable suspekter lymfeknuder fjernes. Der udføres ikke aksilrømning uanset fundet i SN. Ved hormonreceptor positiv tumor behandles med endokrinterapi efter vanlige retningslinier. Ved hormonreceptor negativ tumor overvejes, om patienten vil kunne profitere af strålebehandling.**
- **For patienter med kort restlevetid, som ikke tåler et kirurgisk indgreb, behandles med endokrin terapi ved positiv receptorstatus.**

- **Alle patienter registreres i DBCG, inkl. komorbiditetsskema.**

Adjuverende medicinsk behandling har i henhold til de gældende retningslinier fra DBCG siden 2004 været anbefalet til patienter på 75 år eller ældre, efter samme retningslinjer som til kvinder yngre end 75 år under hensyn til forventet restlevetid og komorbiditet. Ved receptornegativ tumor vurderes individuelt. Der henvises i øvrigt til Kapitel 6 i retningslinierne (10 – 18).

Ifølge de gældende DBCG anbefalinger (Kapitel 5) er der indikation for strålebehandling til patienter i alle aldersgrupper forudsat, at der ikke er betydende komorbiditet (19 – 39).

Referencer:

1. Paaschburg B, Pedersen AE, Tuxen G et al. Behandling af brystkræft hos ældre. Ugeskr.Læg. 2008; 170; 1133-1138
2. DBCG: En randomiseret undersøgelse af tumorektomi versus mastektomi ved cancer mammae. Ugeskr.Læg. 1991; 153: 2272-76
3. Jonsson H., Törnberg S, Nyström L et al: Service screening with mammography of women aged 70-74 years in Sweden. Effect on cancer mortality. Cancer Detection and prevention 27 (2003) 360-369
4. International Breast Cancer Study Group: Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First Results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. J Clin Oncol 2006; 24:337-344
5. Aziz D, Gardner S, Math M et al: Selective application of axillary node dissection in elderly women with early breast cancer. Ann Surg Onc 14(2):652-659
6. Martelli G, DePalo G, Rossi N et al: Long-term follow-up of elderly patients with operable breast cancer treated with surgery without axillary dissection plus adjuvant tamoxifen. Br J C 1995;72:1251-1255
7. Wazer DE, Erban JK, Robert NJ et al: Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary lymph nodes without axillary dissection. Cancer 1994; 74:878-883
8. Langer I, Marti WR, Guller U et al: Axillary Recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. Ann Surg 2005;241:152-158
9. EBCTCG. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366(9503):2087-2106
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-717
11. Elkin EB, Hurria A, Mitra N et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: Assessing outcome in a population-based, observational cohort. J Clin Oncol 2006;24:2757-64
12. Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Cancer 2006;106:2337-44
13. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol 2003;14:414-20
14. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. Eur J Cancer 2003;39:309-16
15. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001;12:1527-32
16. Catallioti L, Budar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial. Cancer 2006;106:2095-103
17. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Postoperativ strålebehandling af patienter med cancer mammae. [kap. 5], 1-20. 2004. DBCG-retningslinier 2004
18. National Institutes of Health. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 11,1-5

19. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c randomised trial. *The Lancet* 1999; 353(9165):1641-1648
20. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337(14):949-955
21. EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355(9217):1757-1770
22. Figueiredo MI, Cullen J, Hwang YT et al. Breast cancer treatment in older women: does getting what you want improve your long-term body image and mental health? *J Clin Oncol* 2004; 22(19):4002-4009
23. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R et al: Breast irradiation in the older woman: A toxicity study. *JAGS* 42: 150-152, 1994
24. Rosenkranz KM, Bedrosian I, Feng L et al. Breast cancer in the very elderly: treatment patterns and complications in a tertiary cancer center. *Am J Surg* 2006; 192(4):541-544
25. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M et al Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006; 191(6):749-755
26. Hershman DL, Wang X, McBride R et al Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1353-60
27. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional rRadiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1378-1387
28. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20(20):4141-4149
29. Smith BD, Gross CP, Smith GL et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(10):681-690
30. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10):963-970
31. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10):971-977
32. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21(19):3580-3587
33. Liljegren G, Holmberg L, Berg J et al: 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2326-2333
34. Livi L, Paiar F, Saieva C et al. Breast cancer in the elderly: treatment of 1500 patients. *Breast J* 2006; 12(4):353-359
35. Livi L, Paiar F, Meldolesi E et al. The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(5):473-478
36. Punglia RS, Kuntz KM, Lee JH et al Radiation therapy plus tamoxifen versus tamoxifen alone after breast-conserving surgery in postmenopausal women with stage I breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2260-2267
37. Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(15):1143-1150
38. Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL et al Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(8):996-1002
39. MacDonald SM, Taghian AG. Partial-breast irradiation: towards a replacement for whole breast irradiation? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 Feb;7(2):123-34.

16 Udredning og behandling af brystkræft i forbindelse med graviditet

16.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

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

Diagnostik og kirurgi

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

Strålebehandling

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

Kemoterapi

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

Endokrin terapi

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

Graviditet efter behandling for brystkræft

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

16.2 Indledning

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

16.3 Diagnostik og kirurgi

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

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

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

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

16.4 Strålebehandling

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

- **Amning frarådes, hvis strålebehandling er indiceret.**

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

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

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

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

16.5 Kemoterapi

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

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

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

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

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

16.6 Endokrin terapi

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

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

16.7 Graviditet efter behandling for brystkræft

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

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

Referencer

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

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

17 Lokoregionært recidiv

17.1 Introduktion

17.1.1 Definition af lokoregionært recidiv

Lokoregionært recidiv defineres som recidiv i regio mammae (inkl. residuale mamma efter brystbevarende behandling) eller i de samsidige regionale lymfeknuder i aksil, supra- og infraklavikulært eller parasternalt uden tegn på yderligere dissemineret sygdom.

17.1.2 Baggrund

Op imod 1/3 af de patienter, der er mastektomeret for primær cancer mammae, udvikler i løbet af deres sygdom et isoleret lokoregionalt recidiv. Hyppigheden varierer stærkt mellem forskellige patientserier afhængigt af primært sygdomsstadie, størrelsen af det primære kirurgiske indgreb, postoperativ strålebehandling, adjuverende systemisk behandling samt af follow-up tidens længde (1).

Mere end 50% af recidiverne forekommer i regio mammae, ca. 30% i aksillen, medens de sidste 20% findes i periklavikulær- og parasternalregionen (1). Behandlingen af lokoregionalt recidiv varierer betydeligt mellem forskellige patientserier. Der findes ingen randomiserede studier til belysning af den mest effektive behandling med hensyn til lokalkontrol og overlevelse, og det er derfor ikke muligt at give sikre anbefalinger af den mest optimale behandling (2). Generelt anbefales dog kurativt intenderet lokal behandling med enten kirurgi alene, radioterapi alene eller en kombination af kirurgi og strålebehandling (3).

Ved strålebehandling opnås almindeligvis komplet regression af recidivet hos de fleste patienter, men mange får et nyt lokoregionalt recidiv, specielt når der er anvendt suboptimal dosis, eller når strålefelterne ikke inkluderer hele den involverede region (regio mammae og de regionale lymfeknuder) (3). Det er således vigtigt, at stråledosis er tumoricid, og at strålefelterne inkluderer hele risikoområdet. Ved lokoregionalt recidiv er der nemlig forøget risiko for nyt recidiv i både samme region og i "naboregionen", lokalt eller regionalt. En anden vigtig faktor for lokal kontrol er, at recidivet er komplet ekscideret før strålebehandling (2).

Ved anvendelse af kirurgi alene er risikoen for fornyet lokalt recidiv høj (60 - 70%), hvis der foretages lokal ekscision med snæver margin (< 5 mm). Risikoen reduceres betragteligt, hvis det kirurgiske indgreb suppleres med strålebehandling (3). Hvis kirurgien er mere radikal (wide excision), opnås langvarig lokal-kontrol hos de fleste patienter (4, 5), specielt hvis behandlingen efterfølges af intenderet kurativ lokoregional strålebehandling. Op mod 90% af patienterne opnår således varig tumorkontrol, og langtidsoverlevelsen ligger på 40 - 60% (6, 7, 8, 9, 10).

17.1.3 Prognose

Patienter, med isoleret kutant eller subkutant recidiv i regio mammae eller i de regionale lymfeknuder i aksillen og infraklavikulært, har en relativt god prognose sammenlignet med patienter med recidiv uden for det lokoregionale område (fjernmetastaser). Overlevelsen efter 10 år er ca. 30 - 40% hos mastektomerede (11, 12) og ca. 60% hos lumpektomerede (13, 14). Det er derfor en almindelig opfattelse, at det lokoregionale recidiv kan være det første og måske eneste tegn på recidiv, og at fjernmetastaser endnu ikke er sket, når recidivet diagnosticeres (11). Der foreligger dog ikke i litteraturen endegyldigt bevis for denne opfattelse, men det antages, at mange patienter er tilgængelige for kurativ behandling (15, 16, 17).

17.1.4 Behandlingsstrategi

Der er som anført ovenfor ingen randomiserede studier, der systematisk har sammenlignet effekten af forskellige kombinationer af forskellige grader af kirurgisk indgreb og strålebehandling. Evidensbaserede rekommandationer må derfor hvile på rapporter fra de få mest grundige studier fra enkelte institutioner med resultater opnået over et veldefineret tidsrum og med en tilstrækkelig follow-up (level 2 - 3) (2).

Patienter med isoleret lokoregionalt recidiv (uden fjernmetastaser) bør i henhold til dette tilbydes intenderet kurativ lokoregional behandling med både kirurgi og stråler, hvis strålebehandlingen ikke er givet tidligere. Kirurgien bør være radikal med resektion af alt tumorvæv med en sikker margin (> 5 mm), og strålebehandlingen bør, som anført, gives med kurativ intention op til 50 Gy på 25 fraktioner mod hele det lokoregionale område, eventuelt suppleret med boost på 10 - 25 Gy på 5 - 12 fraktioner mod recidivstedet (18). Det er uafklaret, om boost bør gives til alle patienter, der har fået fjernet et lokoregionalt recidiv, eller om der er patientgrupper, hvor denne ekstra behandling ikke er nødvendig (f.eks. mikroskopisk radikalt fjernede recidiver, der er resekeret i god afstand (> 10 mm)).

17.1.4.1 Supraklavikulære lymfeknudemetastaser

Patienter med isoleret recidiv i de supraklavikulære lymfeknuder har en overlevelse, der er noget dårligere end den, der findes hos patienter med recidiv i thoraxvæg og i lymfeknuder aksillært og infraklavikulært (7). Tilstedeværelsen af supraklavikulære lymfeknudemetastaser på tidspunktet for primær diagnose er imidlertid relateret til en intermediær overlevelse – mellem hvad der findes for patienter med node positiv operabel brystkræft og patienter med fjernmetastaser (19). Fossa supraclavicularis er inkluderet i de fleste standardiserede strålefelter, og er derfor tilgængelig for intenderet kurativ lokal strålebehandling. Sammen med den relativt gode prognose har dette ført til, at patienter, der præsenterer sig med supraklavikulære lymfeknudemetastaser på tidspunktet for primær diagnose, i dag henregnes til stadium III B, mod tidligere stadium IV sygdom. Denne patientkategori er derfor også omfattet af anbefalingerne.

17.1.4.2 Parastenale lymfeknudemetastaser

Patienter med isoleret recidiv i de parastenale lymfeknuder har sædvanligvis en dårlig prognose, og er sjældent tilgængelige for kurativ behandling (20, 21). Disse patienter er derfor ikke omfattet.

Disse anbefalinger omhandler således alene patienter med isoleret lokoregionalt recidiv af cancer mammae, der er tilgængelige for intenderet kurativ behandling med kirurgi og/eller stråler. Ved isoleret lokoregionalt recidiv forstås recidiv afgrænset til hud, subcutis eller lymfeknuder i ipsilaterale regio mammae, regio infraclavicularis, regio supraclavicularis eller regio axillaris. Parakliniske undersøgelser skal være uden tegn på dissemineret sygdom.

Behandlingsstrategien er intenderet kurativ, indebærende den mest optimale lokoregionale behandling (kirurgi og eventuelt strålebehandling), og til patienter med receptorpositive tumorer tillige adjuverende antiøstrogenbehandling.

17.2 Undersøgelser

Patienter med lokoregionalt recidiv gennemgår nedenstående undersøgelses-program med henblik på at udelukke tilstedeværelsen af dissemineret sygdom (22):

- Anamnese og klinisk undersøgelse.
- Mammografi
- Lokoregional ultralydundersøgelse (UL). (Ved recidiv i regio mammae, foretages UL af samsidige regio mammae, aksil og periklavikulær region.)
- Bioptisk verifikation: FNA, grovnålsbiopsi, incisions- eller excisionsbiopsi.
- Blodprøver: hæmatologi inkl. diff. tælling, ioniseret calcium, S-kreatinin, elektrolytter, ASAT/ALAT, LDH, basisk fosfatase og bilirubin. (Ved forhøjet ASAT/ALAT, basisk fosfatase eller bilirubin, foretages (UL) af abdomen*)
- Røntgen (rgt.) af thorax.*
- Knogleskintigrafi.* (Abnorme foci ved knogleskintigrafi skal røntgenfotograferes og bør suppleres med 3-D billeddiagnostik (MR eller CT), hvis konventionel røntgenundersøgelser ikke giver en afklaring.)
- Hormonreceptorstatus, med immunhistokemisk undersøgelse af seneste biopsi.
- HER2 status. (Helst på primærtumor, og hvis denne ikke foreligger da på recidivet.)
- Klinisk foto af eventuel evaluerbar sygdom.

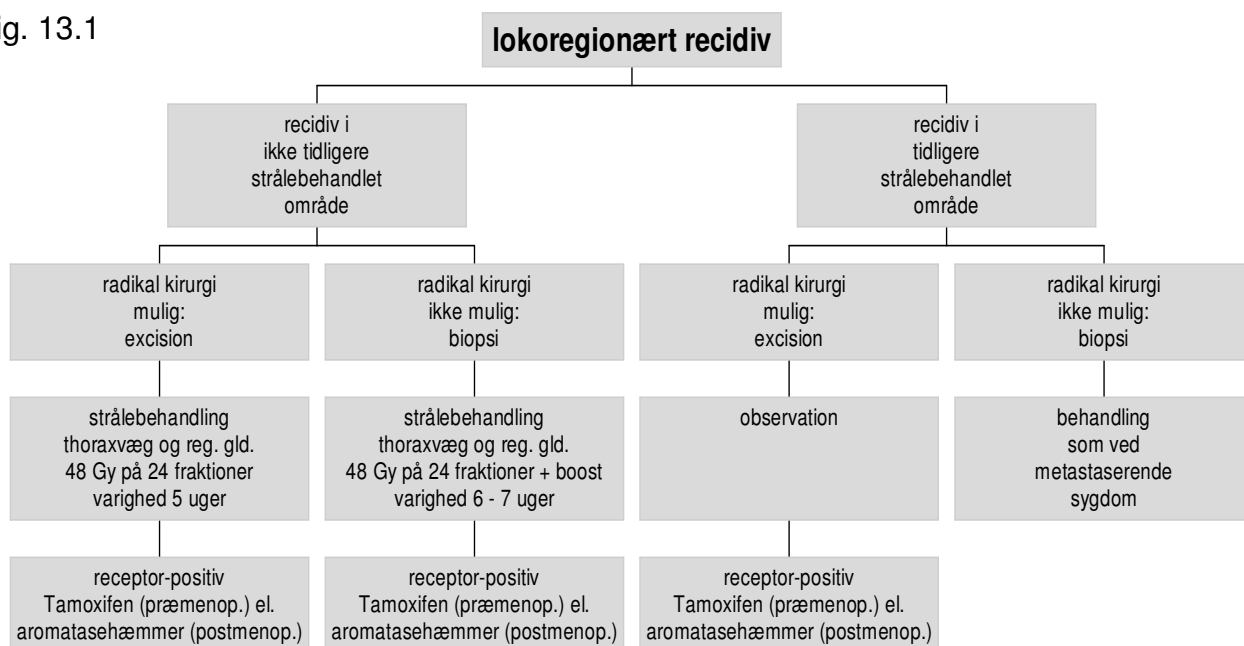
*) Thorakoabdominal CT-skanning med knoglevindue kan erstatte rgt. af thorax, UL af abdomen og rgt. optagelser af det aksiale skelet.

17.3 Behandlingsstrategi

Målområdet for kirurgisk behandling af et lokoregionalt recidiv er hud, bløddel og knogler fra klaviklen til kurvaturen og fra midtlinjen til bagerste aksilfold (lateralkanten af m. latissimus dorsi). Hvis fjernmetastaser kan udelukkes tilstræbes kurativ behandling med kirurgi, så radikalt som mulig, efterfulgt af lokoregional strålebehandling, hvis dette ikke er givet tidligere, og evt. suppleret med antiøstrogenbehandling for patienter med receptorpositive tumorer.

Behandlingsstrategien retter sig efter, om patienten er mastektomeret eller lumpektomeret, og om der tidligere er givet strålebehandling (Fig. 13.1).

Fig. 13.1



17.4 Kirurgi

Der er fire scenarier for lokoregionalt recidiv:

1. efter mastektomi,
2. efter lumpektomi (brystbevarende operation),
3. efter aksilindgreb,
4. efter brystrekonstruktion.

I alle tilfælde foretages udredning mhp. disseminering (se afsnit 13.2 "Undersøgelse").

Er tumoren så stor, at man ikke kan opnå primær huddække, bør neoadjuvant terapi og senere revurdering mhp. operabilitet overvejes.

Den kirurgiske behandling efterfølges som regel af onkologisk behandling (se afsnit 13.3 "Behandlingsstrategi")

Af hensyn til eventuel efterfølgende strålebehandling markeres alle recidiv områder med metalclips.

17.4.1 Efter mastektomi

17.4.1.1 Lille (≤ 5 mm) solitær tumor, ikke fikseret i dybden

Knuderne er typisk intradermale.

Bred ekscision:

- Der tilstræbes makroskopisk 10 mm frie hud- og vævsbræmmer. Mikroskopien skal bekræfte, at der er reseceret i sundt væv.
- Indgrebet kan evt. foretages i lokal anæstesi.
- Markering af præparatet til patologisk vurdering.

17.4.1.2 Større (> 5 mm), ikke fikseret tumor

Op til 2 - 3 knuder indenfor et begrænset område.

Ved klinisk suspicio

Bred ekscision:

- Der tilstræbes makroskopisk minimum 10 mm frie hud- og vævsbræmmer. Mikroskopien skal bekræfte, at der er reseceret i sundt væv.
- Indgrebet bør foretages i generel anæstesi.
- Hvis ekscisionsdefekten kan forudses at medføre lukningsproblemer henvises til plastikkirurgisk afdeling.
- Markering af præparatet til patologisk vurdering.

Klinisk ikke suspekt/usikker vurdering

Finnålsbiopsi (FNA)/grovnålsbiopsi, evt. UL vejledt:

- Hvis positiv/suspekt: ekscision som ovenfor.
- Hvis negativ: revurderes efter 4-6 uger.

17.4.1.3 Solitær, tumor fikseret i dybden

FNA og/eller grovnålsbiopsi, evt. UL vejledt:

Hvis dissemineret

- Ikke yderligere kirurgi.

- I udvalgte tilfælde kan palliativ kirurgi (ekscision og lapplastik) komme på tale.

Hvis ikke dissemineret

- Ved recidiv inddragende den underliggende muskulatur, ekscideres tumoren inkl. muskulaturen under tumor i generel anæstesi.
- Der tilstræbes makroskopisk 10 mm frie vævsbræmmer.
- Hvis ekscisionsdefekten kan forudses at medføre lukningsproblemer henvises til plastikkirurgisk afdeling. Mikroskopien skal bekræfte, at der er reseceret i sundt væv.
- Ved recidiv fastsiddende på den ossøse thoraxvæg, foretages resektion medtagende costae og evt. sternum. Dette indgreb udføres i plastikkirurgisk regi.

17.4.1.4 Udbredte, multiple lokale recidiver eller diffuse feltforandringer

Dette omfatter recidiver med eczempreg.

FNA, grovnålsbiopsi eller hudbiopsi (standsebiopsi):

- Disse former for recidiv betragtes som inoperable.
- I udvalgte tilfælde kan palliativ kirurgi (ekscision og lapplastik) dog komme på tale.

17.4.2 Efter lumpektomi (brystbevarende operation)

Er tumoren så stor, at primær huddække ikke kan opnås, overvejes neoadjuvant terapi og senere revurdering mhp. operabilitet.

UL- eller stereotaktisk vejledt FNA og/eller grovnålsbiopsi, evt. åben biopsi:

Hvis dissemineret

- ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen.

Hvis ikke dissemineret

- Simple mastektomi.
- Primær rekonstruktion kan eventuelt udføres.
- Aksilrømning overvejes, hvis den tidligere aksilrømning var inkomplet.

17.4.3 Efter aksilindgreb

17.4.3.1 Recidiv efter sentinel node biopsi

UL- eller evt. palpationsvejledt FNA og/eller grovnålsbiopsi:

Hvis dissemineret

- Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen.

Hvis ikke dissemineret

- Aksilrømning i niveau I og II.

17.4.3.2 Recidiv efter tidligere aksilrømning

UL- eller evt. palpationsvejledt FNA og/eller grovnålsbiopsi:

Hvis dissemineret

- Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen.

Hvis ikke dissemineret

- Hvis Lymfeknuden er mobil så ekstirpation.

- Er lymfeknuden fikseret, bør man undgå operation, med mindre man ikke kan få histologisk bekræftelse og hormonreceptor analyse ved grovnålsbiopsi. I disse tilfælde er det tilstrækkeligt at foretage incisionsbiopsi uden at prøve at fjerne hele den fikserede lymfeknude.
- Ikke tidligere adækvat aksilrømning (< 10 lymfeknuder, f.eks. efter sentinel node diagnostik) overvejes fornyet aksilrømning i niveau I og II.

17.4.4 Efter brystrekonstruktion

UL- eller evt. palpationsvejledt FNA og/eller grovnålsbiopsi, evt. åben biopsi:

- Små recidiver behandles som omtalt under 13.4.1.1 "Lille (≤ 5 mm) solitær tumor, ikke fikseret i dybden".
- Større recidiver henvises til plastikkirurgisk vurdering.

17.5 Patologiprocedurer

17.5.1 Primær undersøgelse

Recidiv bekræftes ved finnålsbiopsi eller histologisk biopsi. Kirurgen afgør, om behandlingen af lokalrecidiv er med palliativt eller kurativt sigte. I henhold til protokollen tilstræbes det, at det kirurgiske indgreb er kurativt.

17.5.2 Efter mastektomi

Makrobeskrivelse og udskæring af hudrecidiver med små noduli, større eller multiple recidiv områder, som kan være dybt liggende og indeholde muskulatur og evt. costae. Kirurgen tilstræber 10 mm fri resektionsrand. Resektatet er markeret kl. 12 og lateralt.

Hudresektatet måles i 3 dimensioner, og tumorernes antal og diameter samt afstand til nærmeste sideresektionsrand og bund i mm angives. Der udtages snit fra hver tumor samt sideresektionsrand og profunde resektionsrand i relation til det infiltrat, der ligger nærmest.

Mikroskopi

Hvis primær tumor er tilgængelig, sammenlignes med denne. Hvis tumor er af en anden type end primær tumor, opfattes processen som en ny primær tumor. Det noteres, om der indvækst i huden og evt. ulceration. Hvis afstanden til resektionsrand er mindre end 10 mm måles denne, både i tilfælde af invasivt karcinom og ductalt karcinom in situ, DCIS. Det registreres, om der er residuelt mamma-kirtelvæv og/eller CIS forandringer.

Klassifikation

Karcinom klassifikation sker efter WHO, Histological Typing of Breast Carcinoma, 2003.

Der foretages østrogen og progesteron receptor undersøgelse, og HER2 status foretages, hvis analysen på primær tumor ikke allerede foreligger.

17.5.3 Efter lumpektomi

Kirurgen foretager vanligvis simpel mastektomi (markeret kl.12) og evt. aksilrømning.

Makroskopisk beskrivelse og udskæring samt mikroskopi og kodning foretages som beskrevet i afsnit 3.4 "Mastektomi".

17.5.4 Aksil recidiv efter tidligere udtagning af sentinel node

Der modtages aksilfedt svarende til niveau I og II.

Makroskopisk isoleres alle lymfeknuder, som beskrevet i afsnit 3.7 "Aksilpræparat".

17.5.5 Aksil recidiv efter tidligere aksilrømning

Ofte udtages kun enkelte lymfeknuder eller mindre markerede resektater.

Antal lymfeknuder angives, og proceduren er som beskrevet under afsnit 13.5.2 "Efter mastektomi".

17.5.6 Kodning

Snomed kodning: T-M koder, se kodebog

F29601	normal HER2 onkogen ekspresion
F29603	HER2 onkogen overekspresion
FE1330	genamplifikation
F29521	østrogenreceptor positiv
F29525	østrogenreceptor negativ
F29551	progesteronreceptor positiv
F29555	progesteronreceptor negativ

17.6 Strålebehandling

17.6.1 Lokoregionalt recidiv efter lumpektomi

I praksis har alle patienter fået strålebehandling efter den primære lumpektomi.

Strålefeltet grænser sædvanligvis op til den nederste del af aksillen – level I (DBCG type F). Patienter, der udvikler recidiv i aksillen efter strålebehandling mod residuele mamma, bør derfor så vidt muligt opereres radikalt med markering med clips af operationsområde og evt. efterladt tumorvæv/patologiske lymfeknuder. Det må herefter vurderes individuelt, om det er muligt af give supplerende strålebehandling mod den del af aksillen, der ikke tidligere har fået stråler.

17.6.2 Lokoregionalt recidiv efter mastektomi

Anvendelsen af strålebehandling til patienter med lokoregionalt recidiv omhandler i det væsentlige patienter, der primært var mastektomerede i lavrisikogruppe.

Det kirurgiske indgreb efterfølges almindeligvis af strålebehandling, hvis der ikke tidligere er givet strålebehandling. Behandlingen gives sædvanligvis både mod regio mamma (thoraxvæggen) og mod de regionale lymfeknuder periklavikulært, aksillært og parasternalt. Det anbefales at individualisere behandlingsplanen afhængig af recidivets størrelse, lokalisering, størrelsen af det kirurgiske indgreb (resektionsrand, evt. transplation), tidligere behandling (anthracykliner), specielt i relation til strålepåvirkning af hjertet.

Eftersom der ikke kan gives en præcis beskrivelse af strålebehandlingen ved alle tænkelige recidiv-situationer, skal nedenstående opfattes som vejledende retningslinjer:

Strålebehandlingen følger som grundprincip DBCGs retningslinjer som beskrevet i afsnit 5.2 "Postoperativ strålebehandling" for patienter, der primært er radikalt opereret (DBCG type A og B).

1. Der kan anvendes afblokning af aksillen, hvis der er fjernet 10 eller flere aksillære lymfeknuder (primært plus på recidivtidspunktet) (=DBCG type B). Det anbefales dog at sikre, at aksillen altid behandles – enten kirurgisk og/eller med stråler.
2. De parasternale lymfeknuderegioner i IC I - IV inkluderes almindeligvis ikke i target for patienter med venstresidige tumorer. Der bør dog individualiseres ved større ikke resektable recidiver lokaliseret mediallyt i regio mammae.
3. Der gives boost til patienter, der ikke er makroskopisk radikalt opereret (ved mikroskopisk restsygdom og ved snæver resektion: se dog nedenfor).

17.6.2.1 Radikal kirurgi mulig

Postoperativ strålebehandling 48 Gy på 24 fraktioner over 5 uger, mod thoraxvæg og regionære lymfeknuder aksillært, periklavikulært og parasternalt svt. DBCG type A (< 10 fjernede lymfeknuder) eller DBCG type B (\geq 10 fjernede lymfeknuder).

Hvis recidivet er fjernet med snæver margin (< 5 mm), anbefales boost. I regio mammae (thoraxvæg eller residuae mammae) kan gives boost med 22 Gy på 11 fraktioner over 2 uger, sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

I lymfeknuderegionerne (periklavikulært og aksillært) kan gives boost med 12 Gy på 6 fraktioner over 1 uge, med foton- eller elektronbestråling.

Hvis der tidligere er givet strålebehandling, observeres patienten.

Patienter med receptorpositive tumorer tilbydes supplerende antiøstrogenbehandling (se 13.7.1 "Endokrin behandling").

17.6.2.2 Radikal kirurgi ikke mulig

Postoperativ strålebehandling 48 Gy på 24 fraktioner over 5 uger, mod thoraxvæg og regionære lymfeknuder aksillært, periklavikulært og parasternalt svt. DBCG type A (< 10 fjernede lymfeknuder) eller DBCG type B (\geq 10 fjernede lymfeknuder), efterfulgt af boost mod makroskopisk (palpabel eller ultralydspåvist) restsygdom.

I regio mammae (thoraxvæg eller residuae mammae) gives boost med 22 Gy på 11 fraktioner over 2 uger, sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

I lymfeknuderegionerne (periklavikulært og aksillært) gives boost med 12 Gy på 6 fraktioner over 1 uge, med foton- eller elektronbestråling.

Hvis der tidligere er givet strålebehandling tilbydes behandling som ved metastaserende sygdom.

17.7 Systemisk behandling

Der er ikke gennemført randomiserede studier, der kan bruges vejledende for supplerende kemoterapi til patienter, der har modtaget intenderet kurativ lokal behandling for lokoregionalt recidiv (12). Behandling med tamoxifen kan dog hos receptorpositive patienter forlænge tid til fornyet lokoregionalt recidiv og måske også til udvikling af fjernmetastaser (23).

17.7.1 Endokrin behandling

Receptor positive patienter tilbydes adjuverende endokrin behandling med tamoxifen eller aromatasehæmmer i henhold til menopausestatus, og tidligere adjuverende antiøstrogenbehandling.

17.7.1.1 Præmenopausale patienter

Præmenopausale patienter med receptorpositive tumorer og/eller recidiv ≥ 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling, tilbydes tamoxifen 20 mg dagligt i 5 år eller indtil progression/recidiv eller ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) kombineret med aromatasehæmmer.

17.7.1.2 Postmenopausale patienter

Postmenopausale patienter med receptorpositive tumorer tilbydes aromatasehæmmer i 5 år eller indtil progression/recidiv.

17.7.2 Kemoterapi

Effekten af kemoterapi er som anført uvis, og kun ufuldstændigt belyst i randomiserede studier (6, 23, 24). Der anbefales derfor ikke rutinemæssig brug af adjuverende kemoterapi til disse patienter.

17.8 Integreret behandling

Hos patienter med meget store lokoregionale recidiver kan situationen være kompleks, og behandlingsplanen må individualiseres under hensyntagen til forskellige behandlingsmodaliteters mest optimale indbyrdes placering og rækkefølge.

Der er oftest tale om patienter med store konfluerende recidiver, der strækker sig fra hals/supraklavikulærregion - over aksil- /infraklavikulærregion – til regio mammae. Der findes ofte truende plexusinvækst og afklemning af kar. Det vil derfor ofte være nødvendigt at indlede med præoperativ/tumorreducerende kemoterapi efterfulgt af lokal behandling – så radikal som muligt (sædvanligvis lokoregional strålebehandling inkl. boost). Radikal kirurgi kommer sjældent på tale i denne situation.

17.9 Opfølgning

Der foretages regelmæssig follow-up med klinisk kontrol hvert halve år i 5 år fra diagnosetidspunktet, og herefter årligt indtil i alt 10 år. Der foretages ikke rutinemæssigt parakliniske undersøgelser i denne periode (udover at mammagrafi suppleret med lokoregional ultralydskanning anbefales hvert andet år). Ved symptomer, der giver mistanke om recidiv, foretages relevante parakliniske undersøgelser.

17.10 Indberetning

Lokoregionalt recidiv indberettes til DBCG på Klinisk skema det særlige Patologiskema, som kan hentes på www.DBCG.dk . Særligt Flow-sheet og Off study card er under udarbejdelse.

Referencer:

1. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(2):67-82.
2. Clemons M, Hamilton T, Goss P. Does treatment at the time of locoregional failure of breast cancer alter prognosis? *Cancer Treat Rev* 2001; 27(2):83-97.

3. Recht A, Come SE, Troyan SL, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. In: Harris AL, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 731-748.
4. Dahlstrøm KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer* 1993; 72:774-777.
5. Salvadori B, Rovini D, Squicciarini P, Conti R, Cusumano F, Grassi M. Surgery for local recurrences following deficient radical mastectomy for breast cancer: a selected series of 39 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(5):438-441.
6. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2):355-362.
7. Kamby C, Sengeloev L. Survival and pattern of failure following loco-regional recurrence of breast cancer. *Clin Oncol* 1999; 11:156-163.
8. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse H, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999; 35(1):32-38.
9. Faneyte IF, Rutgers EJ, Zoetmulder FA. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma: indications and outcome for 44 patients. *Cancer* 1997; 80(5):886-891.
10. Probstfeld MR, O'Connell TX. Treatment of locally recurrent breast carcinoma. *Arch Surg* 1989; 124(10):1127-1129.
11. Kamby C, Sengeloev L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Research Treatment* 1997; 45:181-192.
12. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. Philadelphia - New York: Lippincott-Raven, 1996: 649-769.
13. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: Results from a randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 30:11-16.
14. Fisher B, Anderson S, Fisher E, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338:327-331.
15. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993; 71:2395-2409.
16. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MD. Management of locoregional breast cancer. *Cancer* 1986; 58:1552-1556.
17. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1220-1229.
18. Overgaard M, Christiansen P. The role of locoregional management in locally recurrent and metastatic breast cancer. In: European Conference on Clinical Oncology (ECCO), editor. Educational Book ECCO-12. Copenhagen: 2003: 265-273.
19. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19(3):628-633.
20. Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977; 39(2):533-538.
21. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D et al. Risk of internal mammary node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198(6):681-684.
22. Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17:37-61.
23. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: Results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *J Clin Oncol* 1994; 12:2071-2077.
24. Olson CE, Ansfield FJ, Richards MJS, Ramirez G, Davis HL. Review of local soft tissue recurrence of breast cancer irradiated with and without actinomycin-D. *Cancer* 1977; 39:1981-1983.

18 Systemisk recidiv

Kapitlet er under udarbejdelse.

19 Genetisk udredning, rådgivning og molekylærgenetisk analyse

19.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle familier med arvelig brystkræft (cancer mammae) og æggestokkræft (cancer ovarii) tilbud om genetisk udredning, risikovurdering, rådgivning og molekylærgenetisk diagnostik.

Metode

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

Rekommandationer

- At genetisk rådgivning tilbydes patienter med bryst- eller æggestokkræft, når mindst ét af de følgende kriterier er opfyldt:
 - En patient der fik påvist brystkræft før 40 års alderen.
 - En patient der har haft både bryst- og æggestokkræft.
 - To førstegradsslægtninge med brystkræft før 50 år eller æggestokkræft.
 - Tre førstegradsslægtninge med brystkræft helst over mindst to generationer, hvoraf mindst én fik påvist sygdommen før 50 års alderen.
 - En mand med brystkræft.
 - En person i hvis familie, der forekommer en mutation, der medfører øget risiko for bryst- og/eller æggestokkræft.Tilsvarende kan genetisk rådgivning tilbydes til raske familiemedlemmer, der er førstegradsslægtninge eller andegradsslægtninge via en mand til en af de afficerede.
- At der konfereres med en klinisk genetisk afdeling såfremt ingen af de ovennævnte kriterier er opfyldt, men familieoplysningerne alligevel giver mistanke om arvelig bryst- og/eller æggestokkræft.
- At genetisk risikovurdering resulterer i klassifikation af familier som:
 - BRCA1/2-positiv:
Familie med påvist BRCA1/2-mutation.
 - Høj-risiko for c. mammae og c. ovarii:
Familie, hvor forekomst af brystkræft og æggestokkræft sandsynliggør en monogen arvelig, højpenetrant risiko, og hvor mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på > 30% eller for æggestokkræft på > 10%. Dette inkluderer familier, hvor BRCA1/2-mutationer ikke kan påvises, eller at analysen ikke er udført.
 - Høj-risiko for c. mammae:
Familie, hvor forekomsten af brystkræft sandsynliggør en monogen arvelig, højpenetrant risiko, og hvor mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på > 30%.
 - Moderat-risiko for c. mammae:
Familie, hvor ovenstående ikke er tilfældet, men forekomsten af brystkræft bevirker, at mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på 20 - 29%.
- At molekylærgenetiske analyser kun tilbydes som led i genetisk rådgivning, og fortrinsvis når der er mindst 10% sandsynlighed for at påvise en mutation.

- At der henvises til regelmæssig undersøgelse af bryst og/eller underliv, hvis kvinden:
 - er bærer af mutation i BRCA1 eller BRCA2 og/eller
 - har en livstidsrisiko for brystkræft på mindst 20% og/eller
 - har en livstidsrisiko for æggestokkræft på mindst 10%.
- At indholdet af de regelmæssige undersøgelser baseres på den genetiske risikoklassifikation.
- At rådgivningen er non-direktiv, både hvad angår gentestning, og hvad angår kirurgiske indgreb på rask væv samt evt. hormonal kontraception og hormonsubstitution. Der oplyses om fordele og ulemper samt eksisterende viden og evt. manglende viden.
- At rådgivningen foregår under forhold, der tillader patienten at tænke sig om inden vidtgående beslutninger, dvs. ofte flere sessioner.
- At kontakt til familiemedlemmer i videst mulig udstrækning foregår via den rådsøgende, således at uopfordret henvendelse fra den klinisk genetiske afdeling kun sker i særlige situationer.

19.1.1 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.1.2 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.1.2.1 Genetisk udredning, risikovurdering og rådgivning

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

19.1.2.2 Familiehistorien som risikofaktor

Den epidemiologiske viden om familiær brystkræft er begrænset. Ofte er familieoplysningerne ikke verificerede, ligesom valideringen af cancerdiagnosen ofte er mangelfuld, og de epidemiologiske studier indeholder derfor en risiko for bias (1, 2). Med risikoberegningerne kan familier med en moderat øget risiko identificeres, medens den individuelle risiko skal fortolkes med store forbehold. Betydende risikofaktorer i sådanne familier er: Ung alder på diagnostetidspunktet, flere primære cancere, inklusiv

multifokal og bilateral cancer samt 2 eller flere 1. gradsslægtninge med bryst- eller æggestokkræft. Den relative risiko er associeret til slægtningens alder på diagnose-tidspunktet, men reduceres kun til 1,4 for en kvinde, hvis mor fik diagnosticeret ensidig brystkræft efter 60 års alderen (3).

19.1.2.3 Genetisk udredning

Når den klinisk genetiske afdeling modtager henvisningen foretages en primær vurdering, og der optegnes et stamtræ over mindst 3 generationer.

Den rådsøgende informeres ved den første kontakt om den videre procedure og afgiver samtykke til indhentning af hospitalsjournaler (inklusive patologibeskrivelser, resultater fra diverse undersøgelser og lignende), dødsattester og registeroplysninger vedrørende afdøde familiemedlemmer og dem selv samt tilladelse til registrering og udlevering af oplysninger til f.eks. henvisende instans. Hvis det er nødvendigt at indhente oplysninger fra andre nulevende familiemedlemmer, kontakter den rådsøgende disse personer og indhenter de nødvendige personoplysninger og deres skriftlige tilladelse. Hvis nogle familiemedlemmer oplyser overfor den rådsøgende, at de ikke ønsker at deltage, respekteres dette. I nogle tilfælde kan det medføre, at risikovurderingen ikke kan udføres, og i andre situationer at mutationscreening ikke kan tilbydes.

Flere undersøgelser har vist, at familieoplysninger om kræftdiagnoser langt fra altid er korrekte (4 - 6). Størst nøjagtighed ses hos nære slægtninge (førstegradsslægtninge), og jo længere ud i stamtræet jo oftere er diagnoserne forkerte.

Visse kræftdiagnoser angives oftere korrekt end andre, idet især brystkræft og tarmkræft angives rimeligt nøjagtigt - henholdsvis 93% og 89%, mens kræft i fordøjelseskanalen udenfor tyktarm og endetarm og underlivskræft kun angives korrekt i hhv. 42% og 37% af tilfældene (6).

19.1.2.4 Risikovurdering

Arvelig bryst- og æggestokkræft omfatter flere, sjældne arvelige cancersyndromer, hvor der ofte forekommer flere kræftformer i samme syndrom. Forekomsten af kræft kan være arveligt betinget ved alene forekomst af brystkræft og/eller æggestokkræft. Arvegangen er Mendelsk monogen dominant med nedsat penetrans.

Arvelig bryst- og æggestokkræft (HBOC, Hereditary Breast Ovarian Cancer) er karakteriseret ved forekomst af kræft i flere generationer og ved, at op til halvdelen af søstre udvikler enten bryst- og/eller æggestokkræft (oftest i en ung alder). Dispositionen til kræft kan nedarves via mænd, som oftest er raske bærere. Selv om betegnelsen arvelig bryst- og æggestokkræft anvendes, er det vigtigt at understrege, at det er den genetiske disposition til udvikling af disse kræftsygdomme – og ikke kræftsygdommen – , der er arvelig.

Når alle relevante oplysninger er indhentet, foretages en risikovurdering ud fra stamtræet, både vha. forskellige computerprogrammer og tabeller bygget på empiriske værdier, men bygger i høj grad på analyse af den aktuelle stamtavle.

Det videre forløb er bestemt af flere forhold, bl.a.:

- Størrelsen af hver persons kræftisiko.
- Hvilke kræftformer, personen har øget risiko for.
- Indikation for molekylærgenetisk analyse.
- Hvilke gener, der undersøges.

- Hvilke regelmæssige kliniske kontroller, der kan tilbydes.

19.1.2.5 Genetisk rådgivning

Genetisk rådgivning er en kommunikationsproces, som omfatter information af den rådsøgende person og evt. dennes familie om genetiske aspekter ved den aktuelle sygdom, udvikling eller risiko for udvikling af sygdommen og støtte i forbindelse med den rådsøgendes valg indenfor forskellige aspekter, såsom molekylærgenetisk diagnostik, information af familiemedlemmer, regelmæssige kliniske kontroller, profylaktisk operation mm. (7 - 11).

Informationsprocessen dækker flere aspekter:

- Gennemgang af stamtræet og de relevante diagnoser.
- Genetiske forhold ved den genetiske sygdom, inklusive risikovurdering.
- Arvegang.
- Involverede gener.
- Kræftrisiko.
- Gentagelsesrisiko (v. reproduktion).
- Molekylærgenetisk diagnostik.
- Regelmæssige kliniske kontroller og profylaktisk operation.
- Information af familiemedlemmer (se nedenfor).
- Information om HBOC-registret.
- Information om sociale og juridiske aspekter.
- Information om patientforeninger.

Lægeforeningen har udgivet retningslinier for genetisk rådgivning:
www.laegeforeningen.dk/lf/spoergsmaal_svar/genetik.htm.

19.1.2.6 Information af familiemedlemmer

Genetisk rådgivning omfatter generelt hele familien, hvilket kan medføre uenigheder i familien. Familiemedlemmer har ikke altid samme interesse for information om deres kræftrisiko. Information af familiemedlemmer foretages primært af den rådsøgende, idet han/hun bedst kan vurdere, om familiemedlemmerne ønsker denne information.

Den primære kontakt følges op med tilbud om genetisk rådgivning. Oftest har den rådsøgende allerede været i kontakt med flere familiemedlemmer angående deres tilladelse til indhentning af hospitalsjournaler og lignende, og de intrafamiliære forhold takles oftest uden problemer.

Hvis den rådsøgende ikke har kontakt med alle sine slægtninge, kan den klinisk genetiske afdeling kontakte familiemedlemmer med øget kræftrisiko. Sundhedsministeriet har ved forespørgsel anført følgende elementer, som bør indgå i vurderingen af, om en kontakt til familiemedlemmet er rimeligt:

- Det drejer sig om en alvorlig genetisk betinget sygdom med væsentlige konsekvenser for den enkeltes liv eller helbred.
- Der er en rimelig grad af sandsynlighed for, at også slægtninge har den genetiske disposition.
- Der foreligger en sikker dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen.
- De test, som benyttes for at fastslå den genetiske disposition, er sikre.
- Sygdommen kan i væsentlig grad forebygges eller behandles.

Der kan opstå et dilemma mellem lægens tavshedspligt overfor den rådsøgende og pligten til at informere andre familiemedlemmer om deres sygdomsrisiko, hvor forebyggende/tidlig diagnostik er et tilbud.

19.1.3 Molekylærgenetisk analyse

Molekylærgenetisk diagnostik består af to forskellige analysetyper med deraf følgende forskellige problemstillinger:

- Mutationsscreening, hvor der eftersøges for "familiens mutation" (= den genforandring som forekommer i familien) (analysetid ca. 3 måneder). Blodprøve fra en person med sygdommen undersøges.
- Prædiktiv/præsymptomatisk gentest, hvor raske familiemedlemmer undersøges for "familiens mutation", hvis det ved mutationsscreeningen lykkedes at identificere en sådan (analysetid ca. 1 måned).

Hvis der ved genetisk rådgivning findes indikation for molekylærgenetisk analyse, tilbydes familien dette. Indikation er begrundet formodning om dominant nedarvet sygdom. Såvel eventuelle fordele som ulemper angives (se senere under psykosociale aspekter).

I dag er det kun muligt at tilbyde genetisk analyse af en blodprøve fra en nulevende patient med bryst- eller æggestokkræft. Alternativt kan nedfrosset væv anvendes, og her foretrækkes benigt væv. Paraffin-indstøbt væv er ikke velegnet.

Formålet med molekylærgenetisk testning er at kunne foretage en mere nøjagtig vurdering af de disponerede personers kræftisiko, herunder at kunne frikende ca. halvdelen af risikopersonerne for at have øget kræftisiko.

Hvis der ikke identificeres en sygdomsdisponerende mutation i familien, orienteres den rådsøgende om, at man i familien med de nugældende analysemetoder og -tilbud ikke kan påvise den sygdomsfremkaldende mutation, og at arvelig bryst- og æggestokkræft stadig er mest sandsynlig, idet risikovurderingen er baseret på stamtræet. Oftest aftales at gemme resten af DNA'et, såfremt der senere skulle komme bedre analysemetoder, og/eller der identificeres "nye" BRCA-gener. Alle risikopersoner henvises efter ønske til forebyggende kontrol/operation eller lignende. Nogle afdelinger fremsendes resumé til henvisende instans, den praktiserende læge og den rådsøgende selv. Familien informeres om HBOC-registret og tilmeldes hertil, medmindre det ikke ønskes af familien.

Kun i 20 - 30% af de familier, hvor der foretages mutationsskreening, lykkes det at påvise den sygdomsfremkaldende mutation. Dette skyldes, at de eksisterende analysemetoder ikke har 100% følsomhed, hvilket vil sige, at det i dag ikke er muligt at påvise alle mutationer, som er tilstede. Det kan også skyldes, at der i den undersøgte familie forekommer en mutation i et endnu ukendt gen, eller at der er tale om polygen arv.

Hvis en sygdomsdisponerende mutation identificeres i familien, fortsættes med prædiktiv gentest for denne mutation af de familiemedlemmer, som er interesserede. Nære slægtninge (søskende, forældre, børn) har 50% risiko for at have arvet denne mutation. Hvis en person frikendes for at have arvet "familiens mutation", har den pågældende samme risiko for kræft som resten af befolkningen, og der er derfor ikke indikation for at tilbyde et klinisk undersøgelsesprogram, udover hvad der tilbydes normalbefolkningen.

Når svar på den prædiktive gentest foreligger, indkaldes personen med ledsager til svarafgivelse. Herefter fremsendes - afhængig af analyseresultatet - henvisninger forebyggende interventioner (f.eks. regelmæssig kontrol og/eller forebyggende operation) samt opdateringer til HBOC-registret. Der fremsendes resumé til henvisende instans, den praktiserende læge og den rådeende. Dette aftales ved rådgivningen. Mutationspositive personer tilbydes ofte en opfølgende samtale efter ca. 3 måneder. Hele forløbet kan nemt strække sig over et års tid eller mere.

Den genetiske rådgivning lægger stor vægt på, at molekylærgenetisk diagnostik altid kombineres med rådgivning. En undersøgelse af molekylærgenetisk diagnostik ved Familiær Adenomatøs Polypose viste, at i 31,6% af tilfældene blev patienterne fejlinformeret af lægen (12). Resultatet af gentesten blev ikke videregivet korrekt, og medførte f.eks. at personer med forhøjet risiko dermed ikke blev henvist til regelmæssige tarmundersøgelser. Man kunne frygte, at denne fejlprocent kunne være endnu højere ved arvelig bryst- og æggestokkræft, hvor det er mere kompliceret at stille diagnosen.

Der foreligger amerikanske forskrifter for informeret samtykke (informed consent) for molekylærgenetisk diagnostik (12 - 16), og i Danmark forventes der snarligt at foreligge skriftlige rekommandationer herfor.

19.1.3.1 BRCA1 og BRCA2

Det første "brystkræftgen", BRCA1 blev lokaliseret til kromosom 17's lange arm i 1990, og genet blev isoleret i 1994 (17, 18). BRCA2 blev lokaliseret til kromosom 13 i 1994, og indenfor 1 år var genet isoleret (19). Kvinder, der er bærere af medfødte BRCA1- eller BRCA2-mutationer, har en meget høj livstidsrisiko for brystkræft (også dobbeltsidigt) og/eller kræft i æggestok/æggeleder. Alle de kvindelige bærere får dog ikke kræft, ligesom risikoen kun er let forøget hos mænd. Dette fænomen er også kendt fra andre dominant arvelige sygdomme (nedsat penetrans). Årsagen er ukendt, men teoretiske overvejelser omfatter samspil med andre gener, livsstil og miljø. Den nedsatte penetrans skyldes formentlig, at en række andre somatiske mutationer er nødvendige, før en celle undergår malign transformation.

BRCA1-mutationer er påvist hos 15 – 20% af patienter med en positiv slægtshistorie for brystkræft, og 60 – 80% af patienter med både bryst- og æggestokkræft i familien (20, 21). Livstidsrisikoen for brystkræft har hos bærere af BRCA1-mutationer varieret mellem 56% og 87% i forskellige undersøgelser (22 - 24). Den mediane alder på diagnosetidspunktet for brystkræft er 42 år hos BRCA1-mutationsbærere, hvilket er 20 år tidligere end hos patienter med spontane tumorer (25). Livstidsrisikoen for æggestokkræft varierer mellem 20 og 60% og det er uafklaret om æggestokkræft debutere tidligere i livet hos mutationsbærere (24, 26).

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

BRCA1- og BRCA2-bærere har muligvis også en moderat øget risiko for andre kræftsygdomme, herunder blærehalskirtelkræft, bygspytkirtelkræft og malignt melanom (29, 30).

19.1.3.2 TP53, CHEK2, PTEN, STK11, ATM

Mutationer i andre gener øger også risikoen for brystkræft, men kvantitativt har disse en mindre betydning end BRCA1 og BRCA2 (31). Mutationer i disse andre gener øger samtidigt risikoen for kræftformer, hvor der ikke er mulighed for profylakse eller tidlig diagnostik og molekylærgenetiske analyser udføres derfor ikke rutinemæssigt på andre gener end BRCA1 og BRCA2.

Brystkræft er en del af Li-Fraumeni syndrom, der ofte skyldes en medfødt mutation i TP53. Bærere af TP53-mutationer får ofte flere kræftsygdomme i barndommen eller tidligt i voksenalderen, inklusiv brystkræft, sarkomer og hjernetumorer (32).

Mutationer i CHEK2-genet medfører muligvis let forhøjet risiko for brystkræft, men dette er endnu uafklaret (33, 34).

Patienter med Cowdens syndrom, som skyldes mutationer i PTEN-genet, får en række hudmanifestationer, tarmpolypper og kræft i skjoldbruskkirtlen og har også øget risiko for brystkræft (35).

Mutationer i STK11-genet (kaldes også LKB1) er årsagen til Peutz-Jegher syndromet med hamartomatøse polypper i tyndtarmen og pigmenterede maculae i mundhulen og på læber, fingre og tæer. Bærere af STK11/LKB1-mutationer har også øget risiko for brystkræft (36).

Ataxia-telangiectasi er en autosomal recessiv arvelig sygdom, der skyldes mutationer i begge kopier af ATM-genet. Risikoen for kræft er forøget 50 til 150 gange hos patienter med ataxia-telangiectasi, der samtidig er kendetegnet ved tidlig indsættende ataxi, immuninkompetence og radio-hypersensitivitet (37). Det tyder på, at kræftirisikoen er øget hos personer, der er heterozygote for ATM-mutationer. Der er publiceret fire kohorteundersøgelser, som samstemmende påviser en øget risiko for brystkræft hos kvindelige slægtninge til patienter med ataxia-telangiectasi. En samlet analyse af de publicerede kohorteundersøgelserne viser en relativ risiko på 2,4 (95% CI; 1,3 – 3,3), og baseres totalt på 67 patienter (38 - 41). Den eneste publicerede case-kontrol undersøgelse støtter imidlertid ikke resultaterne fra de meget små kohortesudier (42). To af 202 (1%) undersøgte raske kontroller var ATM-heterozygoter mod 2 ud af 401 (0,5%) patienter med tidlig debut af brystkræft. I 99 familier med ataxia-telangiectasi var 25 ud 33 patienter med brystkræft ATM-heterozygoter mod forventet 14,9 (Odds ratio 3,8; 95% CI 1,7 – 8,4) (43). Den relative rate af ATM-heterozygoter var mod forventet højst hos brystkræftpatienter, der var ældre end 60 år på diagnostidspunktet. Nyere nordisk undersøgelse viser at risikoen først og fremmest er knyttet til mødre (før 55 års alderen) til syge børn - ikke anlægsbærer status per se (44).

19.1.4 Henvisninger til genetisk rådgivning

Henvisninger til genetisk rådgivning modtages fra almen praksis, hospitalsafdelinger og speciallægepraksis, og det anbefales, at mindst ét af de følgende kriterier er opfyldt:

- En person med brystkræft før 40 års alderen.
- En person med både bryst- og æggestokkræft.
- To førstegradsslægtninge med brystkræft før 50 år eller æggestokkræft.

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

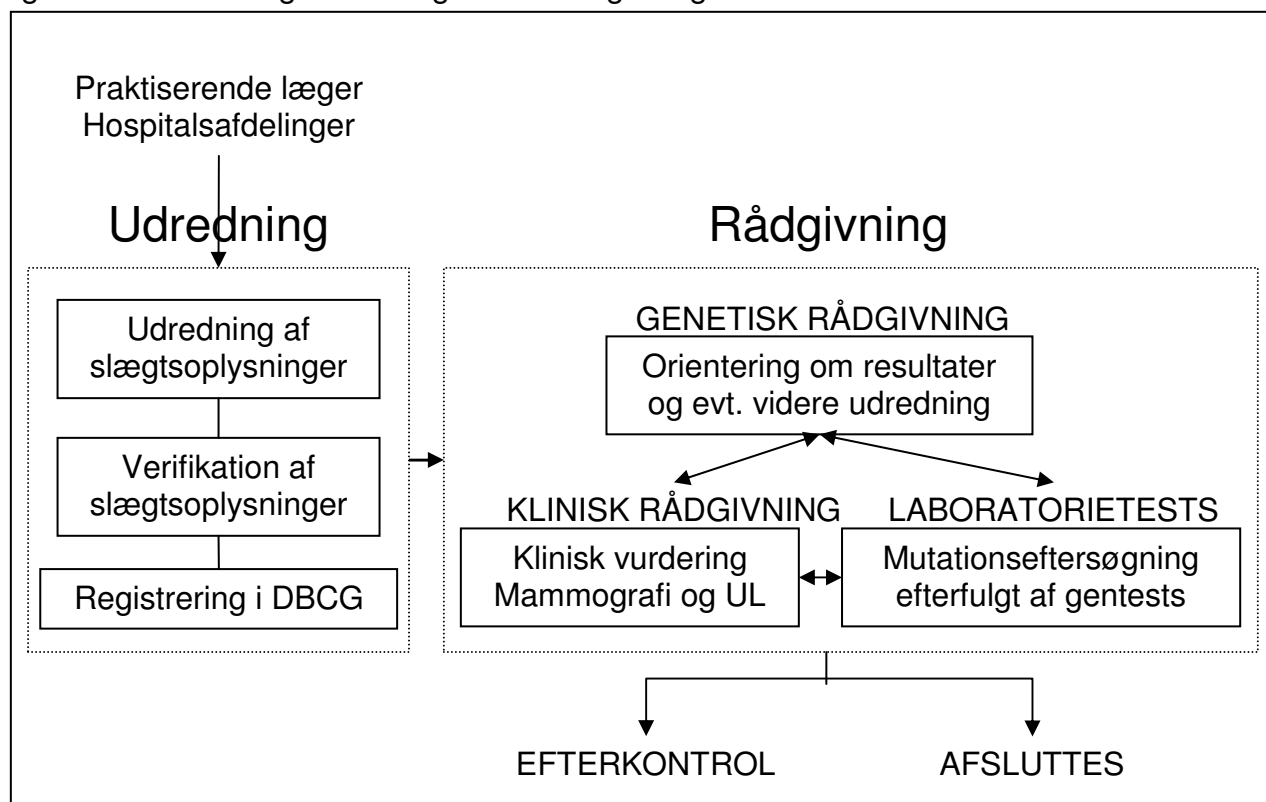
For patienter med bryst- eller æggestokkræft gælder ovenstående retningslinier, og for raske familiemedlemmer gælder det for førstegradsslægtning, eller andengradsslægtninge via en mand, til en af de afficerede.

Andre familieanamneser kan give anledning til mistanke om arvelig bryst- og/eller æggestokkræft. Konferer gerne med en klinisk genetisk afdeling inden henvisning.

Henvisninger fremsendes til den regionale klinisk genetiske afdeling:

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

Fig. 17.1 Flowdiagram over genetisk rådgivning



19.1.4.1 BRCA-analyse

BRCA-analyse udføres af flg. laboratorier i Danmark:

- Klinisk Genetik afd. KKA, Odense Universitetshospital.
- Klinisk Biokemisk afd., Rigshospitalet.

- Klinisk Biokemisk afd., Ålborg Sygehus.
- Klinisk Biokemisk afd., Herlev Sygehus.

19.1.4.2 HBOC-registret

HBOC-registret er en del af DBCG-registret (Danish Breast Cancer Cooperative Group).

Når der påbegyndes udredning af en familie, hvor der er mistanke om forøget risiko for brystkræft og/eller æggestokkræft, anmoder den klinisk genetiske afdeling HBOC-registret om et B-nr., der knyttes til den pågældende familie. Den rådsøgende, der har påbegyndt familieudredningen, giver tilladelse til registreringen.

Når familien er udredt, udfyldes et familieskema, hvorpå det registreres, hvilken risikogruppe familien tilhører: Høj risiko, moderat risiko eller ikke væsentligt øget risiko.

Hvis familien tilhører moderat- eller højriskogruppen, udfyldes et personschema efter informeret samtykke for hvert familiemedlem, der henvises til kontrolundersøgelser. De kliniske afdelinger, der foretager kontrolundersøgelser, sender kopi af flow-skemaet til registret.

19.1.4.3 Klinisk rådgivning og kontrol

Familier med HBOC kan opdeles i fire grupper:

- BRCA1/2-positiv:
Familie med påvist BRCA1/2-mutation.
- Høj-risiko for c. mammae og c. ovarii:
Familie, hvor forekomst af brystkræft og æggestokkræft sandsynliggør en monogen arvelig, højpenetrant risiko, og hvor mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på > 30% eller for æggestokkræft på > 10%. Dette inkluderer familier, hvor BRCA1/2-mutationer ikke kan påvises, eller at analysen ikke er udført.
- Høj-risiko for c. mammae:
Familie, hvor forekomsten af brystkræft sandsynliggør en monogen arvelig, højpenetrant risiko, og hvor mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på > 30%.
- Moderat-risiko for c. mammae:
Familie, hvor ovenstående ikke er tilfældet, men forekomsten af brystkræft bevirker, at mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på 20 - 29%.

Tilbud om screening af bryst og underliv afhænger af denne risikoklassifikation (se afsnit 17.2 og 17.3). Personer med 50% sandsynlighed for en BRCA1/2-mutation tilbydes skreening som Høj-risiko for c. mammae og c. ovarii.

Referencer:

1. Koch M and Hill GB. Problems in establishing accurate family history in patients with ovarian cancer of epithelial origin. *Cancer Detect.Prev.* 10:279-283; 1987.
2. Kerber RA. and Slattey ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J.Epidemiol.* 146:244-248; 1997.
3. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, et al. Breast cancer (1). *N.Engl.J.Med.* 327:319-328; 1992.
4. Katballe N, Juul S, Christensen M, et al. Patient accuracy of reporting on hereditary non-polyposis colorectal cancer-related malignancy in family members. *British Journal of Surgery* 2001;88(9):1228-1233.
5. Love RR, Evans AM, Josten DM. The accuracy of patient reports of a family history of cancer. *Journal of Chronical Diseases* 1985;38(4):289-293. Evidens: 2b

6. Sijmons RH, Boonstra AE, Reefhuis J, et al. Accuracy of family history of cancer: clinical genetic implications. *European Journal of Human Genetics* 2000;8(3):181-186. Evidens: 2b
7. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 273:577-585; 1995.
8. Vogel VG. Management of patients at high risk for breast cancer. Blackwell Scientific Publications; 2001;
9. Offit K. Clinical Cancer Genetics. Wiley-Liss; 1998;
10. Hodgson SV and Maher ER. A practical guide to human cancer genetics. Cambridge University Press; 1999.
11. Kelly PT. Will cancer risk assessment and counseling services survive genetic testing? *Acta Oncologica* 1999;38(6):743-746.
12. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *New England Journal of Medicine* 1997;336(12):823-827.
13. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(5):1730-1736.
14. Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. *American Journal of Human Genetics* 1998;62(2):474-483.
15. Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. *Seminars in Surgical Oncology* 2000;18(4):347-357. Evidens: 5
16. Terdiman JP, Conrad PG, Sleisenger MH. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures. *American Journal of Gastroenterology* 1999;94(9):2344-2356.
17. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-1689; 1990.
18. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71; 1994.
19. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-792; 1995.
20. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 336:1409-1415; 1997.
21. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer [see comments]. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:943-949; 1999.
22. Fodor FH, Weston A, Bleiweiss IJ, et al. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J.Hum.Genet.* 63:45-51; 1998.
23. Easton DF, Ford D and Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am.J.Hum.Genet.* 56:265-271; 1995.
24. Struwing JP, Tarone RE, Brody LC, et al. BRCA1 mutations in young women with breast cancer [letter]. *Lancet* 347:1493; 1996.
25. Gayther SA, Mangion J, Russell P, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat.Genet.* 15:103-105; 1997.
26. Easton DF, Narod SA, Ford D, et al. The genetic epidemiology of BRCA1. Breast Cancer Linkage Consortium [letter]. *Lancet* 344:761 1994.
27. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 336:1401-1408; 1997.
28. Skolnick MH, Frank T, Shattuck-Eidens D, et al. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Pathol.Biol.(Paris)* 45:245-249; 1997.
29. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:1241-1247; 1999.
30. Hodgson SV, Morrison PJ, Irving M. Breast cancer genetics: Unsolved questions and open perspectives in an expanding clinical practice. *Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)* 2004;129C:56-54.
31. Kerangueven F, Essioux L, Dib A., et al. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 10:1023-1026; 1995.
32. Harris CC and Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. [Review]. *N.Engl.J.Med.* 329:1318-1327; 1993.
33. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 286:2528-2531; 1999.

34. The CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Genet* 2002;31:55-59. Evidens: 3.
35. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat.Genet.* 16:64-67; 1997.
36. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann.Intern.Med.* 128:896-899; 1998.
37. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, et al. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.* 316:1289-1294; 1987.
38. Swift M, Morrell D, Massey RB, et al. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.* 325:1831-1836; 1991.
39. Inskip HM, Kinlen LJ, Taylor AM, et al. Risk of breast cancer and other cancers in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Br.J.Cancer* 79:1304-1307; 1999.
40. Janin N, Andrieu N, Ossian K, et al. Breast cancer risk in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br.J.Cancer* 80:1042-1045; 1999.
41. Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. *J.Natl.Cancer Inst.* 93:121-127; 2001.
42. FitzGerald MG, Bean JM, Hegde SR, et al. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat.Genet.* 15:307-310; 1997.
43. Athma P, Rappaport R, Swift M. Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet.Cytogenet.* 92:130-134; 1996.
44. Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, et al. Breast and other cancers in 1445 blood relatives of 75 Nordic patients with ataxia telangiectasia. *Br J Cancer* 2005;93(2):260-265. Evidens: 2.
45. Gen-undersøgelse hos raske. 2000. <http://www.etiskraad.dk/>.

19.2 Intervention hos raske risikopersoner

19.2.1 Brystkræft

19.2.1.1 Resume

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

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

- Bryst selv-undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 20%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 17.1.
- MR-scanning kan anvendes som en komponent i den klinisk billeddiagnostiske mammaundersøgelse, men anbefales ikke som eneste screeningsmetode udenfor forsøgsprotokoller.
- Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos kvinder med en høj livstidsrisiko, der har gennemført et genetisk rådgivningsforløb.
- Salpingo-oophorektomi kan reducere risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko ($\leq 30\%$)

anbefales salpingo-oophorektomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko (> 30%) bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.

- Hormonal kontraception fører på kort sigt til en lille øgning af risikoen for brystkræft hos kvinder i baggrundsbefolkningen. Samme effekt opnås formentlig hos kvinder med arvelig disposition til brystkræft. Hormonal kontraception reducerer formentlig samtidig risikoen for æggestokkræft. Effekten på restlevetiden er ukendt.
- Hormonal substitution efter menopausen frarådes generelt hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for brystkræft.
- Det er uafklaret om Tamoxifen, Raloxifen eller andre østrogen receptor modulatorer reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1/2 mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for brystkræft med 35 – 40% hos kvinder med moderat øget risiko (20 – 30%) for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for brystkræft medfører en levetidsgevinst.

19.2.1.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.2.1.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.2.1.4 Screening

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

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

Resultaterne fra to store randomiserede forsøg, et forsøg uden randomisering, to kohortestudier og tre case-kontrol studier er samlet i et systematisk overview, der konkluderer at BSU ikke har en gavnlige effekt, men derimod direkte kan være skadelig (grad Ib og III) (1). Et senere Cochrane review kom til samme konklusion i en sammenfatning, der kun omfattede de to randomiserede forsøg (2). I de to randomiserede forsøg indgik henholdsvis 267.040 kinesiske kvinder i alderen 31 til 64 år og 122.471 russiske kvinder i alderen 40 til 64 år, og viste hverken selvstændigt eller i de to systematiske reviews en gavnlige effekt af BSU på dødeligheden af brystkræft eller sygdomsstadie på diagnosetidspunktet (1, 2). Oplæring i BSU fører til diagnosticering af flere benigne læsioner i screeningsgruppen, uden samtidig øgning i antallet af diagnosticerede brystkræfttilfælde. Værdien af BSU er ikke belyst hos specifikke risikogrupper, herunder kvinder med arvelig disposition til brystkræft.

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

- **Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 20%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 17.1.**

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

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

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

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der belyser værdien af mammografiscreening (KBMU eller SMAM) hos bærere af mutationer i BRCA1/2 eller hos kvinder med dominant arvelig disposition. Observationelle studier viser samstemmende, at mammografiscreening af kvinder under 50 år med familiær disposition fører til diagnosticering af flere tilfælde af brystkræft end forventet, og hovedparten diagnosticeres i et tidligt stadie (14, 15, 16) (Grad IV).

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

regneeksemplerne er der specifikt taget udgangspunkt i kvinder med familiær disposition, og forfatterne konkluderer, at risikoen er specielt høj ved screening før 30 års alderen, eller før 40 års alderen, hvis følsomheden er øget på grund af den arvelige disposition (20).

Ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) (21) og NIH (7) samt i Europa (Biomed2) (22) er enige om at anbefale, at kvindelige bærere af BRCA1/2 mutationer bør starte årlig KBMU i aldersintervallet 25 – 35 år. Endvidere er der enighed om, at den samme kliniske enhed i videst mulige omfang bør forestå alle kontrollerne, og at tidligere undersøgelser skal bruges til sammenligning. Intervallerne mellem kontrollerne og mammografi-metoden bør endvidere afhænge af personens alder og risiko jævnfør Tabel 17.1.

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

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

Tabel 17.1 Screening for brystkræft

	BRCA1/2-positive	Høj-risiko familie	Moderat-risiko familie
< 50 år	Klinisk mammografi årligt fra 30 år #	Klinisk mammografi årligt fra 30 år	Klinisk mammografi årligt fra 40 år
50 – 69 år	Klinisk mammografi årligt #	Screeningsmammografi hvert 2. år	Screeningsmammografi hvert 2. år
> 69 år	Screeningsmammografi hvert 2. år	Ingen	Ingen

BRCA1/2 – positive vil blive tilbudt at indgå i projekt som inkluderer MR-mammografi

19.2.1.5 Profylaktisk kirurgi

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

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der kan belyser værdien af profylaktisk mastektomi hos bærere af mutationer i BRCA1/2, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for brystkræft. Der er heller ikke publiceret større prospektive undersøgelser af uselekterede kohorter med præsymptomatisk evaluering af sygdomsrisikoen. Ved profylaktisk simpel mastektomi tilstræbes al kirtelvæv fjernet inklusiv processus axillaris og fascien over m. pectoralis major samt hele papillære areolaområdet. Man kan ikke garantere at al mammavæv bliver fjernet, og kasuistiske

meddelelser har bekræftet, at brystkræft kan forekomme efter profylaktisk kirurgi. Sempel mastektomi medfører risiko for bevægindskrækning i skulderen.

Værdien af profylaktisk mastektomi er søgt belyst i en lille prospektiv hollandsk serie af kvinder, der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2 (24). Under en opfølgning, der var mindre end tre år, fik 8 af 63 kvinder i kontrolgruppen påvist brystkræft medens ingen af de 76, der havde valgt profylaktisk mastektomi, fik påvist brystkræft (Grad IV). Værdien af profylaktisk mastektomi er også søgt vurderet i to mindre retrospektive patientserier. På Mayo klinikken identificerede man de kvinder, der over en 30 års periode havde fået foretaget profylaktisk mastektomi. I undersøgelsen indgik der 214 kvinder, som på baggrund af slægtsoplysningerne blev vurderet til at have en høj risiko for brystkræft, samt 425 kvinder, som på baggrund af Gail modellen havde en moderat øget risiko for brystkræft. Opgørelsen blev baseret på en sammenligning med den forventede hyppighed af brystkræft hos søstre til højrisiko gruppen og den forventede hyppighed beregnet i Gail modellen for gruppen med moderat øget risiko. I begge grupper medførte profylaktisk mastektomi en 90% reduktion af risikoen for brystkræft (25). Ved mutationseftersporing i højrisikogruppen er der identificeret 28 bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2, og ingen af disse har fået påvist brystkræft (26). I en Italiensk undersøgelse blev 1.244 kvinder, der havde fået foretaget profylaktisk mastektomi, identificeret retrospektivt, og hyppigheden af brystkræft var lavere i studiegruppen end i baggrundsbefolkningen (27). Indikationen for indgrebet kunne dog ikke rekonstrueres ud fra journaloplysningerne. Brystreduktion har i en efterundersøgelse af 7.720 danske kvinder ført til en 39 - 50% reduktion af risikoen for brystkræft (28). Tilsvarende resultater er genfundet af andre (29, 30).

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

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

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der kan belyser værdien af salpingo-oophorektomi hos bærere af mutationer i BRCA1/2, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for brystkræft. I en prospektiv undersøgelse af 170 kvindelige bærere af risikogivende BRCA mutationer valgte 98 at få foretaget profylaktisk salpingo-oophorektomi, medens 72 valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125 bestemmelse. Efter en median opfølgning på 24 måneder var der diagnosticeret 3 med c. mammae og 1 med peritoneal cancer i interventionsgruppen, mod henholdsvis 8 med c. mammae og 4 med c. ovarii i screeningsgruppen (32). Tid til debut af de relevante kræftsygdommen var i en multivariat-analyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0,74). Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor salpingo-

oophorektomi medførte en 50% (95% CI: 33 – 84%) reduktion i forekomsten af brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1 mutationer (33), og effekten var interessant nok også tilstede hos kvinder, der modtog hormonsubstitution efter operationen. Resultatet er også i overensstemmelse med store kohortestudier, der har vist en tilsvarende reduktion af risikoen for brystkræft efter salpingo-oophorektomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen (34, 35).

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

19.2.1.6 Behandling med østrogener og SERM's

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

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

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

- **Hormonal substitution efter menopausen frarådes generelt hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for brystkræft.**

Hormonal substitution øger risikoen for brystkræft (evidens level 1a) og reducerer ikke risikoen for kroniske sygdomme som f.eks. knogleskørhed eller demens (39, 39a, 39b). En meta-analyse baseret på 51 undersøgelser viser en relativ risiko for brystkræft på 1,35 (95% CI: 1,21 – 1,49) hos kvinder i baggrundsbefolkningen, der efter menopausen har brugt hormonal substitution i mere end 5 år (39). Lignede resultater er fundet i et RCT studie Women's Health Initiative (WHI) (40) og et kohortestudie Million Women Study (MWS) (41). Hos patienter, der får brystkræft efter hormonal substitution, er sygdommen ofte mindre udbredt på diagnosetidspunktet. Hos en lille gruppe af kendte bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2 førte hormonal substitution efter oophorektomi ikke til modifikation i effekten af oophorektomien på risikoen for brystkræft (33). Det er usikkert om familiær forekomst af brystkræft medfører en

yderligere øgning af risikoen for brystkræft efter brug af hormonal substitution. Hormonal substitution frarådes generelt hos kvinder med en forhøjet risiko for brystkræft, men det er en uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper.

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

Tamoxifen har en kombination af østrogen agonistiske og antagonistiske virkninger og benævnes derfor også som en østrogen receptor modulator (SERM). Tamoxifen er det eneste SERM med en veldokumenteret effekt på den recidivfrie og totale overlevelse hos patienter med operabel brystkræft (42). Tamoxifen halverer endvidere risikoen for modsidig brystkræft (43, 39). Samtidig er toksiciteten ringe, hvilket indtil videre har ført til fire store randomiserede forsøg, der belyser den forebyggende værdi af Tamoxifen. I NSABP P-1 blev 13.388 kvinder randomiseret til Tamoxifen 20 mg dagligt eller kontrol. Undersøgelsen viste en 48% reduktion i forekomsten af brystkræft efter en middel observationstid på 42 måneder (44). To Europæiske forsøg har dog ikke kunnet genfinde resultatet (45, 46), og en fjerde undersøgelse er endnu ikke afsluttet (IBIS-1). Resultaterne er samlet i en meta-analyse, som viser en samlet 35 – 40% reduktion i forekomsten af brystkræft (47). De allerede publicerede forsøg har primært inkluderet postmenopausale kvinder med en moderat øget risiko for brystkræft. Det er endnu uafklaret om Tamoxifen forebygger brystkræft i høj-risikogruppen. Bærere af BRCA1 mutationer får ofte hormonreceptor negative tumorer, som formentlig ikke forebygges af Tamoxifen.

MORE undersøgelsen (Multiple Outcome Raloxifen Evaluation) havde brystkræft som et sekundært endpoint. Undersøgelsen omfattede postmenopausale kvinder med osteoporose og i placebogruppen var raten af brystkræft 3,6 per 1.000 kvindeår mod 0,9 per 1.000 kvindeår i Raloxifen gruppen. Totalt er sammenligningen dog baseret på 40 tilfælde af brystkræft, og den forebyggende effekt overfor brystkræft var ikke undersøgelsens hovedformål (48). MORE undersøgelsens resultater tillader derfor ikke en anbefaling af Raloxifen, trods en høj statistisk styrke (og dermed grad 1c evidens).

19.2.2 Æggestokkræft

19.2.2.1 Resume

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

- Kvinder med dominant arvelig disposition til c. ovarii bør informeres om fordele og ulemper ved årlig screening med CA125 og vaginal ultralydskanning (VUS). Kvinder, der ønsker screening, bør tilbydes dette fra 30 års alderen.

- Gynækologisk undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Kvinder, der er bærere af en risikogivende BRCA1 eller BRCA2 mutation, bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorektomi og om fordele og ulemper ved hormonal substitution.
- Det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Det er uafklaret om fertilitetsfremmende hormonbehandling påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Der er uafklaret om hormonal substitution eller behandling med østrogen receptor modulatorer påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for sygdommen, men hvis risikoen modificeres, er effekten lille.
- Screening for æggestokkræft.
- Gynækologisk undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.

19.2.2.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.2.2.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

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

Der er ikke gennemført randomiserede forsøg, der kan belyse værdien af screening for æggestokkræft hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen. I en serie på 180 kvinder med familiær disposition til æggestokkræft, har man på det Norske Radiumhospital anvendt VUS og CA125 ved screening. I første screeningsrunde blev der påvist 4 borderline tumorer og 5 maligne epitheliale tumorer (1 stadie I og 4 stadie III). CA125 var forhøjet hos en patient med en borderline tumor og hos 3 af de 4 patienter med stadie III tumorer (49). Samme resultat er fundet i andre små og ukontrollerede undersøgelser af screening i risikogrupper (50), medens der i andre ikke er påvist c. ovarii (51, 52).

Den relativt lave hyppighed af æggestokkræft i baggrundsbefolkningen begrænser formentlig udbyttet ved screening yderligere. En systematisk gennemgang af alle prospektive screeningsundersøgelser konkluderede i 1998, at screening kan føre til tidlig diagnose af æggestokkræft (53). Screening med CA125 og VUS førte til at henholdsvis 50% (95% CI 22 - 77) og 75% (95% CI 35 - 97) blev diagnosticeret i stadie I. Ved årlig screening er sensitiviteten af CA125 cirka 80%, medens VUS har en sensiti-

vitet tæt på 100%. Raten af falsk positive er 0,1 – 0,6% for CA125 og 1,2 – 2,5% for VUS. Mellem 3 og 12% af kvinderne vil blive genindkaldt til yderligere undersøgelser og 0,5 - 1% af kvinderne vil få komplikationer i forbindelse med kirurgi. De tilgængelige undersøgelser gav ikke holdepunkter for en forlænget c. ovarii specifik overlevelse ved screening med CA125 og/eller VUS enten alene eller i kombination. To randomiserede forsøg, der er publiceret efter 1998, har inkluderet henholdsvis 21.935 og 14.469 kvinder, men har alligevel ikke den nødvendige styrke. Jacobs et al. randomiserede 21.935 postmenopausale kvinder til kontrol vs screening årligt med CA125 i tre år. Kvinder med CA125 koncentrationer over 30 U/ml fik efterfølgende foretaget VUS. Screening førte til en signifikant længere levetid hos de kvinder, der fik påvist æggestokkræft, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. æggestokkræft. Der blev udført 5 operationer for hver cancer, der blev påvist (54). Van Nagell et al. randomiserede 14.469 kvinder til årlig VUS vs kontrol. Ved positive fund blev VUS gentaget efter 4 – 6 uger, og ved vedvarende fund blev der suppleret med CA125 og farve-doppler VUS. Der blev udført 10 operationer for hver af de 17 cancere, der blev påvist i VUS gruppen (55). Screening førte også i denne undersøgelse til en signifikant længere levetid hos de kvinder, der fik påvist æggestokkræft, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. æggestokkræft (55). UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS) er efterfølgende initieret i januar 2001, og forventes at rekruttere 200.000 postmenopausale kvinder. En randomiseret undersøgelse organiseret af NCI i USA forventes at rekruttere 74.000 kvinder, der randomiseres til screening for ovarie- lunge- og kolorektalcancer vs kontrol. Ved screening for c. ovarii anvendes CA125 og VUS.

Serum CA125 er den bedst beskrevne og mest anvendte tumormarkør ved screening for æggestokkræft. En bedre specificitet kan muligvis opnås via nyere assays (56), og algoritmer, der tager hensyn til personens alder, ændringen i CA125 og den absolutte værdi (57). Specielt kan nyere tumormarkører vise sig velegnede hos præmenopausale kvinder med høje CA125 værdier (56). Benigne lidelser kan medføre forhøjet CA125, og CA125 er kun forhøjet hos 50 – 60% af patienterne med tidlig c. ovarii (58).

På trods af den åbenlyse mangel på data er ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) (21) og NIH (59) samt i Europa (Biomed2) (22) enige om, at kvinder med dominant arvelig disposition til c. ovarii bør tilbydes årlig screening for c. ovarii med VUS og CA125 (niveau 5 evidens).

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

19.2.2.4 Profylaktisk kirurgi

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

Der er ikke gennemført randomiserede forsøg der belyser om salpingo-oophorektomi reducerer risikoen for æggestokkræft eller cancer tubae uterinae hos kvinder med risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 eller hos kvinder, der er arveligt disponeret til de to kræftsygdomme. Efter en median opfølgning på 24 måneder blev der i en prospektiv undersøgelse påvist et tilfælde af peritoneal cancer hos 98 kvindelige

bærere af risikogivende BRCA mutationer, mod fire tilfælde af æggestokkræft hos 72, der valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125. Forskellen er ikke statistisk signifikant, men den totale reduktion i c. mammae og relevant gynækologisk cancer var signifikant (32). Tid til debut af de relevante kræftsygdommen var i en multivariatanalyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0,74). Flere små patientserier antyder at profylaktisk ovariektomi medfører en nedsættelse af risikoen for æggestokkræft. Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor der er påvist en 90 – 95% reduktion i risikoen for relevant gynækologisk cancer ved (salpingo) - oophorektomi hos bærere af risikogivende mutationer (60) (niveau 4 evidens). I overensstemmelse med dette er der påvist små og kliniske ikke erkendelige æggestokkræft hos 9 – 18% ved profylaktisk ovariektomi hos bærere af risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 (61, 62). Der er dog en forhøjet risiko for cancer i peritoneum, selv efter ovariektomi (63, 64) ligesom risikoen for cancer kan være forhøjet i tubae uterinae, hvis de efterlades in situ (65,66).

Det optimale alderstidspunkt for et evt. profylaktisk indgreb ikke er velbelyst. Indtil 40 års alderen er risikoen for æggestokkræft lav, selv hos høj-risiko kvinder, og udskydelse indtil den naturlige menopause medfører, at mange af de negative konsekvenser kan undgås. Hvis kvinden med indgrebet samtidigt ønsker størst mulig reduktion af risikoen for c. mammae (se afsnittet om brystkræft) skal ovariektomien formentlig gennemføres omkring 35 års alderen (33). Internationalt er der ikke koncensus vedrørende omfanget af det kirurgiske indgreb. Salpingo-oophorektomi er ikke væsentlig mere belastende en oophorectomi, og bør foretrækkes af hensyn til risikoen for c. tubae uterinae. Som hovedregel bør salpingo-oophorektomi udføres laproskopisk. Endelig er det en gynækologisk specialopgave at vurdere, om total hysterio-salpingo-oophorektomi bør anbefales pga. anden samtidig gynækologisk lidelse.

I et case-kontrol studie er hos bærere af risikogivende BRCA1 mutationer fundet en reduktion i risikoen for æggestokkræft efter sterilisation (OR 0,39; $p = 0,002$), men en tilsvarende effekt kunne ikke påvises hos bærere af risikogivende mutationer i BRCA2 (67).

19.2.2.5 Hormonal behandling

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

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

p-piller. COCG meta-analysen publiceret i 1992 viser en reduktion i risikoen på 34% hos kvinder, der har brugt p-piller og på 70% ved brug i mere end 6 år (70, 71).

Der findes i litteraturen ingen data, der kan bruges som baggrund ved rådgivning om fertilitetsfremmende hormonbehandling til bærere af risikogivende BRCA mutationer. I en meta-analyse af otte case-kontrol studier konkluderes det, at de biologiske årsager til infertilitet formentlig også kan indebære en øget risiko for æggestokkræft, medens fertilitetsfremmende hormonbehandling formentlig ikke indebærer en risiko (72). Bærere af risikogivende BRCA mutationer kan derfor tilbydes fertilitetsfremmende hormonbehandling efter forudgående information og samtykke.

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

Hormonal substitution af postmenopausale kvinder er uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper. Der er ikke publiceret undersøgelser, der belyser betydningen af hormonal substitution for udviklingen af æggestokkræft hos kvinder, der er bærere af risikogivende BRCA mutationer. I en meta-analyse publiceret i 2000 baseret på 15 case-kontrol og 2 kohorte undersøgelser er der ingen association mellem hormonal substitution og risikoen for æggestokkræft (73). Der var dog en betydelig heterogenitet i meta-analysen og resultatet skal derfor tages med forbehold. En tidligere meta-analyse publiceret i 1998, konkluderede derimod, at hormonal substitution forøger risikoen for c. ovarii (OR 1,15; 95% CI: 1,05 – 1,27) især ved brug i mere end 10 år (OR 1,27; 95% CI: 1,0 – 1,61) (74). Den største publicerede kohorteundersøgelse inkluderede 211.581 postmenopausale kvinder, og af disse døde 944 af c. ovarii under en samlet observationstid på 14 år. Brug af østrogen substitution i 10 år eller længere var forbundet med en øget risiko for c. ovarii (75). Ligeledes fandtes let øget risiko (RR = 1,6; 95% CI: 1,2 - 2,0) for HRT bruger sammenlignet med kvinder, som aldrig har anvendt HRT, størst ved mere end 20 års forbrug (76). Der er ingen undersøgelser, som specifikt har set på HRT til familiært disponerede kvinder. Et svensk case-kontrol studie viser, at risikoen for c. ovarii øges ved substitution med kontinuerlig østrogen og ved sekventiel gestagen. Derimod synes kontinuerlig gestagen ikke at øge risikoen for c. ovarii (77).

I en meta-analyse baseret på 55 randomiserede forsøg og 37.000 patienter behandlet med adjuverende Tamoxifen for primær brystkræft, er der fraset endometrie-cancer ikke påvist en øget risiko for død af sekundære cancer (42). Der foreligger ikke forsøg, der belyser risikoen for c. ovarii ved behandling med Raloxifen eller andre SERM's.

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

Referencer:

1. Baxter N. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? Can Med Assoc J 2001;164:1837-45.
2. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373.

3. Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, Ray R, Qin Q, Presley R, Porter P: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 89:355-365; 1997
4. Shapiro S: Report on the International Workshop on Information Systems in Breast Cancer Detection. *Cancer* 64:2645-2650; 1989
5. Miller AB, Baines CJ, Turnbull C: The role of the nurse-examiner in the National Breast Screening Study. *Can J Public Health* 82:162-167; 1991
6. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL: Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 273:149-154; 1995
7. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, Linver M, Pressman P, McGinnis L, Smith RA: American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 47:150-153; 1997
8. Gotzsche PC, Olsen O: Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129-134; 2000
9. Duffy SW: Interpretation of the breast screening trials: a commentary on the recent paper by Gotzsche and Olsen. *The Breast* 1-4; 2001
10. Tabar L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA: Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 91:1724-1731; 2001
11. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafstrom LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Save-Soderbergh J: The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 80:2091-2099; 1997
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 89:1015-1026; 1997
13. Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR: Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 282:2156-2163; 1999
14. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, Ernster V, Urban N, Cutter G, Rosenberg R, Ballard-Barbash R: Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* 133:855-863; 2000
15. Lucassen A, Watson E, Eccles D: Evidence based case report: Advice about mammography for a young woman with a family history of breast cancer. *BMJ* 322:1040-1042; 2001
16. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, van Geel AA, Menke M, Verhoog LC, van den OA, Obdeijn IM, Klijn JG: Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 19:924-930; 2001
17. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, Kreuter W, Elmore JG, Gelfand AE, Fletcher SW: Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst* 92:1657-1666; 2000
18. Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE: Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 82:220-226; 2000
19. Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ: Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 5:81-87; 1998
20. Law J: Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol* 70:62-69; 1997
21. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 277:997-1000; 1997
22. Moller P, Evans G, Haites N, Vasen H, Reis MM, Anderson E, Apold J, Hodgson S, Eccles D, Olsson H, Stoppa-Lyonnet D, Chang-Claude J, Morrison PJ, Bevilacqua G, Heimdal K, Maehle L, Laloo F, Gregory H, Preece P, Borg A, Nevin NC, Caligo M, Steel CM: Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: consensus statement from the Biomed 2 Demonstration Programme on Inherited Breast Cancer. *Dis Markers* 15:207-211; 1999
23. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al.; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004;351:427-37.
24. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345:159-64.

25. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer [see comments]. *N Engl J Med* 340:77-84; 1999
26. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1/2 mutation. *Proc AACR* 42: 2001
27. Pennesi VR, Capozzi A: Subcutaneous mastectomy, an interim report on 1244 patients. *Ann Plast Surg* 1984:340-340; 1984
28. Boice JD, Jr., Friis S, McLaughlin JK, Mellemejaer L, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr., Olsen JH: Cancer following breast reduction surgery in Denmark. *Cancer Causes Control* 8:253-258; 1997
29. Brown MH, Weinberg M, Chong N, Levine R, Holowaty E: A cohort study of breast cancer risk in breast reduction patients. *Plast Reconstr Surg* 103:1674-1681; 1999
30. Brinton LA, Persson I, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr.: Breast cancer risk in relation to amount of tissue removed during breast reduction operations in Sweden. *Cancer* 91:478-483; 2001
31. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH: Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 47:134-149; 1997
32. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346:1609-1615; 2002
33. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL: Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1475-1479; 1999
34. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA: Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 33-35; 1995
35. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA: Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 70:150-154; 1997
36. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 347:1713-1727; 1996
37. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L: Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 57:3678-3681; 1997
38. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS, Sellers TA: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 284:1791-1798; 2000
39. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350:1047-1059; 1997
40. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanic ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.
41. Beral V et al. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
42. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451-1467; 1998
43. Cuzick J, Baum M: Tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet* 2:282; 1985
44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388; 1998
45. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352:98-101; 1998
46. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P: Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 352:93-97; 1998
47. Cuzick J, Howell A: A brief review of the breast cancer prevention trials. *Eur J Cancer* 36 Suppl 4:S51-S53; 2000
48. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC: The effect of

- raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 281:2189-2197; 1999
49. Dorum A, Kristensen GB, Abeler VM, Trope CG, Moller P: Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 32A:1645-1651; 1996
 50. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJ, Collins WP: Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 306:1025-1029; 1993
 51. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G, Smrt C, Chen MD, Lopez E, Walla CA, Garber C, Cane P, Sarti DA, .: A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results. *Am J Obstet Gynecol* 169:494-501; 1993
 52. Muto MG, Cramer DW, Brown DL, Welch WR, Harlow BL, Xu H, Brucks JP, Tsao SW, Berkowitz RS: Screening for ovarian cancer: the preliminary experience of a familial ovarian cancer center. *Gynecol Oncol* 51:12-20; 1993
 53. Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA: Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2:i-84; 1998
 54. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH: Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 353:1207-1210; 1999
 55. Van NJ, Jr., Depriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ: The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 77:350-356; 2000
 56. Verheijen RH, Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P: CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 9:117-124; 1999
 57. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjovall K, Einhorn N, Chang Y, Bast RC, Jr., Knapp RC: Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer* 76:2004-2010; 1995
 58. Crump C, McIntosh MW, Urban N, Anderson G, Karlan BY: Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1107-1111; 2000
 59. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273:491-497; 1995
 60. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346:1616-1622; 2002
 61. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, Berkowitz RS, Muto MG: Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 18:2728-2732; 2000
 62. Casey MJ, Bewtra C, Hoehne LL, Tatpati AD, Lynch HT, Watson P: Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecol Oncol* 78:278-287; 2000
 63. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF, Jr.: Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 2:795-797; 1982
 64. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA: Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 71:582-588; 1993
 65. Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH, Jacobs IJ, Menko FH, Kenemans P: Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol* 76:45-50; 2000
 66. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J, Narod SA: A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 80:341-345; 2001
 67. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen SL: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 357:1467-1470; 2001
 68. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA: Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 339:424-428; 1998
 69. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, Ben Baruch G, Fishman A, Menczer J, Ebbers SM, Tucker MA, Wacholder S, Struewing JP, Friedman E, Piura B: Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345:235-240; 2001

70. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Halpern J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1175-1183; 1992
71. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1184-1203; 1992
72. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH: Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 155:217-224; 2002
73. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC: A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 53:367-375; 2000
74. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D: Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92:472-479; 1998
75. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 285:1460-1465; 2001
76. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 334-41.
77. Riman T, Dickman PW, Correia N, Norlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 94:497-504; 2002

19.3 Intervention hos patienter med bryst – og æggestokkræft

19.3.1 Patienter med brystkræft

19.3.1.1 Resume

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

- Brystbevarende kirurgi anbefales til patienter fra familier med moderat øget risiko for brystkræft (livstidsrisiko på 15% – 30%), og til alle patienter med arvelig disposition, der er fyldt 60 år, under forudsætning af patienten i øvrigt er egnet til indgrebet.
- Patienter under 60 år, der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.
- DBCG's retningslinier for postoperativ strålebehandling modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.
- Patienter, der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om risikoen for æggestokkræft og om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.
- DBCG's retningslinier for adjuverende kemoterapi modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.
- Postmenopausale patienter med ensidig arvelig brystkræft og hormon receptor positiv tumor anbefales tamoxifen i 2½ år efterfulgt af en aromatasehæmmer (anastrozol eller exemestan) i yderligere 2½ år, medens præmenopausale patienter med hormon receptor positive tumorer anbefales tamoxifen i 5 år. Raloxifen og andre østrogen receptor modulatorer kan ikke anbefales udenfor randomiserede forsøg.

- Patienter med arvelig brystkræft bør informeres om risikoen for sekundær bryst- og æggestokkræft, ligesom overvejelser omkring sekundær profylakse bør indgå i planlægningen af den primære behandling.
- Patienter med arvelig brystkræft anbefales at følge DBCG's generelle program for efterkontrol. Samtidigt anbefales patienter med unilateral brystkræft fortsat at følge DBCG's program for tidlig diagnostik af arvelig bryst- og æggestokkræft, medmindre patienten vælger profylaktisk kirurgi.
- Patienter under 60 år, der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om muligheden for profylaktisk modsidig mastektomi.
- Hormonal substitution frarådes generelt til patienter med brystkræft, men i forbindelse med profylaktisk oophorektomi hos patienter med lav risiko for recidiv før 45 års alderen bør patienten informeres om fordele og ulemper.

19.3.1.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.3.1.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.3.1.4 Kirurgi

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

En meta-analyse publiceret i 1997 viser, at brystbevarende kirurgi ikke forringer overlevelsen hos patienter, der er egnede til dette indgreb (1). DBCG's kirurgiske retningslinier indeholder en nærmere gennemgang, samt kriterier for udvælgelse til brystbevarende kirurgi. Der er dog rejst tvivl, om resultaterne fra de randomiserede forsøg tvangsfrit kan generaliseres til patienter med arvelig brystkræft. Der er ikke gennemført forsøg, hvor randomiseringen er stratificeret for BRCA1/2 mutationsstatus eller familiær disposition. BRCA1/2 status og familiær disposition er heller ikke fastlagt retrospektivt i større og uselekterede subgrupper fra de randomiserede forsøg. Indirekte retrospektive sammenligninger antyder, at overlevelsen ikke forringes hos patienter med arvelig brystkræft, men det er nødvendigt at vurdere resultaterne kritisk i betragtning af den mulige risiko for bias og den ringe materialestørrelse. En nærmere vurdering af en række andre hændelser kan dog støtte udarbejdelsen af kliniske retningslinier i fraværet af definitive overlevelsesdata. Primært omfatter disse 1) indirekte sammenligninger af overlevelsen, 2) risikoen for lokalt recidiv i brystet, 3) risikoen for en sekundær cancer i den tilbageværende del af brystet, 4) risikoen for sekundær cancer i det andet bryst, 5) risikoen for komplikationer efter strålebehandling. Der er dog et betydeligt overlap imellem de fem punkter, ligesom mængden og kvaliteten af data er meget varierende.

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

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

Efter en brystbevarende operation er det vanskeligt at adskille en sekundær tumor fra et recidiv, jævnfør det forrige afsnit. En tumor, der diagnosticeres mere end 5 år efter den primære operation, er med stor sandsynlighed en ny primær tumor, men ses kun sjældent i baggrundspopulationen af patienter med brystkræft. I den fælles DBCG-EORTC opgørelse havde kun 36 ud af 1.772 patienter et lokalt recidiv efter mere end 5 år. Efter lumpektomi havde 2,5% en ny tumor i brystet mere end 5 år efter den primære operation vs 1,6% efter mastektomi, og forskellen var ikke signifikant. Det er ikke belyst, om bærere af en BRCA1 eller BRCA2 mutation har en højere risiko for nye primære tumorer efter lumpektomi.

Det er usikkert, om resultaterne af brystbevarende kirurgi hos patienter med arvelig brystkræft er den samme som i baggrunds-patientpopulationen. Hos patienter over 60 år med arvelig brystkræft og hos patienter over 40 år med moderat øget risiko (15 –

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

19.3.1.5 Adjuverende behandling

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

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

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

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

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

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

BRCA1 og BRCA2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder da også, at en mutation i BRCA1 eller BRCA2 har betydning for flere cytotok-

siske stoffers evne til at inducere apoptose (21, 22). Resultaterne er dog ikke konklusive, og må anses for præliminære, indtil der fremkommer kontrollerede kliniske undersøgelser over emnet.

- **Postmenopausale patienter med ensidig arvelig brystkræft og hormon receptor positiv tumor anbefales tamoxifen i 2½ år efterfulgt af en aromatasehæmmer (anastrozol eller exemestan) i yderligere 2½ år, medens præmenopausale patienter med hormon receptor positive tumorer anbefales tamoxifen i 5 år. Raloxifen og andre østrogen receptor modulatorer kan ikke anbefales udenfor randomiserede forsøg.**

EBCTCG analysen publiceret i 1998 dokumenterer, at Tamoxifen reducerer recidivraten og dødeligheden hos alle kvinder med primær brystkræft, når tumoren er østrogen receptor positiv eller har ukendt receptorstatus (23). Fem års behandling med Tamoxifen reducerer samtidigt risikoen for modsidig brystkræft med 47% (SD 9; 2p < 0.00001). Anastrozol, exemestan og letrozol er 3' generations aromatasehæmmerne, som i store velgennemførte randomiserede forsøg har ført til en betydende længe sygdomsfri overlevelse, når de enten gives sekventielt efter tamoxifen eller alene (24 - 27) (Grad 1b). Tillæg af en aromatasehæmmer medfører en yderligere halvering af risikoen for modsidig brystkræft, sammenlignet med tamoxifen alene. DBCG's retningslinier for medicinsk behandling indeholder en nøje gennemgang af emnet. Et case-kontrol studie viser, at den beskyttende effekt af Tamoxifen formentlig også er tilstede hos patienter med arvelig brystkræft (24). Hos patienter, der modtog behandling med Tamoxifen, var risikoen for modsidig brystkræft reduceret med 50%, og den beskyttende effekt var også tilstede hos patienter, der fik foretaget ovariektomi og/eller fik kemoterapi (28). Effekten af Raloxifen og andre selektive østrogen receptor modulatorer er ikke belyst hos patienter med primær brystkræft.

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

19.3.1.6 Sekundære maligne lidelser

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

Forekomsten af sekundære maligne lidelser kan skyldes arv af sygdomsdisponerende mutationer, fælles miljøfaktorer, behandlingen eller tilfældige sammenfald. Epidemiologiske undersøgelser fra Danmark (29, 30, 20), England (31), Finland (32), Slovenien (33) og USA (34) har alle vist en højere øget forekomst af maligne sygdomme specielt hos yngre patienter med brystkræft. I den første opgørelse fra Cancerregisteret (29) medtog man ikke oplysninger om sekundær brystkræft og opdelte ikke patienterne i aldersgrupper. En senere opgørelse fra Cancerregister (20) har vist en kumulativ risiko for sekundære maligne sygdomme på 31% efter 25 år, hos patienter, der fik diagnosticeret brystkræft før 40 års alderen. En moderat øget risiko blev endvidere påvist for lunge- og leverkræft. Ioniserende stråling er karcinogen og medfører i både terapeutiske og diagnostiske doser en risiko for kræftsygdomme. Selv efter terapeutiske doser har risikoen dog ikke kvantitativ betydning i epidemiologiske undersøgelser. Det må fortsat anses for uafklaret om strålebehandling øger risikoen for kontralateral brystkræft (35, 36, 37). Tamoxifen øger risikoen for sekundær livmoderkræft (23), men selv om risikorationen er 2,58 er den absolutte risiko stadig lille som følge af den lave hyppighed i baggrundsbefolkningen. Risikoen for bryst- og æggestokkræft er samtidigt

forøget hos mødre og søstre til patienter, der fik påvist brystkræft før 40 års alderen (20, 38).

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

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

Risikoen for modsidig eller kontralateral brystkræft synes øget hos patienter med arvelig disposition. I lighed med samsidige tumorer, kan en modsidig tumor enten repræsentere et recidiv eller en sekundær tumor. I en retrospektiv undersøgelse af BRCA1/2 bærere fra Rotterdam var den aktuariske risiko for modsidig brystkræft 27% hos 74 patienter, der var 40 år eller yngre, 52% hos 50 patienter i alderen 41 – 50 år, 15% hos 29 patienter i alderen 51 – 60 år og 0% hos 11 patienter, der var ældre end 60 år (39). Den aktuariske risiko for modsidig brystkræft var i en multicenter retrospektiv undersøgelse 20% efter 5 år hos 71 BRCA1/2 bærere, sammenlignet med 2% i en matchet kontrolgruppe (40). I en ligeledes retrospektiv undersøgelse af 305 Askenazi jødiske kvinder var hyppigheden af modsidig brystkræft ligeledes forøget (RR = 3,5; 95% CI: 1,8 – 8,7) (41). De tre retrospektive undersøgelser antyder, at risikoen for modsidig brystkræft er høj hos BRCA1/2 bærere. Livstidsrisikoen for modsidig brystkræft er ikke fastlagt i undersøgelser af veldefinerede populationer, men angives ofte som værende 50% hos BRCA2 bærere (BCLC 1999) og 65% hos BRCA1 bærere (42). Epidemiologiske undersøgelser har antydnet, at bærere af ATM mutationer har en øget risiko for at udvikle modsidig brystkræft efter strålebehandling. Ingen af 57 patienter, der udviklede modsidig brystkræft efter strålebehandling, var dog bærere af trunkerende ATM mutationer (43). De publicerede arbejder giver ikke mulighed for at vurdere en eventuel interaktion mellem den genetiske disposition og behandlingen. Tamoxifen øger risikoen for sekundær livmoderkræft, men reducerer samtidigt risikoen for sekundær brystkræft. Hos præmenopausale kvinder reducerer ovariektomi risikoen for sekundær brystkræft, uanset om metoden er kirurgisk, aktinisk eller kemisk (kemoterapi).

Værdien af profylaktisk modsidig mastektomi er kun vurderet i en retrospektiv undersøgelse fra Mayo klinikken. Hos 829 patienter, der var behandlet med dobbeltsidig mastektomi for unilateral brystkræft, observerede forfatterne 5 modsidige cancere mod forventet 55,8 svarende til en risikoreduktion på 91% hos præmenopausale patienter og 87,4% hos postmenopausale patienter (44). Resultaterne svarer til resultaterne opnået med profylaktisk bilateral mastektomi.

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

19.3.1.7 Kontraception og HRT

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

Der er hos patienter med brystkræft ikke gennemført randomiserede forsøg med hormonal kontraception. Retrospektive undersøgelser har ikke demonstreret en negativ effekt ved brug af hormonal kontraception på diagnosetidspunktet (45), men der er end ikke retrospektive data, der kan belyse betydningen af hormonal kontraception efter den primære kirurgi.

- **Hormonal substitution frarådes generelt til patienter med brystkræft, men i forbindelse med profylaktisk oophorektomi hos patienter med lav risiko for recidiv før 45 års alderen bør patienten informeres om fordele og ulemper.**

Brugen af hormonal substitution er fortsat kontroversiel hos patienter med brystkræft, men frarådes nu generelt på baggrund af resultaterne fra de to eneste randomiserede forsøg. De to forsøg blev startet i 1997 og blev stoppet i 2004, efter at en planlagt fælles interrim analyse viste en øget risiko for recidiv i gruppen, der modtog hormonal substitution (HR 1,8 - 95% CI 1,03 – 3,1) (46). HABITS (Hormone Replacement Therapy After Breast Cancer – Is It Safe) forsøget rapporterede en betydelig øgning af risikoen for recidiv (HR 3,3 – 95% CI 1,5 – 7,4), hvilket ikke blev genfundet i Stockholm forsøget (HR 0,8 – 95% CI 0,4 – 1,9). En supplerende analyse fra Stockholm forsøget antyder, at specielt brugen af progestiner øger risikoen for brystkræft (47). De to forsøg belyser ikke virkningen af østrogen alene, og der er flere metodologiske problemer i de to forsøg, men indtil der foreligger yderligere data, frarådes brugen af hormonal substitution. En mulig udtagelse kan dog være patienter i DBCG's lavrisikogruppe, der får foretaget profylaktisk oophorektomi, og fordele og ulemper ved hormonal substitution bør drøftes med disse patienter.

19.3.2 Patienter med æggestokkræft

19.3.2.1 Resume

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

- Total abdominal hysterectomi, bilateral salpingo-oophorektomi, omentectomi samt optimal cytoreduktion anbefales til alle patienter med invasiv æggestokkræft.
- Retningslinierne for postoperativ kemoterapi er uafhængig af familiær disposition til æggestokkræft eller kendt risikogivende mutation i BRCA1 eller BRCA2.
- Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales at følge det generelle program for efterkontrol til patienter med æggestokkræft.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til tidlig opsporing af senere brystkræft hos patienter med tidlige stadier af æggestokkræft (FIGO stadie I – II), der har en øget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tids-

punktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske aspekter er de samme som for raske risikopersoner.

- Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos patienter med tidlig æggestokkræft og en høj livstidsrisiko (> 30%) for brystkræft.
- Der er uafklaret om hormonal substitution medfører en øget risiko for sekundær brystkræft hos patienter med arvelig æggestokkræft.

19.3.2.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.3.2.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.3.2.4 Kirurgi

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

Ved kræft, der alene er lokaliseret i æggestokkene (stadie 1a og 1b), er der international konsensus om at anbefale total hysterectomi og bilateral salpingo-oophorektomi (48, 49). Dette indgreb kan kombineres med en fuldstændig stadieinddeling. Ved mucinøse tumorer bør appendektomi overvejes. Værdien af den primære kirurgiske behandling er ikke belyst i randomiserede kliniske forsøg, og den internationale konsensus baseres derfor i vid udstrækning på ekspertudsagn. Patienter med sygdoms-spredning udenfor æggestokkene anbefales radikal kirurgisk cytoreduktion (50, 51).

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

19.3.2.5 Kemoterapi

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

Hos patienter med æggestokkræft baseres valget af medicinsk behandling alene på prognosen (49-51). Kemoterapi med paclitaxel plus cisplatin anbefales til tidligere ubehandlede patienter med FIGO stadie II, III og IV (niveau 1 evidens) (52, 53). Tumorcelle differentiering og cysteruptur har en væsentlig prognostisk betydning hos patienter i FIGO stadie I (54), og hos meget unge patienter har småcellet æggestokkræft en dårlig prognose (55). BRCA1 og BRCA2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder, at mutationer i BRCA1 kan have betydning for

specielt effekten af taxanernes evne til at inducere apoptose (21, 22). Det er dog meget usikkert om resultaterne har en klinisk relevans.

19.3.2.6 Efterkontrol og profylakse

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

Værdien af kontrolundersøgelser efter afsluttet behandling for æggestokkræft er ikke vurderet i kontrollerede kliniske undersøgelser, og følgelig er der heller ikke en international konsensus på dette område (49, 50). Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales på denne baggrund, at følge den behandlende afdelings overordnede strategi for efterkontrol.

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

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

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

Der foreligger ikke undersøgelser, der kan belyse værdien af profylaktisk mastektomi hos patienter med arvelig æggestokkræft. Patienter med æggestokkræft i stadie I – II og samtidig favorabel histo-patologi kan sidestilles med raske arveligt disponerede kvinder, hvor retrospektive undersøgelser giver evidens (niveau 3B) for at profylaktisk mastektomi reducerer risikoen for brystkræft (56, 57). Dødeligheden af brystkræft kan dog være endog meget begrænset i en kohorte af patienter med arvelig æggestokkræft, på grund af konkurrerende dødsårsager samt mammografiscreening og tidssvarende behandling af brystkræft. Den selvoplevede risiko kan være skræmmende, og patienter, der er recidivfrie 1 år efter afsluttet behandling, og som efter klinisk rådgivning fastholder ønsket om profylaktisk mastektomi, bør ikke forhindres adgang til indgrebet.

19.3.2.7 Hormonal substitution

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

Oophorektomi reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder, der er arveligt disponerede for sygdommen (58, 59), og denne effekt ser også ud til at være tilstede hos kvinder, der efterfølgende modtager hormonal substitution. Tilsvarende

viser store kohortestudier, at salpingo-oophorektomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen medfører en reduktion af risikoen for brystkræft (60, 61).

Referencer:

1. Morris, A. D., Morris, R. D., Wilson, J. F., White, J., Steinberg, S., Okunieff, P., Arriagada, R., Le, M. G., Blichert-Toft, M. and van Dongen, J. A. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J.Sci.Am* 3:6-12; 1997.
2. Phillips, K. A., Andrulis, I. L. and Goodwin, P. J. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different? *J.Clin Oncol* 17:3653-3663; 1999.
3. Anastassiades, O., Iakovou, E., Stavridou, N., Gogas, J. and Karameris, A. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases. *Am J.Clin Pathol.* 99:238-243; 1993.
4. Noguchi, S., Kasugai, T., Miki, Y., Fukutomi, T., Emi, M. and Nomizu, T. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2- associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 85:2200-2205; 1999.
5. Westman-Naeser, S., Bengtsson, E., Eriksson, O., Jarkrans, T., Nordin, B. and Stenkvist, B. Multifocal breast carcinoma. *Am J.Surg.* 142:255-257; 1981.
6. van Tienhoven, G., Voogd, A. C., Peterse, J. L., Nielsen, M., Andersen, K. W., Mignolet, F., Sylvester, R., Fentiman, I. S., van der, S. E., van Zijl, K., Blichert-Toft, M., Bartelink, H. and van Dongen, J. A. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur.J.Cancer* 35:32-38; 1999.
7. Voogd, A. C., Nielsen, M., Peterse, J. L., Blichert-Toft, M., Bartelink, H., Overgaard, M., van Tienhoven, G., Andersen, K. W., Sylvester, R. J. and van Dongen, J. A. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J.Clin Oncol* 19:1688-1697; 2001.
8. Anonymous Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355:1757-1770; 2000.
9. Chabner, E., Nixon, A., Gelman, R., Hetelekidis, S., Recht, A., Bornstein, B., Connolly, J., Schnitt, S., Silver, B., Manola, J., Harris, J. and Garber, J. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J.Clin Oncol* 16:2045-2051; 1998.
10. Haas, J. A., Schultz, D. J., Peterson, M. E. and Solin, L. J. An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience. *Cancer J.Sci.Am* 4:308-315; 1998.
11. Harrold, E. V., Turner, B. C., Matloff, E. T., Pathare, P., Beinfield, M., McKhann, C., Ward, B. A. and Haffty, B. G. Local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a correlation with age and family history. *Cancer J.Sci.Am* 4:302-307; 1998.
12. Smith, T. E., Lee, D., Turner, B. C., Carter, D. and Haffty, B. G. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 48:1281-1289; 2000.
13. Haffty, B. G., Ward, B. A., Matloff, E., Alvarez-Franco, M., Glazer, P. M., Turner, B. C. and Bale, A. Patients with germline BRCA1/2 mutations treated by lumpectomy and radiation therapy (L+RT) have similar risks of ipsilateral and contralateral second primary tumors. *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 20:a2522000.
14. Verhoog, L. C., Brekelmans, C. T., Seynaeve, C., van den Bosch, L. M., Dahmen, G., van Geel, A. N., Tilanus-Linthorst, M. M., Bartels, C. C., Wagner, A., van den, O. A., Devilee, P., Meijers-Heijboer, E. J. and Klijn, J. G. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 351:316-321; 1998.
15. Pierce, L. J., Strawderman, M., Narod, S. A., Oliviotto, I., Eisen, A., Dawson, L., Gaffney, D., Solin, L. J., Nixon, A., Garber, J., Berg, C., Isaacs, C., Heimann, R., Olopade, O. I., Haffty, B. and Weber, B. L. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J.Clin Oncol* 18:3360-3369; 2000.
16. Gaffney, D. K., Brohet, R. M., Lewis, C. M., Holden, J. A., Buys, S. S., Neuhausen, S. L., Steele, L., Avizonis, V., Stewart, J. R. and Cannon-Albright, L. A. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother.Oncol* 47:129-136; 1998.
17. Leong, T., Whitty, J., Keilar, M., Mifsud, S., Ramsay, J., Birrell, G., Venter, D., Southey, M. and McKay, M. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 cancer predisposition genes in radiation hypersensitive cancer patients. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 48:959-965; 2000.

18. Stewart, H. J. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 17:117-120; 1992.
19. Ejlertsen, B., Dombernowsky, P., Mouridsen, H. T., Kamby, C., Kjaer, M., Rose, C., Andersen, K. W., Jensen, M. B., Bengtsson, N. O. and Bergh, J. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 18:66a-66a; 1999.
20. Olsen, J. H., Seersholm, N., Boice, J. D., Jr., Kruger, K. S. and Fraumeni, J. F., Jr. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer-- a population-based incidence study. *Br.J.Cancer* 79:673-679; 1999.
21. Ren, Q., Potoczek, B., Krajewski, S., Krajewska, M., Basu, A., Haldar, S., Reed, J. C. and Turner, B. C. Transcriptional Regulation of the BCL-2 Gene by Wild Type BRCA1 is Important in Regulating Response to DNA Damage-Induced Apoptosis. *Proceedings of the AACR* 42:2991-2991; 2001.
22. Cass, I., Varkey, T., Baldwin, R. L., Moslehi, R., Narod, S. A., Leuchter, R.S., Lagasse, L. D. and Karlan, B. Y. Improved chemosensitivity and survival in BRCA1 and BRCA2 heterozygotes with ovarian cancer. *Proceedings of the AACR* 42:1069-1069; 2001.
23. Anonymous Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451-1467; 1998.
24. ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: results of the ATAC trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
25. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A Randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 19: 349-58.
26. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92.
27. Joensuu H, Ejlertsen B, Lønning PE, Rutqvist LE. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. *Acta Oncol* 2005;44:23-31.
28. Narod, S. A., Brunet, J. S., Ghadirian, P., Robson, M., Heimdal, K., Neuhausen, S. L., Stoppa-Lyonnet, D., Lerman, C., Pasini, B., de los, R. P., Weber, B. and Lynch, H. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 356:1876-1881; 2000.
29. Ewertz, M. and Mouridsen, H. T. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. *Natl.Cancer Inst.Monogr* 68:325-329; 1985.
30. Andersson, M., Storm, H. H. and Mouridsen, H. T. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 83:1013-1017; 1991.
31. Evans, H. S., Lewis, C. M., Robinson, D., Bell, C. M., Moller, H. and Hodgson, S. V. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br.J.Cancer* 84:435-440; 2001.
32. Teppo, L., Pukkala, E. and Saxen, E. Multiple cancer--an epidemiologic exercise in Finland. *J.Natl.Cancer Inst.* 75:207-217; 1985.
33. Volk, N. and Pompe-Kirn, V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control* 8:764-770; 1997.
34. Harvey, E. B. and Brinton, L. A. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl.Cancer Inst.Monogr* 68:99-112; 1985.
35. Boice, J. D., Jr., Harvey, E. B., Blettner, M., Stovall, M. and Flannery, J. T. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 326:781-785; 1992.
36. Storm, H. H., Andersson, M., Boice, J. D., Blettner, M., Stovall, M., Mouridsen, H. T., Dombernowsky, P., Rose, C., Jacobsen, A. and Pedersen, M. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 84:1245-1250; 1992.
37. Obedian, E., Fischer, D. B. and Haffty, B. G. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *J.Clin Oncol* 18:2406-2412; 2000.
38. Peto, J. and Mack, T. M. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat.Genet.* 26:411-414; 2000.
39. Verhoog, L. C., Brekelmans, C. T., Seynaeve, C., Meijers-Heijboer, E. J. and Klijn, J. G. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br.J.Cancer* 83:384-386; 2000.
40. Pierce, L. J., Strawderman, M., Narod, S. A., Oliviotto, I., Eisen, A., Dawson, L., Gaffney, D., Solin, L. J., Nixon, A., Garber, J., Berg, C., Isaacs, C., Heimann, R., Olopade, O. I., Haffty, B. and Weber, B. L. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J.Clin Oncol* 18:3360-3369; 2000.

41. Robson, M., Levin, D., Federici, M., Satagopan, J., Bogolminy, F., Heerdt, A., Borgen, P., McCormick, B., Hudis, C., Norton, L., Boyd, J. and Offit, K. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:2112-2117; 1999.
42. Easton, D. F., Ford, D. and Bishop, D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J.Hum.Genet.* 56:265-271; 1995.
43. Shafman, T. D., Levitz, S., Nixon, A. J., Gibans, L. A., Nichols, K. E., Bell, D. W., Ishioka, C., Isselbacher, K. J., Gelman, R., Garber, J., Harris, J. R. and Haber, D. A. Prevalence of germline truncating mutations in ATM in women with a second breast cancer after radiation therapy for a contralateral tumor. *Genes Chromosomes.Cancer* 27:124-129; 2000.
44. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., McDonnell, S. K., Woods, J. E., Meyers, J. L., Couch, F. J., Frost, M. H., Sellers, T. A. and Jenkins, R. B. Contralateral prophylactic mastectomy (CMP) in women with a personal and family history of breast cancer (BC). *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 20:a298; 2000.
45. Sauerbrei, W., Blettner, M., Schmoor, C., Bojar, H. and Schumacher, M. The effect of oral contraceptive use on the prognosis of node positive breast cancer patients. German Breast Cancer Study Group. *Eur.J.Cancer* 34:1348-1351; 1998.
46. Holmberg L, Andersson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
47. von Schoultz E, Rutqvist L. Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *JNCI* 2005;97:533-5.
48. O'Meara, E. S., Rossing, M. A., Daling, J. R., Elmore, J. G., Barlow, W. E. and Weiss, N. S. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J.Natl.Cancer Inst.* 93:754-761; 2001.
49. Anonymous. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273:491-497; 1995.
50. Kerbrat, P., Lhomme, C., Fervers, B., Guastalla, J. P., Thomas, L., Tournemaine, N., Basuyau, J. P., Cohen-Solal, C., Duvillard, P., Bachelot, T., Ray, I., Voog, E. and Dauplat, J. Ovarian cancer. *Br.J.Cancer* 84:18-23; 2001.
51. Berek, J. S., Bertelsen, K., du, B. A., Brady, M. F., Carmichael, J., Eisenhauer, E. A., Gore, M., Grenman, S., Hamilton, T. C., Hansen, S. W., Harper, P. G., Horvath, G., Kaye, S. B., Luck, H. J., Lund, B., McGuire, W. P., Neijt, J. P., Ozols, R. F., Parmar, M. K., Piccart-Gebhart, M. J. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann.Oncol* 10 Suppl 1:87-92; 1999.
52. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F., Kucera, P. R., Partridge, E. E., Look, K. Y., Clarke-Pearson, D. L. and Davidson, M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.* 334:1-6; 1996.
53. Piccart, M. J., Bertelsen, K., James, K., Cassidy, J., Mangioni, C., Simonsen, E., Stuart, G., Kaye, S., Vergote, I., Blom, R., Grimshaw, R., Atkinson, R. J., Swenerton, K. D., Trope, C., Nardi, M., Kaern, J., Tumolo, S., Timmers, P., Roy, J. A., Lhoas, F. et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J.Natl.Cancer Inst.* 92:699-708; 2000.
54. Vergote, I., De Brabanter, J., Fyles, A., Bertelsen, K., Einhorn, N., Sevelde, P., Gore, M. E., Kaern, J., Verrelst, H., Sjøvall, K., Timmerman, D., Vandewalle, J., Van Gramberen, M. and Trope, C. G. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 357:176-182; 2001.
55. Tsai, J. Y., Saigo, P. E., Brown, C. and LaQuaglia, M. P. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial neoplasia in patients age < 21 years. *Cancer* 91:2065-2070; 2001.
56. Klijn, J. G., Janin, N., Cortes-Funes, H. and Colomer, R. Should prophylactic surgery be used in women with a high risk of breast cancer? *Eur.J.Cancer* 33:2149-2159; 1997.
57. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., Crotty, T. P., Myers, J. L., Arnold, P. G., Petty, P. M., Sellers, T. A., Johnson, J. L., McDonnell, S. K., Frost, M. H. and Jenkins, R. B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 340:77-84; 1999.
58. Guidozi, F. and Daponte, A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 86:1013-1018; 1999.
59. Rebbeck, T. R. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J.Clin Oncol* 18:100S-103S; 2000.
60. Struewing, J. P., Watson, P., Easton, D. F., Ponder, B. A., Lynch, H. T. and Tucker, M. A. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr*33-35; 1995.
61. Schairer, C., Persson, I., Falkeborn, M., Naessen, T., Troisi, R. and Brinton, L. A. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int.J.Cancer* 70:150-154; 1997.

19.4 Psykosociale og etiske aspekter

19.4.1 Resume

Formål

At sikre at alle familier med arvelig bryst- og/eller æggestokkræft tilbydes psykosocial støtte, og at disse aspekter såvel som øvrige etiske aspekter inddrages som led i den genetiske rådgivning.

Metode

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

Anbefalinger

- At respektere de intrafamiliære forhold og tilgodese det enkelte individ bedst muligt.
- At inddrage de psykosociale og etiske aspekter i den genetiske rådgivning.
- At vejlede det enkelte individ bedst muligt mht. at vælge mellem regelmæssige kontroller eller profylaktisk operation.

19.4.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.4.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.4.4 Risiko-opfattelse

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

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

Nedenfor er anført mulige fordele og problemer ved påvisning af familiens mutation:

- Fordele:
- Risikovurdering mere sikker.
 - Identifikation af risikopersoner.
 - Frikende 50% af risikopersoner.
 - Ingen risiko for raske overspringende generationer.
 - Lettere at beslutte sig for kontroller/operation.
 - Sikre regelmæssige kliniske kontroller.
 - Muligvis anden behandling, hvis kræftsygdom opstår.

- Problemer:
- Sværere at udskyde beslutning om kontroller/operation.
 - Mere forpligtet til information af risikopersoner.
 - Viden om høj kræftrisiko.
 - Videregivelse af mutationen til børnene mere evident.
 - Uenigheder intrafamiliært.

19.4.5 Prædiktiv genetisk testning

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

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

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

Fordele og ulemper ved prædiktiv testning kan omhandle følgende:

- | | Mutationspositiv: | Mutationsnegativ: |
|------------|--|--|
| Fordele: | <ul style="list-style-type: none">- Afklaret.- Lettere ved at beslutte sig for kontroller/operation.- Identifikation af risikopersoner i familien.- Undgår problemet med raske overspringende generationer.• | <ul style="list-style-type: none">- Mutationen kan ikke videregives til børnene.- Lettelse.- Kræftrisiko som befolkningen. |
| Problemer: | <ul style="list-style-type: none">- Skyld over for børnene, emotionelle problemer- Høj kræftrisiko- Kræftforekomst er ikke 100% - usikkerhed- Ændrede familierelationer | <ul style="list-style-type: none">- Overser symptomer på kræft- Falsk tryghed- Ændrede familierelationer |

19.4.6 Information af familien

Information af familiemedlemmer med øget risiko for cancer foregår oftest primært af den henviste person fulgt op af tilbud om genetisk rådgivning. I situationer, hvor kommunikationen i familien ikke er optimal, kan det være vanskeligt at sørge for tilstrækkelig information af familiemedlemmer, som er en forudsætning for, at de kan træffe et valg om yderligere oplysning og evt. kontroller, og så samtidig sikre personens autonomi (og ret til ikke at vide) (10). En hollandsk undersøgelse har vist, at information af familien hovedsageligt var afhængig af den primært henviste personens emotionelle adfærd (11). De hyppigst anførte årsager til manglende information af familiemedlemmer var, 1) at det var en svær situation at skulle formidle dette budskab, og 2) at man pga. dårlig familiekontakt ikke ville tage kontakt til familiemedlemmer.

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

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

19.4.7 Regelmæssig kontrol eller forebyggende operation

19.4.7.1 Profylaktisk mastektomi

En hollandsk undersøgelse af raske BRCA-positive kvinder viste, at 51% valgte profylaktisk mastektomi (12) i modsætning til en amerikansk undersøgelse fra Utah af BRCA1-positive kvinder, hvor ingen havde valgt profylaktisk mastektomi 2 år efter genetisk testning (13). Den amerikanske undersøgelse omfattede dog kun 1 stor familie (13). Psykosocial forskning i dette område er endnu sparsom, men generelt er kvinderne tilfredse med deres beslutning om profylaktisk mastektomi (14). Nogle kvinder oplever dog ændret kropsopfattelse og nedsat seksualitet, og en populationsbaseret undersøgelse af kvinder, som havde valgt profylaktisk mastektomi, viste, at der var stor tilfredshed med indgrebet (97%), og at kvinder, der havde valgt rekonstruktion var mere tilfredse med deres krop end kvinder, der havde fravalgt denne mulighed (15). Disse resultater er dog meget afhængige af bl.a. kulturel baggrund og varierer derfor meget mellem landene, og der foreligger endnu ikke danske undersøgelser over dette emne. Det er vigtigt, at kvinderne selv ønsker profylaktisk mastektomi og ikke føler sig presset til at tage denne beslutning.

19.4.7.2 Profylaktisk bilateral salpingo-ooforektomi (BSO)

Den hollandske undersøgelse nævnt ovenfor viste også, at 64% af de BRCA-positive kvinder valgte profylaktisk BSO (12) i sammenligning med den amerikanske undersøgelse, hvor 46% af de BRCA1-positive kvinder havde valgt denne mulighed (13). Langt de fleste undersøgelser over livskvalitet efter profylaktisk BSO blandt BRCA-positive kvinder viser, at denne operation ikke medfører forringet livskvalitet (14). En del oplever dog symptomer på hormonmangel som tørhed i vaginal-slimhinden med deraf manglende sexlyst (16). Kun ganske få af disse kvinder fik hormonbehandling, selv om de var under 50 år.

19.4.8 Graviditet og prænatal diagnostik

Påvisning af en BRCA-mutation kan muligvis ændre en kvindes ønske om børn og tidspunktet for graviditet. Den beskyttende effekt af graviditet før 30 års alderen og

amning overfor sporadisk brystkræft er ikke belyst med tilstrækkelig validitet for BRCA-positive kvinder. Studier har vist modstridende resultater (14). En del BRCA-positive kvinder beslutter sig for at få børn i ung alder, pga. at de ønsker profylaktisk BSO, når de har fået de børn, de har planlagt.

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

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

19.4.9 Genetisk diskrimination

Lovgivningen forbyder oplysning om genetisk testning til forsikringselskaber og til arbejdsgiver. Ved ansøgning om f.eks. førtidspension kan ansøger kræves oplysning om genetisk testning. Dette står i modsætning til forholdet ved ansøgning om privat pensionsordning (10). Ved adoptionsansøgning må der ikke spørges om genetisk disposition til bryst- og/eller æggestokkræft.

19.4.10 Patientforening

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

Referencer:

1. Gagnon P, Massie MJ, Kash KM. Perception of breast cancer risk and psychological distress in women attending a surveillance program. *Psychooncology* 5:259-269; 1996.
2. Lerman C, Schwartz M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 28:145-155; 1993.
3. Hopwood P, Shenton A, Lalloo F, et al. Risk perception and cancer worry: an exploratory study of the impact of genetic risk counselling in women with a family history of breast cancer. *J.Med.Genet.* 38:139; 2001.
4. Lerman C, Lustbader E, Rimer B, et al. Effects of individualized breast cancer risk counseling: a randomized trial. *J.Natl.Cancer Inst.* 87:286-292; 1995.
5. Carter CL, Hailey BJ. Psychological issues in genetic testing for breast cancer. *Women Health* 28:73-91; 1999.
6. Lerman C, Narod S, Schulman K, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 275:1885-1892; 1996.
7. Croyle RT, Smith KR, Botkin JR, et al. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol.* 16:63-72; 1997.
8. Lerman C, Schwartz MD, Narod S et al. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. *J.Consult.Clin.Psychol.* 1996;65:414-420.
9. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ* 2001;322:76.
10. Det Etske Råd. Gen-undersøgelser af raske: redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. 2000.
11. Landsbergen K, Verhaak C, Kraaimaat F, et al. Genetic uptake in BRCA-mutation families is related to emotional and behavioral communication characteristics of index patients. *Familial Cancer* 2005;4:115-119.
12. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CTM, et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000;355:2015-2020.

13. Botkin JR, Smith KR, Croyle RT. Genetic testing for a BRCA1 mutation: prophylactic surgery and screening behaviour in women two years post testing. *Am J Med Genet* 2003;118A:201-209.
14. Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:83-86.
15. Metcalfe A, Esplen MJ, Goel V, et al. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2004;13:14-25.
16. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003;89:281-787.
17. Lerman C, Seay J, Balshem A, et al. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J.Med.Genet.* 57:385-392; 1995.

20 Biobank og translationsforskning

Kapitlet er under udarbejdelse.

21 Vejledning til udarbejdelse af retningslinier

21.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At definere en standard, der kan sikre retningsliniernes kvalitet og promovere implementeringen.

Rekommandationer

Titlen på de enkelte kapitler fastlægges af redaktionsgruppen. Der tilsigtes en så ensartet opbygning af kapitlerne som overhovedet muligt, herunder opdeling i afsnit med følgende overskrifter:

- Resumé.
- Ansvarlig.
- Baggrund
 - a. For litteratursøgningen
 - b. Evidens og anbefalingens styrke
- Referencer

For at optimere læsbarheden er der endvidere retningslinier for

- Typografi
- Korrekturlæsning

21.1.1 Titel

Titlen er afpasset i forhold til de øvrige kapitler og kan kun ændres efter aftale med redaktionsgruppen.

Kapitlerne kan underinddeles i op til 4 niveauer.

21.1.2 Resume

Kapitlet indledes med et resumé, der også skal kunne stå alene i en kort version af retningslinierne. Resuméet af DBCG's anbefalinger opbygges struktureret med angivelse af formål, metode og rekommandationer.

21.1.3 Ansvarlig

Angiv hvilket eller hvilke af DBCG's udvalg, der er ansvarlig for udarbejdelse og opdatering af kapitlet.

21.1.4 Baggrund

Litteratursøgning gennemgås detaljeret med angivelse af de anvendte databaser, søgeord og sprog. Endvidere angives, om der alene er medtaget publikationer, der har været gennem peer-review, samt der er medtaget data fra abstracts fremlagt på møder.

Med hver enkelt anbefaling som deloverskrift redegøres for dokumentationen, med hovedvægt på meta-analyser og Cochrane-reviews. For hver anbefaling angives i afsnittet graden af evidens og anbefalingens styrke (tabel 19.1) (1).

Tabel 19.1: Styrke og evidens.

Styrke af anbefalingen	Niveau af evidens	
A	I a	Meta-analyse over homogene randomiserede forsøg, med anvendelse af data fra hver enkelt patient. F.eks. EBCTCG's analyse.
	I b	Meta-analyse over homogene randomiserede forsøg, med anvendelse effekt mål. F.eks. Cochrane analyser.
	I c	Randomiseret forsøg med snævre sikkerhedsintervaller.
	I d	Dramatisk effekt i ikke-randomiserede forsøg.
B	2	Kohortestudier eller underdimensionerede randomiserede forsøg.
	3	Case-kontrol undersøgelser.
C	4	Patientserier og små kohortestudier.
D	5	Ekspert udsagn.

21.1.5 Referencer

Referencer opføres i slutningen af hvert kapitel, og skal opføres og nummereres efter den orden, de er citeret i teksten. Referencerne skal i teksten være opgivet i blød parentes (). Der må ikke bruges automatisk referencehenvvisninger, da kodningen kan medføre kaos ved sammenskrivningen.

Forkortelser for tidsskrifter skal følge den senest anvendte forkortelse i Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>) og på MEDLINE. Første og sidste sidenummer angives. Er der tale om abstrakts, editorials og korrespondance, skal dette angives i parentes i slutningen af referencen. Personlig kommunikation skal anføres i teksten og ikke angives som en reference.

Tidsskriftartikel med en til tre forfattere:

Haerslev T, Jacobsen GK, Zedeler K: Correlation of growth fraction by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunohistochemistry with histopathological parameters and prognosis in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37:101-13.

Tidsskriftartikel med mere end tre forfattere:

Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353:1641-8.

Tidsskriftartikel under trykning:

Braggart NO, Mouth B, et al: Combined hormonal- and chemotherapy for AIDS-related breast cancer. *Cancer* (in press).

Supplement:

Brusamolino E, Orlandi E, Morra E, et al: Analysis of long-term results and prognostic factors among 138 patients with advanced Hodgkin's disease treated with the alternating MOPP/ABVD chemotherapy. *Ann Oncol* 1994; 5:S53-7 (suppl 2).

Bog med flere forfattere:

Iverson C, Flanagin A, Fontanarosa PB, et al: American Medical Association Manual of Style (ed 9). Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1998.

Kapitel i bog med flere forfattere og redaktører:

Brünner N, Stephens RW, Danø K: Control of invasion and metastasis, in Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, et al (ed): Diseases of the Breast. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: pp 367-376.

Abstrakt:

Knoop A, Knudsen H, Balslev E, et al: Topoisomerase II alpha (TOP2A) alterations as predictive marker for epirubicin sensitivity in 805 High-risk breast cancer patients. A randomised DBCG trial. Eur J Cancer 2003; S5:S202-3 (abstract).

Editorial:

Larson SM: Cancer or inflammation? A Holy Grail for nuclear medicine. J Nucl Med 1994; 35:1653-5 (editorial).

Publiceret brev:

Mouridsen HT: Exemestane following tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22:3833-4 (letter).

Internet resource:

Health Care Financing Administration: Bureau of data management and strategy from the 100% MEDPAR inpatient hospital fiscal year 1994: All inpatients by diagnosis related groups, 6/95 update. <http://www.hcfa.gov/a1194drg.txt>.

21.1.6 Typografi

lagttagelse af de nedenstående regler er nødvendige for at undgå fejl ved opdateringen af hjemmesiden:

- Der må ikke skrives med kapitæler (STORE BOGSTAVER) undtagen ved formler, navneforkortelser og tyske og engelske ord, der skal begynde med stort.
- Der må ikke skrives med *kursiveret* skrift (Kursiv).
- Der må ikke skrives med **fed** skrifttype (Bold).
- Titler kan indrammes af "citationstegn".
- Der må ikke laves orddelinger i bidragene.
- Bidraget må ikke pagineres (ingen sideangivelse).
- Der må ikke benyttes symboltegn andre end de gængse fra tastaturet samt følgende 3 tegn: \leq \geq \pm .

21.1.7 Korrektur

- Der skal være foretaget stavekontrol på hele dokumentet, inden det afleveres til udvalgsredaktøren.
- Der skal være læst korrektur på hele materialet, inden det sendes til udvalgsredaktøren.
- Dansk retskrivning skal følges.
- Der skal i videst mulig omfang benyttes danske betegnelser, f.eks. aksil og ikke axil.
- Følgende betegnelser kan anvendes: brystkræft – cancer mammae – c. mam.
- Følgende betegnelser må ikke anvendes: mammacancer – brystcancer.

- Følgende forkortelser i henhold til nugældende dansk retskrivning: cd-rom - dr. – dr.med. - dvs. - el. - etc. - evt. - f.eks. - hhv. - jf. - lign. - mfl. - m.m. - mv. - o.l. - osv. – ph.d.- pc -. vedr.
- Forkortelser kan benyttes indenfor samme kapitel, hvis de første gang de optræder i teksten er skevet fuldt ud, f.eks. Aksilrømning (AR). Følgende forkortelser kan dog bruges uden nærmere forklaring: DBCG – SBG - BIG – CTC – EBCTCG – NSABP.

Referencer:

1. Anonymous: Table A. Levels of evidence and grades of recommendations. Evidence-based Oncology 2000; 1: 64.