

# DBCG

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP  
INFORMATIONSBLAG NR 36  
JUNI 2004

---

Formandsberetning 2003-4 .....	2
Status for registrering i dbcg-databasen og allokering til protokoller i 2003. ....	5
Revision af DBCG retningslinier for medicinsk behandling .....	14
DBCG retningslinier for udredning og behandling af brystkræft under graviditet .....	15
Strålebehandling ved lokoregionalt recidiv .....	16
Lokoregionalt recidiv.....	17
Behandling af locoregionalt recidiv.....	19
Højintensiv kemoterapi med stamcellesupport til patienter med primær højrisiko cancer mammar. ....	22
Histologisk type af lokalrecidiv og dens prognostiske betydning ved lumpektomi versus mastektomi. 20 års opdatering af en randomiseret undersøgelse. ....	28
Betydning af tidlig start af adjuverende kemoterapi ved brystkræft. ....	32
Topoisomerase II alpha ændringer som prediktiv markør for epirubicin sensitivitet.....	35
Klinisk mammografi I Danmark.....	36
Kan danske kvinder via tidlig diagnose opnå den samme overlevelse efter brystkræft som i Sverige? .....	43
Mammacancer patienters overlevelse i Danmark og Sverige 1989 og 1994 i relation til patoanatomiske variable.....	45
Fedme som prognostisk faktor ved cancer mammar. ....	47
HABITS. Hormonal substitutionsbehandling efter cancer mammar. ....	48

---

Addendum I: DBCG's publikationsliste

## Formandsberetning 2003-4

Peer Christiansen

Med den hyppighed, som brystkræft optræder med, er det naturligt, at denne sygdom har en stor bevågenhed i befolkningen og indsatsen overfor sygdommen fylder godt i det lægevidenskabelige univers. Dette skulle gerne blive rigt illustreret i løbet af dagens møde, som på bedste vis afspejler, at DBCG er den fælles danske platform for den tværfaglige indsats.

Når man ser tilbage på år 2003, er der sket en udvikling på det kirurgiske område, som vil have positiv indflydelse på brystkræftbehandlingen i de kommende år. Jeg tænker her først og fremmest på etableringen af rammerne for en egentlig fagområdeuddannelse i mammakirurgi. Som led heri er der udarbejdet et uddannelsesprogram, hvori der er defineret en række kompetencer, som en mammakirurg skal beherske, og der er også opstillet krav til de afdelinger, der skal varetage uddannelsen. Dette uddannelsesprogram, som lægger sig op af kommende europæiske retningslinier, vil utvivlsomt medføre, at vi fremover vil få uddannet en række højt specialiserede mammakirurger, der vil være i stand til at honorere de mere og mere differentierede behandlingsbehov.

Samtidig med etableringen af fagområdet er der taget skridt til etableringen af et Dansk Mammakirurgisk Selskab. Selvom der har været tale om to af hinanden uafhængige processer, så peger udviklingen i den samme retning, og et mammakirurgisk selskab med reference til Dansk Kirurgisk Selskab vil være den rette platform for varetagelse af bl.a. uddannelsesmæssige forhold. Selskabsdannelsen er en naturlig konsekvens af den udvikling, der har været i løbet af de seneste 10 år, hvor antallet af afdelinger, hvor der foregår mammakirurgi er begrænset til ganske få centre, hvor kirurgien foretages af relativt få specialiserede kirurger, der til gengæld er mindre engagerede i den almene kirurgi. Det nydannede selskab bliver et *videnskabeligt selskab*, der vil fokusere både på benigne mammalidelser og mammacancer. Initiativgruppen bag selskabet har dog klart meldt ud, at de ikke har ønske om at gå DBCG i bedene. Jeg har derimod opfattet det sådant, at man ønsker et nært samarbejde med DBCG og DBCG's kirurgiske udvalg. Noget sådant hilser vi velkomment i DBCG, og vi ser frem til at det nye selskab vil styrke den kirurgiske indsats overfor mammacancer.

Med værtskabet for ECCO 12 har Danmark i det forløbne år været vært for en af de helt store begivenheder indenfor den internationale kræftforskning. Dansk kræftforskning stod stærkt i billedet ved dette møde ikke mindst på brystkræftområdet. Med udgangspunkt i DBCG-databasen var der en lang række danske bidrag, og en del af disse præsenteres på mødet i dag. ECCO-mødet var en stor succes, og denne succes må bl.a. tilskrives den fremragende organisation, som i parentes bemærket også omfattede et spektakulært strømsvigt, der uden tvivl vil medvirke til, at netop dette møde huskes. Mødet blev ledet godt og kompetent, og som præsident for mødet leverede Jens Overgaard en formidabel indsats og fik mange roser derfor. Det kan vi vist godt tillade os at stolte af i denne forsamling.

Ser vi tilbage på DBCG-fokusområder fra de seneste år, vil man kunne opstille en lang liste. Jeg vil fra denne trække et par ting frem. På det kirurgiske område har der været fokuseret på indførelse af sentinel node teknikken. I løbet af 2003 er vi nået så langt, at hovedparten af danske brystkræftpatienter er blevet opereret på centre, hvor denne teknik benyttes, og jeg vil antage, at ved udgangen af dette år, vil alle egnede patienter få denne mulighed. Metodens indførelse i Danmark er foregået efter et nøje fastlagt program på de enkelte centre, hvor teknikken er blevet indøvet, og centret har først kunne inkludere patienter i DBCG's materiale efter certificering. Det er ret unikt i den kirurgiske verden, at ny teknik ikke bare implementeres uden videre. Dette og andre af DBCG definerede kvalitetskrav til brystkræftbehandlingen har været et stærkt incitament til den

centralisering af kirurgien, som jeg tidligere har omtalt, og som efter min mening i sig selv har betydet et stort fremskridt i behandlingen. På det videnskabelige område har sentinel node metoden givet os mulighed for at fokusere på problemerne med bl.a. armmorbidity, og vi ser frem til resultaterne af den multicenterundersøgelse, som er i gang i øjeblikket.

Et andet punkt, som jeg gerne vil fremhæve, er udarbejdelsen af de nye retningslinier, der blev præsenteret for to år siden og som siden er blevet tilgængelige på vores hjemmeside. Retningslinierne er et resultat af en enorm indsats fra de enkelte videnskabelige udvalg og fra DBCG's sekretariat. Indsatsen forventes ikke at blive mindre i de kommende år, hvor det er planen, at retningslinierne løbende opdateres. Der er allerede siden 2002 tilføjet nye retningslinier for behandling og kontrol af arvelig brystkræft, og per 1. februar 2004 vil retningslinierne blive suppleret med de længe varslede programmer for DCIS og brystrekonstruktion. Derudover vil der komme opdatering af den medicinske behandlingsforskrift og for retningslinierne for strålebehandling, og vi forventer også at kunne præsentere et program for behandlingen af lokoregionalt recidiv i løbet af det kommende år.

Med udgangspunkt i DBCG-databasen foregår der en lang række videnskabelige undersøgelser, og mødet i dag vil give et indblik i en lille del af disse. Initiativet til mange projekter er udgået fra personer, der på en eller anden måde er tæt knyttet til DBCG's organisation. Jeg vil dog gerne slå til lyd for, at der også mere perifert tages initiativer. For mig at se, giver den nuværende organisation af mammacentrene god baggrund for at indlede videnskabelige undersøgelser, og jeg vil gerne pointere, at DBCG's materiale ikke kun er for de få indviede, men at der er mulighed for at alle, der indgår i organisationen, kan opnå adgang til det i videnskabeligt øjemed. Vi forventer en fortsat øget videnskabelig aktivitet i de kommende år, hvor der uden tvivl vil komme en række initiativer med translationelle forskningsprojekter på basis af det tumorbankmateriale, der forventes indsamlet. På onkologisiden forventer vi bl.a. at der kan iværksættes projekter med neoadjuvant behandling, og kirurgerne vil sandsynligvis blive præsenteret for projekter med henblik på at afklare mulighederne og behovet for onkoplastiske operationer.

Inden jeg afslutter min beretning vil jeg godt tillade mig kort at vende mig til den efterhånden langvarige diskussion om værdien af mammografiscreening. Jeg synes, at det er rimeligt at konkludere, at denne diskussion er lukket i løbet af 2003. Der har i løbet af de seneste tre år på foranledning af Gøtzsche og Olsen og deres Cochrane rapport været en heftig debat, som har optaget sindene ikke bare her i landet, men også i resten af Europa og USA. Som følge heraf, har der været afholdt en række internationale møder, og udsendt adskillige publikationer med fokus på denne problemstilling. Jeg kan i denne sammenhæng nævne IARC-mødet i Lyon, den opdaterede overview af de svenske randomiserede studier og vurderingen fra US Preventive Services Task Force. Samstemmende konkluderes det, at resultaterne fra de eksisterende randomiserede studier viser, at mammografiscreening for aldersgruppen 50-69 år fører til reduceret dødelighed af brystkræft. Denne konklusion deles efter min opfattelse af hovedparten af dem, der er aktivt involveret i behandling af brystkræftpatienter, hvilket også klart fremgik af ECCO 12 mødet, hvor Peter Gøtzsches synspunkter blev imødegået af Nick Day. Konklusionen deles også af Europaparlamentet, der i juni vedtog en resolution, der forpligter de enkelte medlemslande til senest i 2008 at etablere mammografiscreeningsprogrammer for 50 til 69 årige kvinder. Denne henstilling er efterfølgende tiltrådt af Folketingets Europaudvalg på et møde i begyndelsen af december. Reelt er der dog kun tale om en beskeden ændring set med danske øjne. Her i landet blev det jo i 1999 ved lov bestemt at tilbyde et screeningsprogram for de pågældende aldersgrupper af kvinder, som skulle være implementeret i løbet af en 10-årig periode. Der er dog de facto ikke sket meget på dette område siden. Mammografiscreening er fortsat forbeholdt kvinder i København og på Fyn. Selvom resultaterne fra de danske programmer er overordentligt lovende, som det senest i 2003 er

dokumenteret i afrapporteringen fra de første tre fynske screeningsrunder, har der kun været få reelle initiativer med henblik på at accelerere implementeringsprocessen, og man må være stærkt bekymret for, om danske kvinders stilling på dette område i løbet af de kommende år yderligere forringes, ikke blot i forhold til de nordiske og nordeuropæiske lande men også i forhold til kvinder europæiske lande, som vi normalt opfatter som havende en lavere sundhedsstandard end vores.

Der er netop kommet nye tal fra Cancerregistret, der fortæller, at brystkræft-incidensen er fortsat stigende. I år 2000 var der næsten 3900 nye tilfælde, og udviklingen i tallene taler for, at der i indeværende år vil komme mere end 4000 nye brystkræftpatienter til. Brystkræft udgør den største enkelt-gruppe af kræftpatienter i Danmark, og det store antal patienter medfører, at der mere end nogensinde er behov for at den samlende og koordinerende indsats, som DBCG står for. Der er intet, der taler for at behovet for denne tværfaglige indsats vil blive mindre i de kommende år, og det er efter min mening derfor vigtigt, at DBCG løbende ajourføres og styrkes, en indsats, der i sidste ende gerne skulle føre til bedre resultater for den enkelte patient.

## Status for registrering i dbcg-databasen og allokering til protokoller i 2003.

S. Møller, cand.stat.

### Indledning.

Status for DBCGs registreringer for 2003 er opgjort pr. 1. april 2004. Der var på det tidspunkt registreret 3.413 patienter, men det endelige antal bliver formentlig højere. Antallet af nye indberetninger har været svagt stigende over årene og var i 2002 kommet op over 3500. Antal pr år og protokol-serie (89, 99, 01) ses i tabel 1

Tabel 1

### Antal registreringer fordelt på 89-99-01 protokol-serier (N=43.809)

Protokol	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
89-protokol	2396 100%	2713 100%	3048 100%	2801 100%	2896 100%	2957 100%	3113 100%	3158 100%	2920 91%	1038 30%	496 14%	39 1%		
99-protokol									304 9%	2368 70%	2953 86%	3477 99%	643 18%	5 0,2%
01-protokol													3018 82%	3408 99,8%
<b>Sum</b>	<b>2396</b>	<b>2713</b>	<b>3048</b>	<b>2801</b>	<b>2896</b>	<b>2957</b>	<b>3113</b>	<b>3158</b>	<b>3224</b>	<b>3406</b>	<b>3449</b>	<b>3516</b>	<b>3661</b>	<b>3413</b>

### Fordelingen i protokoller i 2003.

I perioden 1990 –1998 var fordelingen af allokering til protokollerne ret konstant over årene. Det ændrede sig fra 1999 med indførelsen af de nye kriterier for definition af henholdsvis lavrisiko og højrisiko patienter. Lavrisikogruppen faldt fra 32% til 16% i 2002, andelen der kom i protokol B steg fra 6% til 14% og andelen i protokol C steg fra 17% til 35%. Andelen i protokol D+E har været konstant på ca 12%. Andelen af patienter, der ikke kom i protokol faldt fra 32% til 22%. Denne udvikling er nu stabiliseret, idet allokeringerne i 2003 er næsten lig med resultatet fra 2002. (se tabel 2 og 3).

Tabel 2

### Antal patienter allokeret til protokollerne i 1990-2003 (n=43.809)

Protokol	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Udenfor protokol	1069 45%	991 37%	982 32%	885 32%	919 32%	921 31%	946 30%	985 31%	1062 33%	1098 33%	1136 33%	1031 29%	840 23%	717 21%
A	604 25%	831 31%	1035 34%	984 35%	1032 36%	1020 35%	1097 35%	1096 35%	1045 32%	777 23%	591 17%	541 15%	557 15%	576 17%
B	147 6%	173 6%	239 8%	197 7%	166 6%	180 6%	175 6%	196 6%	190 6%	283 8%	286 8%	445 13%	519 14%	497 15%
C	282 12%	410 15%	471 15%	415 15%	426 15%	476 16%	501 16%	488 15%	544 17%	792 23%	916 27%	1034 30%	1269 35%	1191 35%
D	286 12%	303 11%	312 10%	310 11%	347 12%	356 12%	383 12%	383 12%	376 12%	250 7%	208 6%	187 5%	189 5%	147 4%
E										178 5%	214 6%	234 7%	284 8%	2 0%
F										18 1%	98 3%	40 1%		
TAX 315														

Tabel 3

**Antal patienter allokeret til protokollerne i 2003**

<b>DBCg protokol</b>	<b>Kriterier</b>	<b>Medicinsk efterbehandling</b>	<b>Antal (n=3413)</b>
-			717 (21%)
A	Lavrisiko	Ingen	576 (17%)
B	Præ-, R+/R?	CEF + TAM (SBG 2000-1, n = 143)	497 (15%)
C	Post, R+/R?	TAM / FEM (DBCg 98-C, n = 32)	1191 (35%)
D	Præ-, R-,	CEF (SBG 2000-1, n = 42)	147 (4%)
E	Post-, R-, <70 år	CMF	283 (8%)

To randomiserede undersøgelser sluttede inklusion af patienter i 2003.

Femta-protokollen (DBCg 98-C), der sammenlignede 4 behandlinger: Tamoxifen vs. Letrozol v. Tamoxifen efterfulgt af Letrozol vs. Letrozol efterfulgt af Tamoxifen, startede inklusionen d. 3-9-1999 og sluttede 21-2-2003. I alt blev 1129 danske patienter randomiseret til denne undersøgelse. Antal patienter pr år ses i tabel 4.

Tabel 4

**Antal patienter randomiseret til Femta-protokollen pr år**

1999	2000	2001	2002	2003	sum
65	264	351	414	35	1129

SBG 2000-1 protokollen, der sammenligner dosiseskaleret CEF med standard dosis af CEF, startede inklusion i Danmark d. 22-10-2001 og sluttede 16-09-2003. Der blev i alt registreret 565 patienter som egnede og 385 af disse blev randomiseret. Tabel 5 viser antal patienter grupperet efter deres leucocyt-nadir . Tabel 6 viser antal patienter for hvert dosistrin.

Tabel 5

**Antal patienter i SBG 2000-1 (Dosiseskaleret CEF)**

Grad	Leucocyt Nadir	Registret N=565	Randomiseret N=385	Dosis eskaleret N=194
0-I	≥3.0	162	150	88
II	2.0 - 2.9	261	235	106
III	1.0 - 1.9	129		
IV	<1.0	1		

Tabel 6

**Antal patienter pr. dosistrin i SBG 2000-1**

Dosistrin	Cyclofosfamid (mg/m <sup>2</sup> )	Epirubicin (mg/m <sup>2</sup> )	Fluracil (mg/m <sup>2</sup> )	Antal patienter
Lav	450	45	600	<b>1</b>
Standard	600	60	600	<b>358</b>
Eskaleret (grad II)	900	75	600	<b>106</b>
Eskaleret (grad 0-I)	1200	90	600	<b>88</b>
Ukendt				<b>8</b>

21% af patienterne blev behandlet udenfor dbcg-protokollene. Tabel 7 viser årsagerne til at de ikke kunne blive allokeret til en dbcg-protokol. Der kan angives flere årsager, derfor er antal angivne årsager større end antallet af patienter. Den hyppigste årsag er kontraindikation (f.eks. alder), dernæst, at patienter ikke er opereret ifølge dbcg's retningslinier, eller at der var bilateral brystkræft.

Tabel 7

**Årsager til ikke protokol i 2003**

Årsag	Antal	Andel af 717 pt.
Fjernmetastaser	61	9%
Tidl malign	97	14%
Sarkom / phylloides	4	<1%
Bilateral	87	12%
Kontraindikation (f.eks. alder)	328	46%
Teknisk inoperabel	37	5%
Ikke opereret ifølge dbcg	137	19%
Andet	29	4%
Død	3	<1%
Fejlbehandlet / fejlklassificeret	51	7%
Fravalg	14	2%
<b>SUM</b>	848	

Fordelingen af den medicinske efterbehandling for de patienter, der var i dbcg protokol er vist i tabel 8. Der er kun vist fordelingen blandt de patienter, der er i protokol, og for hvem efterbehandlingen er indberettet.

Tabel 8

**Medicinsk behandling af patienter i dbcg-protokoller i 1990-2003**

Medicin	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
OA	68 7 %	69 4%	104 5%	88 5%	73 4%	89 4%	77 4%	94 4%	111 5%	43 2%	4 0%	4 0%	4 0%	4 0%
TAM / FEM									147 7%	316 14%	329 15%	395 17%	450 18%	32 1%
TAM + ? EXE						1	57 3%	60 3%	17 1%	1				
TAM		410 24%	471 23%	415 22%	426 22%	475 23%	444 21%	428 20%	380 18%	475 21%	589 27%	658 29%	808 33%	1159 43%
CMF + ?	275 27%	282 16%	341 17%	354 19%	372 19%	394 19%	411 19%	419 19%	279 13%	204 9%	279 13%	199 8%	249 10%	283 10%
CEF + TAM	0									203 9%	243 11%	385 15%	401 12%	497 18%
CEF + ?	58 6%	78 5%	66 3%	65 3%	68 3%	53 3%	70 3%	63 3%	157 7%	212 10%	188 8%	173 7%	150 5%	147 5%
NONE	636 61%	877 51%	1074 52%	984 52%	1032 52%	1020 50%	1097 51%	1096 51%	1045 49%	778 35%	591 27%	541 24%	557 22%	576 21%
<b>Total</b>	<b>1037</b>	<b>1716</b>	<b>2056</b>	<b>1906</b>	<b>1971</b>	<b>2032</b>	<b>2156</b>	<b>2160</b>	<b>2136</b>	<b>2232</b>	<b>2223</b>	<b>2355</b>	<b>2619</b>	<b>2698</b>

Fordelingen af operationstypen ses i tabel 9. Andelen af lumpectomerede patienter har også i 2003 været stigende fra ca. 23% i 1999 til 39% i 2003. Andelen af patienter, der kun får en biopsi, har i hele perioden været 3-5%, i 2003 er det 3.4% .

Tabel 9

**Fordeling af operationstype pr år**

Operationstype	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Mastektomi	1946 81%	2117 78%	2247 73%	2123 76%	2146 74%	2159 73%	2309 74%	2385 76%	2304 71%	2446 72%	2391 69%	2242 64%	2136 58%	1922 56%
Lumpektomi	320 13%	439 16%	632 21%	553 20%	617 21%	647 22%	685 22%	602 19%	724 23%	800 23%	865 25%	1100 31%	1324 36%	1326 39%
Lump. efterfulgt af mastektomi	18 1%	26 1%	27 1%	14 0,5%	24 1%	24 1%	45 2%	43 1%	52 2%	48 1%	55 2%	58 2%	68 2%	48 1%
Kun biopsi	112 5%	131 5%	142 5%	111 4%	109 4%	127 4%	74 2%	128 4%	144 4%	118 4%	145 4%	121 3%	133 4%	117 3%
<b>Total</b>	<b>2396</b>	<b>2713</b>	<b>3048</b>	<b>2801</b>	<b>2896</b>	<b>2957</b>	<b>3113</b>	<b>3158</b>	<b>3224</b>	<b>3412</b>	<b>3456</b>	<b>3521</b>	<b>3661</b>	<b>3413</b>

**Fordeling af variable fra mamma- og patologiskemaet**

Andelen af postmenopausale patienter har i 1990-2003 svinget mellem 70-77%, og var i 2003 75%. Siden 1.3.2002 er indberetningsskemaet ændret, idet der ikke skelnes mellem præ- og peri-menopausale. Antallene for 2002 og 2003 ses i tabel 10.



Tabel 10

**Menopausestatus registreret efter 1.3.2002**

<b>Menopausestatus</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Menostasi < 12 mdr (pre)	843	770
Menostasi < 12 mdr (post)	2552	2372
Bilateral ooforektomi (post)	73	63
Hysterectomi eller cyklisk hormonbehandling < 55 år (pre)	79	79
Hysterectomi eller cyklisk hormonbehandling > =55 år (post)	114	129
<b>Total</b>	<b>3661</b>	<b>3413</b>

Aldersfordelingen ses i tabel 11. Andelen af patienter på 50-59 år var stigende til og med 2000 fra 20% til 28% , mens andelen af 40-49 årige faldt fra 22% til 15%. Fra 2000 til 2003 er der kun små ændringer, andelen af 40-49 årige faldt yderligere til 14%, andelen af 60-69 årige er steget fra 2000 til 2003 fra ca. 23% til 26% , mens andelen af patienter >=70år er faldet.

Tabel 11

**Aldersfordeling pr år**

<b>Alder</b>	<b>1990</b>	<b>1991</b>	<b>1992</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
00-19	2 0%	0 0%	1 0%	0 0%	1 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 0%	1 0%	2 0%	0 0%
20-29	13 1%	15 1%	13 0%	6 0%	14 0%	12 0%	18 1%	16 1%	11 0%	11 0%	13 0%	16 0%	12 0%	11 0%
30-39	133 6%	123 5%	146 5%	101 4%	123 4%	131 4%	139 4%	152 5%	122 4%	151 4%	120 3%	156 4%	150 4%	145 4%
40-49	541 23%	510 19%	593 19%	592 21%	521 18%	493 17%	539 17%	527 17%	537 17%	512 15%	532 15%	552 16%	558 15%	483 14%
50-59	482 20%	637 23%	689 23%	637 23%	697 24%	735 25%	832 27%	791 25%	852 26%	931 27%	965 28%	937 27%	1003 27%	947 28%
60-69	523 22%	628 23%	742 24%	667 24%	715 25%	751 25%	756 25%	766 25%	769 24%	807 24%	786 23%	842 24%	917 36%	896 26%
>=70	702 29%	800 29%	864 28%	798 28%	825 28%	835 28%	830 27%	906 29%	933 29%	1000 29%	1039 30%	1017 29%	1019 28%	931 27%
<b>Total</b>	<b>2396</b>	<b>2713</b>	<b>3048</b>	<b>2801</b>	<b>2896</b>	<b>2957</b>	<b>3114</b>	<b>3158</b>	<b>3224</b>	<b>3412</b>	<b>3456</b>	<b>3521</b>	<b>3661</b>	<b>3413</b>

Fordelingen af tumorstørrelse ses i tabel 12. Tumorstørrelsen er faldet set i det lange forløb fra 1990 til 2003. men der er ikke nogen ændring fra sidste år. I 2003 er 53% af tumorer <20mm , 4.3% af tumorerne er >50mm, og der er 4% uoplyste.

Tabel 12

**Fordeling af tumors største diameter pr år**

<b>Tumors størrelse</b>	<b>1990</b>	<b>1991</b>	<b>1992</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
0-20	1167 49%	1288 47%	1498 49%	1416 51%	1427 49%	1512 51%	1651 53%	1569 50%	1683 52%	1789 52%	1756 51%	1874 53%	1942 53%	1815 53%
21-50	891 37%	1082 40%	1186 39%	1079 39%	1164 40%	1176 40%	1202 39%	1259 40%	1190 37%	1337 39%	1331 39%	1341 38%	1401 38%	1318 39%
>50	163 7%	173 6%	196 6%	168 6%	166 6%	135 5%	141 5%	173 5%	170 5%	136 4%	177 5%	151 4%	156 4%	145 4%
Uopl	175 7%	170 6%	168 6%	138 5%	139 5%	134 5%	120 4%	157 5%	181 6%	150 4%	192 6%	155 4%	162 4%	135 4%
<b>Total</b>	<b>2396</b>	<b>2713</b>	<b>3048</b>	<b>2801</b>	<b>2896</b>	<b>2957</b>	<b>3114</b>	<b>3158</b>	<b>3224</b>	<b>3412</b>	<b>3456</b>	<b>3521</b>	<b>3661</b>	<b>3413</b>

Fordelingen af who-diagnoser ses i tabel 13.

Der er ikke sket nogen ændring i fordelingerne, der har alle årene været 75-77% invasive duktale, 10-12% invasive lobulære, 7-8% andre invasive carsinomer og 3-5% andet/ukendt.

Tabel 13

**Who-diagnoser**

<b>WHO diagnoser</b>	<b>1990</b>	<b>1991</b>	<b>1992</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Duktal	1820 76%	2080 77%	2363 78%	2103 75%	2175 75%	2239 76%	2411 77%	2360 75%	2485 77%	2651 78%	2605 75%	2766 79%	2813 77%	2642 77%
Lobulær	248 10%	294 11%	323 11%	344 12%	364 13%	359 12%	333 11%	375 12%	379 12%	372 11%	444 13%	397 11%	453 12%	387 11%
Andet	165 7%	202 7%	232 7%	225 8%	213 7%	221 7%	225 7%	261 8%	229 7%	267 8%	263 8%	231 7%	255 7%	263 8%
Ukendt	163 7%	137 5%	130 4%	129 5%	144 5%	138 5%	145 5%	162 5%	131 4%	122 4%	144 4%	127 4%	140 4%	121 3%
<b>Total</b>	<b>2396</b>	<b>2713</b>	<b>3048</b>	<b>2801</b>	<b>2896</b>	<b>2957</b>	<b>3114</b>	<b>3158</b>	<b>3224</b>	<b>3412</b>	<b>3456</b>	<b>3521</b>	<b>3661</b>	<b>3413</b>

Malignitetsgraden er bestemt for de invasive duktale tumorer. Der er ialt 33.546 patienter med den diagnose. Udviklingen fra de forgående år er fortsat. Andelen af grad I er faldende fra ca. 34% til 29%, grad II er nogenlunde uændret, den svinger mellem 40 til 45%, mens der er en fortsat stigning i andelen af grad III til 25% i 2003. Andelen af uoplyste er stadig faldende fra 4-5% til 0.8% i 2003.

Tabel 14

**Fordeling af malignitetsgrad I-III for invasiv ductal tumor pr år**

<b>Malignitets grad</b>	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
1	677 37%	680 33%	806 34%	722 34%	746 34%	718 32%	820 34%	740 31%	810 33%	864 33%	765 29%	883 32%	811 29%	754 28%
2	749 41%	928 45%	1030 44%	830 39%	933 43%	989 44%	979 41%	1000 42%	1042 42%	1091 41%	1109 43%	1159 42%	1205 43%	1185 45%
3	310 17%	380 18%	411 17%	448 21%	392 18%	447 20%	516 21%	544 23%	543 22%	612 23%	642 25%	665 24%	743 26%	667 25%
9	84 5%	92 4%	116 5%	103 5%	104 5%	85 4%	96 4%	76 3%	90 3%	84 3%	89 3%	59 2%	54 2%	36 1%
<b>Total</b>	<b>1820</b>	<b>2080</b>	<b>2363</b>	<b>2103</b>	<b>2175</b>	<b>2239</b>	<b>2411</b>	<b>2360</b>	<b>2485</b>	<b>2651</b>	<b>2605</b>	<b>2766</b>	<b>2813</b>	<b>2642</b>

Andelen af patienter med uoplyst receptorstatus er i løbet af perioden faldet og er nu nede på ca 4%. Andelen af receptor negative er faldende, mens der er en stigning i receptorpositive. Forholdet mellem hyppighed af receptorpositive versus receptornegative er steget fra 3.7 i 1999 til 4.3 i 2003

Tabel 15

**Fordeling af receptorstatus pr år**

<b>Receptor status</b>	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Neg	340 14%	405 15%	508 17%	512 18%	654 23%	622 21%	669 21%	689 22%	676 21%	677 20%	675 20%	609 17%	657 18%	615 18%
Pos	1416 59%	1705 63%	2044 67%	1877 67%	1754 61%	1934 65%	2134 69%	2108 67%	2147 67%	2417 71%	2578 75%	2745 78%	2835 77%	2672 78%
Uopl	640 27%	606 22%	496 16%	412 15%	488 17%	401 14%	311 10%	361 11%	401 12%	318 9%	203 6%	167 5%	169 5%	126 4%
<b>Total</b>	<b>2396</b>	<b>2713</b>	<b>3048</b>	<b>2801</b>	<b>2896</b>	<b>2957</b>	<b>3114</b>	<b>3158</b>	<b>3224</b>	<b>3412</b>	<b>3456</b>	<b>3521</b>	<b>3661</b>	<b>3413</b>

Antal udtagne lymfeknuder er stadig i langt de fleste tilfælde >10. Andelen er dog faldende fra 82 % i 1999 til 67 % i 2003, mens andelen med 0-3 udtagne lymfeknuder er stigende (tabel 16).

Tabel 16

**Antal udtagne lymfeknuder pr år**

Antal udtagne lymfeknuder	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
<3	333 15%	311 12%	365 12%	302 11%	281 10%	274 10%	281 9%	243 8%	252 8%	254 8%	227 7%	367 11%	555 16%	667 20%
4-9	1184 52%	1264 48%	1230 42%	1081 40%	980 35%	696 24%	570 19%	470 16%	381 12%	343 10%	301 9%	298 9%	366 10%	417 13%
>10	763 33%	1034 40%	1362 46%	1338 49%	1551 55%	1899 66%	2196 72%	2320 76%	2450 79%	2698 82%	2783 84%	2736 80%	2603 74%	2205 67%
<b>Total</b>	<b>2280</b>	<b>2609</b>	<b>2957</b>	<b>2721</b>	<b>2812</b>	<b>2869</b>	<b>3046</b>	<b>3033</b>	<b>3083</b>	<b>3295</b>	<b>3311</b>	<b>3401</b>	<b>3524</b>	<b>3289</b>

Ændringen skyldes overvejende, at flere afdelinger er startet med at udføre operationen med sentinel node teknik, men desværre også at der har været en del misforståelser omkring registreringen af sentinel node teknikken. I nogle tilfælde mangler indberetningen af at der har været brugt SN, og i andre tilfælde, hvor der er fundet positive lymfeknuder, og der derfor efterfølgende er lavet en axilrømning, mangler indberetning af denne. Det giver i begge tilfælde en overrapportering af for få udtagne lymfeknuder. Oversigt pr. afdeling over andelen af operationer, hvor der er udtaget  $\geq 10$  lymfeknuder er derfor ikke med i år. Lymfeknude fordelt efter indberetning af sentinel node teknik, viser ved -SN en stadig stigning i antal operationer med  $\geq 10$  lymfeknuder udtaget. (tabel 16a).

Tabel 16a

**Resultatet for Sentinel Node teknik versus resten.**

Antal udtagne lymfeknuder	2002		2003	
	+SN	-SN	+SN	-SN
$\leq 3$	322 37%	233 9%	484 39%	183 9%
4-9	157 18%	209 8%	263 21%	154 8%
$\geq 10$	391 45%	2212 83%	499 40%	1706 83%
<b>Total</b>	<b>870</b>	<b>2654</b>	<b>1246</b>	<b>2043</b>

Tabel 17 viser fordelingen af antal positive lymfeknuder. Der var i 2003 færre patienter der var nodenegative, 51% mod 58% i 1990, andelen med 1-3 positive lymfeknuder er steget fra 24% til 30% og andelen med  $\geq 4$  positive lymfeknuder er næsten uændret på ca. 18%.

Tabel 17

**Antal positive lymfeknuder pr år**

<b>Antal Positive lymfeknuder</b>	<b>1990</b>	<b>1991</b>	<b>1992</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
0	1269 56%	1512 58%	1705 58%	1599 59%	1600 57%	1627 57%	1777 58%	1740 57%	1743 57%	1901 58%	1795 54%	1884 55%	1791 51%	1684 51%
<1-3	615 27%	635 24%	765 26%	654 24%	726 26%	745 26%	747 25%	761 25%	740 24%	799 24%	930 28%	913 27%	1055 30%	1004 30%
>=4	396 17%	462 18%	487 16%	468 17%	486 17%	498 17%	522 17%	532 18%	600 19%	595 18%	586 18%	604 18%	678 19%	602 18%
<b>Total</b>	<b>2280</b>	<b>2609</b>	<b>2957</b>	<b>2721</b>	<b>2812</b>	<b>2870</b>	<b>3046</b>	<b>3033</b>	<b>3083</b>	<b>3295</b>	<b>3311</b>	<b>3401</b>	<b>3524</b>	<b>3290</b>

Tabel 18 viser hvor mange patienter med 1-3 positive lymfeknuder (n=11.102), som kun havde mikrometastaser. Andelen er stigende fra 15-18% i perioden 1990-2000 til 28% i 2003. Andelen af ukendt er faldende fra ca. 10% til 1.6 % i 2003. For patienter med >=4 positive lymfeknuder er andelen der kun har mikrometastaser mindre end 1%.

Tabel 18

**Kun mikrometastaser blandt patienter med 1-3 positive lymfeknuder (n=11.102)**

<b>Mikro metastaser</b>	<b>1990</b>	<b>1991</b>	<b>1992</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
nej	453 13%	457 74%	556 73%	486 74%	533 73%	568 76%	578 77%	600 79%	599 81%	639 80%	731 79%	694 76%	751 71%	700 70%
ja	86 14%	118 14%	139 18%	100 15%	117 16%	132 18%	137 18%	126 17%	108 15%	133 17%	171 18%	200 22%	277 26%	288 29%
ukendt	76 12%	60 12%	70 9%	68 10%	76 10%	45 6%	32 4%	35 5%	33 4%	27 3%	28 3%	19 2%	27 3%	16 2%
<b>Total</b>	<b>615</b>	<b>635</b>	<b>765</b>	<b>654</b>	<b>726</b>	<b>745</b>	<b>747</b>	<b>761</b>	<b>740</b>	<b>799</b>	<b>930</b>	<b>913</b>	<b>1055</b>	<b>1004</b>

# Revision af DBCG retningslinier for medicinsk behandling

Bent Ejlersen

Med udgangspunkt i konsensuskonferencen der blev afholdt marts 2003 i St. Gallen er retningslinierne for medicinsk behandling revideret.

Afgrænsningen af risikogruppen er ikke ændret i forhold til DBCG's 2001 retningslinier.

## Risikogrupper uændret fra 2001 hos patienter uden lymfeknudemetastaser

Faktorer	Lav-risiko	Høj-risiko
Tumor størrelse	≤ 2 cm	> 2 cm
ER og PgR status	Positiv	Negativ
Histologi og grad	Grad 1	Grad 2-3
Alder	≥ 35	< 35

Goldhirsch A, JNCI 1998; 90:1601-8  
Mouridsen HT, DBCG info 1999;31:29-32  
Kroman N et al, BMJ 2000;320:474-8  
Goldhirsch A, JCO 2003; 21: 3357-65

Det er dog blevet præciseret at indhold af enkelte eller clusters af tumorceller ikke i sig selv medfører at patienten kan betragtes som værende i høj risiko for recidiv.

## Definition af lymfeknudemetastaser

	AJCC 2002	TNM 2002	DBCG 2003
Makrometastase	> 2 mm	> 2 mm	> 2 mm
Mikrometastase	0,21 – 2 mm	0,2 – 2 mm	11 celler – 2 mm
Enkeltcelle/clusters	≤ 0,2 mm	< 0,2 mm	≤ 10 celler

Greene FL et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition 2002  
Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 2002

Kemoterapi anbefales nu også som standard til peri-menopausale højrisiko patienter, og CEF anbefales som standard uafhængig af menopausestatus.

Kemoterapien kan gives før, efter eller omkring eller definitive kirurgisk behandling.

## Kemoterapi ved operabel brystkræft

Evidens niveau	Anbefalinger fra DBCG
1a	Kemoterapi anbefales til præ- og perimenopausale <sup>1</sup> patienter i høj-risiko gruppen.
1a	Kemoterapi anbefales til postmenopausale patienter under 70 år i høj-risiko gruppen med hormonreceptor negative tumorer <sup>2</sup>
1a	Anthracyclinbaseret kemoterapi f.eks. (CEF) anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret .
1b	Kemoterapien kan enten gives før, efter eller omkring den definitive kirurgisk behandling.

<sup>1</sup>Postmenopausal ved menostasi > 12 mdr. eller ooforek-/hysterektomi og > 55 år  
<sup>2</sup>Også evidens for en lille absolut effekt hos postmenopausale receptor positive patienter.

Behandling med anastrozol anbefales i stedet for tamoxifen til postmenopausale patienter med hormonreceptor positive tumorer, med høj risiko for recidiv og relativ kontraindikation for tamoxifen.

## Endokrin terapi ved operabel bc

Evidens niveau	Anbefalinger fra DBCG (2003 ændring)
2	Behandling med en aromatasehæmmer (anastrozol) anbefales til postmenopausale patienter i høj-risiko gruppen med hormonreceptor positive tumorer når behandling med tamoxifen er relativt kontraindiceret.
3	En øget risiko for bivirkninger af tamoxifen ses ved <ul style="list-style-type: none"><li>• Tidligere thromboembolisk sygdom</li><li>• Risikofaktorer for thromboembolier<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Koagulationsforstyrrelse</li><li>➢ Immobilitet</li><li>➢ Hjerteinsufficiens</li><li>➢ Familiær disposition</li><li>➢ Udtalt fedme</li></ul></li></ul>

Samlet har revisionen kun ført til få men betydningsfulde ændringer.

## DBCG's 2003 retningslinier

	Hormonreceptor	
	Positiv	Negativ
Præ- og peri-menopausal	CEF + Tamoxifen	CEF
Postmenopausal	Tamoxifen*	CEF

\*Anastrozol ved relativ kontraindikation

Skemamaterialet og tilhørende patientinformationer er revideret og kan nedtages fra DBCG's hjemmeside.

# DBCG retningslinier for udredning og behandling af brystkræft under graviditet

Bent Ejlersen

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.

De fleste undersøgelser af brystkræft diagnosticeret hos gravide kvinder bygger på små patientserier, med deraf følgende usikkerhed omkring resultater og konklusioner.

Generelt skal den gravide kvinde med brystkræft behandles efter de gældende kirurgiske retningslinjer. Det vil sige at den kirurgiske behandling afhænger af sygdomsstadium og kvindens præferencer.

## Diagnostik og kirurgi

Evidens niveau

Anbefalinger fra DBCG

- |   |   |
|---|---|
| 4 | Tumorer, der påvises i brystet under graviditet, bør vurderes klinisk og evt. udredes vha. UL og biopsi.                    |
| 4 | Patienter ønsker abort, anbefales kirurgisk-, medicinsk- og strålebehandling i henhold til DBCG's generelle retningslinier. |
| 4 | Den kirurgiske behandling af brystkræft hos gravide bør som hovedregel følge DBCG's generelle retningslinier.               |

Under graviditet bør strålebehandling udgå.

## Strålebehandling

Evidens niveau

Anbefalinger fra DBCG

- |   |   |
|---|---|
| 5 | Strålebehandling frarådes under graviditet, men anbefales i henhold til DBCG's retningslinier efter afslutning af graviditeten. |
| 5 | Amning frarådes, hvis strålebehandling er indiceret.  |

Der er kun publiceret én prospektiv patientserie som omfatter 24 gravide brystkræft patienter der modtog kemoterapi med cyklofosamid, doxorubicin og fluorouracil i 2. eller 3. trimester. 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).

## Kemoterapi

Evidens niveau

Anbefalinger fra DBCG

- |   |  |
|---|--|
| 4 | Kemoterapi bør ikke gives under 1. trimester, men bør gives i 2. og 3. semester så snart operationssåret er helet.       |
| 4 | Anthracyclinbaseret kemoterapi (CEF) anbefales som standard til patienter der får påvist brystkræft under en graviditet. |
| 5 | Amning frarådes under kemoterapi.  |

Der er kasuistiske meddelelser om medfødte misdannelser efter brug af tamoxifen under graviditet, og behandling med tamoxifen anbefales generelt udskudt til efter afsluttet kemoterapi. Betydningen af brug af tamoxifen under amning er ukendt.

## Endokrin terapi

Evidens niveau

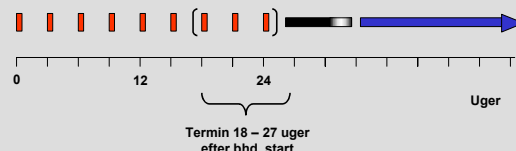
Anbefalinger fra DBCG

- |   |   |
|---|---|
| 4 | Tamoxifen bør ikke gives under graviditet, men bør gives efter afsluttet graviditet til patienter med hormon-receptor positive tumorer.               |
| 5 | Fraset tidspunktet for starten af behandlingen, efterfølges DBCG's øvrige retningslinier uafhængigt af om patienten er gravid på diagnositidspunktet. |

Eksempel på planlægning af behandling under graviditet.

## Planlægning

6 - 9 serier kemoterapi over 15 - 24 uger Stråleterapi Tamoxifen 20 mg dgl. i 5 år.



## Strålebehandling ved lokoregionalt recidiv

Claus Kamby

Det kirurgiske indgreb efterfølges almindeligvis af strålebehandling, hvis patienten ikke tidligere har fået strålebehandling. Behandlingen gives mod regio mammae (thoraxvæggen) og mod de regionære lymfeknuder periklavikulært, aksillært og parasternalt.

Strålebehandlingen følger DBCGs retningslinjer for patienter, der primær er radikalt opereret (DBCG type A og B). Der anvendes således afblokning af aksillen, hvis der er fjernet 10 eller flere aksillære lymfeknuder - primært plus på recidivtidspunktet (DBCG type B), og de parasternale lymfeknuderegioner i IC I-IV inkluderes ikke i target, hos patienter med venstresidige tumorer. Der gives boost til patienter, der ikke er makroskopisk radikalt opereret.

**Hvis radikal kirurgi mulig** gives strålebehandling (2 Gy x 24, 5 fraktioner/uge) mod thoraxvæg og regionære lymfeknuder aksillært, periclavikulært og parasternalt sv. t. DBCG type A (< 10 fjernede lymfeknuder) eller DBCG type B (≥ 10 fjernede lymfeknuder). Hvis der tidligere er givet strålebehandling observeres patienten.

**Hvis radikal kirurgi ikke mulig** gives strålebehandling (2 Gy x 24, 5 fraktioner/uge) mod thoraxvæg og regionære lymfeknuder aksillært, periclavikulært og parasternalt sv. t. DBCG type A (< 10 fjernede lymfeknuder) eller DBCG type B (≥ 10 fjernede lymfeknuder), efterfulgt af boost mod makroskopisk (palpabel eller ultralydspåvist) restsygdom. I regio mammae (thoraxvæg eller residuale mamma) gives boost med 2 Gy x 11, 5 F/w og i lymfeknuderegionerne (periclavikulært og aksillært) gives boost med 2 Gy x 6, 5 F/w, sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

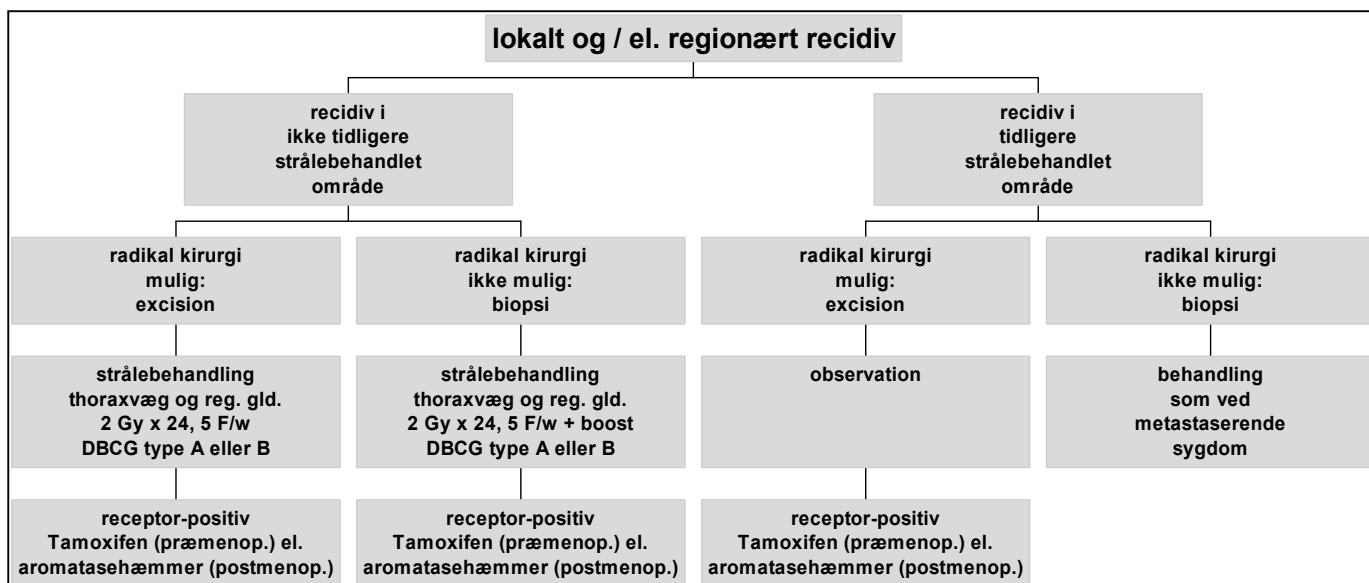
Hvis der tidligere er givet strålebehandling tilbydes behandling som ved metastaserende sygdom.

### Adjuverende systemisk behandling

Der foreligger ikke data, der viser at adjuverende systemisk behandling til patienter, der har fået intenderet kurativ lokal behandling for lokalt eller regionalt recidiv, har en forbedret overlevelse sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe. Behandling med tamoxifen kan dog forlænge tiden til fornyet lokalt eller regionalt recidiv. Receptor positive patienter tilbydes derfor adjuverende endokrin behandling i henhold til menopausestatus, idet 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, og postmenopausale patienter tilbydes aromatasehæmmer i 5 år eller indtil progression / recidiv.

Effekten af kemoterapi er som anført uvis, og kun ufuldstændigt belyst i randomiserede forsøg. Der anbefales derfor ikke rutinemæssig brug af adjuverende kemoterapi til disse patienter.





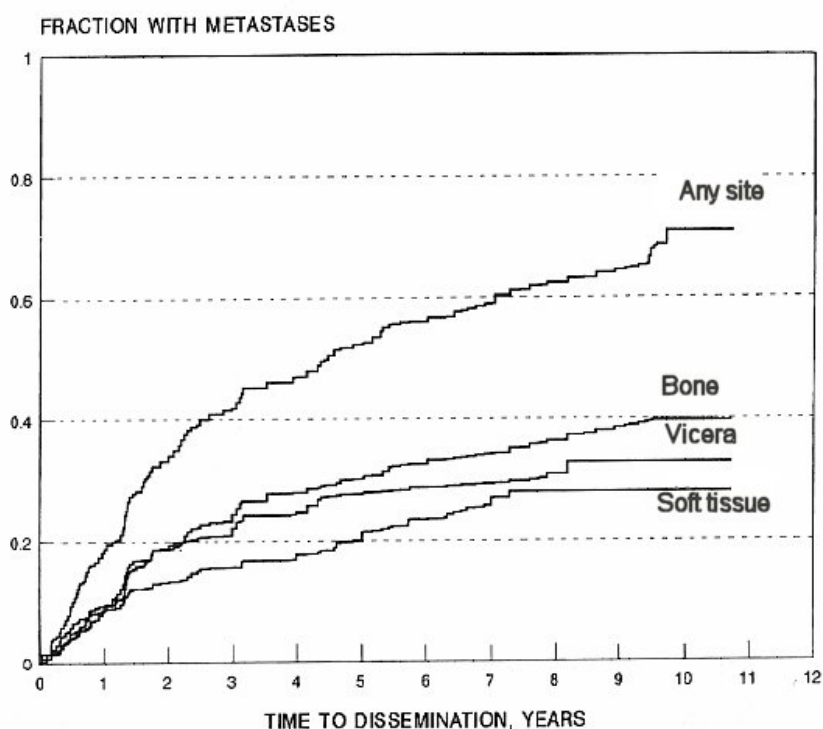
## Lokoregionalt recidiv

Peer Christiansen

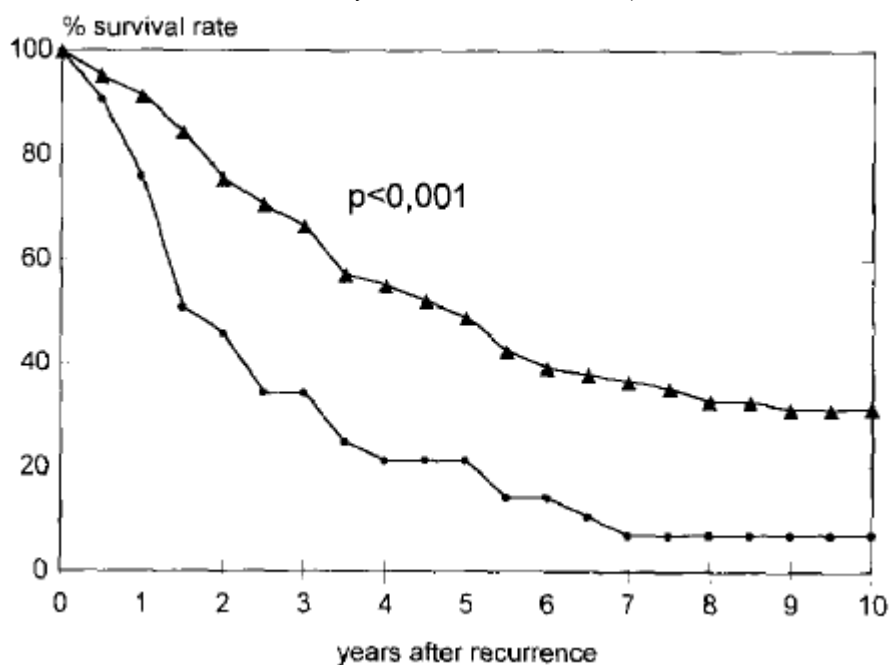
Lokoregionalt recidiv af cancer mammae defineres som genkomst af malignt tumurvæv i ipsilaterale brystvæg, residuale bryst eller regionale lymfeknuder (aksillært, supra/infraclavikulært, parasternalt). Når lokoregionalt recidiv diagnosticeres optræder det oftest alene, men ikke sjældent er der samtidig tale om fjernrecidiv. Ved recidiv efter mastektomi er der fjernmetastaser hos 35%. Recidiver efter brystbevarende operation er kun i ca. 10% ledsaget af dissemineret sygdom.

Behandlingen af lokoregionalt recidiv er ikke funderet i solide videnskabelige studier. De foreliggende resultater bygger så godt som alle på relativt små, retrospektive studier (evidensniveau 3 og 4). Ved recidiv efter mastektomi omhandler hovedparten af opgørelserne resultaterne efter kirurgisk excision kombineret med strålebehandling. Lokal kontrol opnås efter sådan kombinationsbehandling hos 55-86% og 5 års overlevelsen angives til 42-82%. Efter brystbevarende operation bygger de fleste opgørelser på ”salvage” mastektomi, hvilket fører til lokal kontrol hos 63-83% og 5 års overlevelse hos 23-74%. Der er flere arbejder, der pointerer betydningen af, at der udføres mere ekstensiv kirurgi frem for lokal excision, og at strålefelterne dækker hele brystvæggen frem for kun et begrænset område.

Lokalt recidiv er ofte en forløber for disseminering (*Kamby et al. Breast Cancer Research and Treatment 45: 181-92, 1997*):



Prognosen efter lokalt recidiv er i stor udtrækning afhængig af de samme prognostiske faktorer, som er gældende for den primære tumor: lymfeknudestatus, receptorstatus og malignitetsgrad. Derudover er der dårligere prognose ved multiple lokale recidiver eller recidiv i mere end en lokalisation. Prognosen er også afhængig af tidsintervallet fra den primære behandling til recidivet (Willner et al. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 37: 853-63, 1997):



Den øverste kurve viser overlevelsen når recidivet optræder mere end et år efter den primære behandling. Den nederste kurve angiver forholdene hos de patienter, der har fået recidiv indenfor et år. Alle er primært blevet mastektomeret.

Ref.: Overgaard M., Christiansen P. The role of local management in locally and recurrent and metastatic breast cancer. *Eur.J.Cancer* 2003;1:265-73.

## Behandling af locoregionalt recidiv

Christen Krag

DBCG's Kirurgiske udvalg anbefaler:

- at behandlingen af loko-regionale recidiver standardiseres,
- at behandlingen registreres (klinisk/patologisk),
- at behandlingsresultatet monitoreres m.h.p. recidiv.

Nedenstående er et uddrag af forslag til protokol for kirurgisk behandlingen, som endnu ikke er endelig godkendt i DBCG.

Der er fire scenarier for loko-regionalt recidiv:

1. efter mastektomi,
2. efter lumpektomi,
3. efter aksilindgreb,
4. efter brystrekonstruktion.

### FORUNDERSØGELSE

Undersøgelingsprogrammet omfatter:

- anamnese og klinisk undersøgelse,
- mammografi og lokoregional UL,
- bioptisk verifikation,
- blodprøver,
- evt. UL af lever,
- røntgen af thorax,
- knogleskintigrafi,
- hormonreceptorstatus,
- HER2 status,
- klinisk foto.

Thorakoabdominal CT-skanning med knoglevindue kan erstatte rtg. af thorax, UL af abdomen og rtg. optagelser af det aksiale skelet.

### EFTER MASTEKTOMI

*Lille ( $\leq 5$  mm) solitær knude, ikke fikseret i dybden*

- Knuderne er typisk intradermale.
- Bred ekscision (måles og markeres med spritpen).
- Der tilstræbes makroskopisk  $\geq 0,5$  cm frie hud- og vævsbrømmer.
- Mikroskopien skal bekræfte, at der er reseceret i sundt væv.
- Indgrebet kan evt. foretages i lokal anæstesi (LA).
- Markering af præparatet til patologisk vurdering.

*Større ( $> 5$  mm), ikke fikseret knude*

- Op til 2-3 knuder indenfor et begrænset område.
- Bred ekscision (måles og markeres med spritpen).
- Der tilstræbes makroskopisk  $\geq 0,5$  cm frie hud- og vævsbrømmer.
- Mikroskopien skal bekræfte, at der er reseceret i sundt væv.
- Indgrebet bør foretages i generel anæstesi.

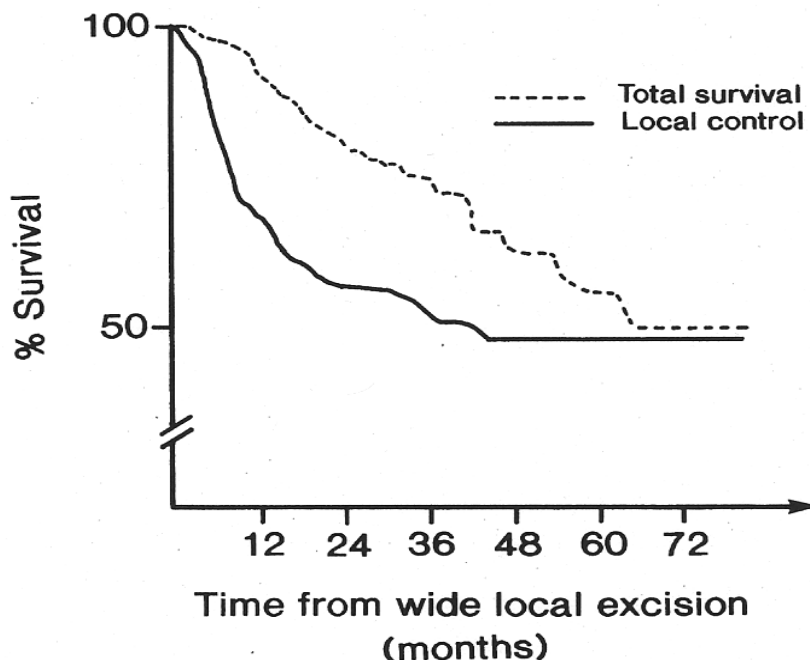
- Hvis ekscionsdefekten kan forudses at medføre lukningsproblemer henvises til plastikkirurgisk afdeling.
- Markering af præparatet til patologisk vurdering.

*Solitær, fikseret i dybden*

- FNA og/eller grovnålsbiopsi, evt. UL vejledt.
- *Ved dissemineret sygdom*
  - Ikke yderligere kirurgi (i udvalgte tilfælde kan palliativ kirurgi (ekscesion og lapplastik) komme på tale).
- *Ved ikke dissemineret sygdom*
  - Ved recidiv inddragende den underliggende muskulatur ekscederes tumoren inkl. muskulaturen under tumor i generel anæstesi.
  - Der tilstræbes makroskopisk  $\geq 0,5$  cm frie vævsbrømmer.
  - Hvis ekscionsdefekten 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.

Figuren viser resultaterne efter en dansk opgørelse, hvor der er tilstræbt at udføre bred kirurgisk excision (*Dahlström et al. Cancer 72: 774-7, 1993*).

:



*Udbredte, multiple lokale recidiver eller diffuse feltforandringer*

- Dette omfatter recidiver med eczempreg.
- FNA, grovnålsbiopsi eller hudbiopsi (stansbiopsi).
- Disse former for recidiv betragtes som inoperable.

- I udvalgte tilfælde kan palliativ kirurgi (ekscision og lapplastik) dog komme på tale.

### **EFTER LUMPEKTOMI (BRYSTBEVARENDE OPERATION)**

- UL, FNA og/eller grovnålsbiopsi eventuelt åben biopsi.
- Er tumoren så stor, at primær huddække ikke kan opnås overvejes neoadjuvant terapi og senere revurdering mhp. operabilitet.
- Hvis dissemineret sygdom
  - Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen.
- Hvis ikke dissemineret
  - Simpel mastektomi,
  - ”Primær” rekonstruktion kan eventuelt udføres,
  - Aksilrømning overvejes, hvis den tidligere aksilrømning var inkomplet.
  -

### **EFTER AKSILINDGREB (AKSILLÆRT RECIDIV)**

#### *Recidiv efter sentinel node biopsi*

- UL, FNA og/eller grovnålsbiopsi.
- Hvis dissemineret
  - Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen.
- Hvis ikke dissemineret
  - Aksilrømning i niveau I og II.

#### *Recidiv efter tidligere aksilrømning*

- UL, FNA og/eller grovnålsbiopsi.
- Hvis dissemineret
  - Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen.
- Hvis ikke dissemineret og
  - Lymfeknuden er mobil: ekstirpation.

Hvis lymfeknuden er fikseret bør man undgå operation med mindre man ikke kan få histologisk bekræftelse og hormonreceptor analyse (HER2-receptor?) ved grovnålsbiopsi. I disse tilfælde er det tilstrækkeligt at foretage incisionsbiopsi uden at prøve at fjerne hele den fikserede lymfeknude. Ved ikke tidligere adækvat aksilrømning (< 10 lymfeknuder, fx efter sentinel node diagnostik) overvejes fornyet aksilrømning i niveau I og II.

### **EFTER BRYSTREKONSTRUKTION**

- UL, FNA og/eller grovnålsbiopsi. Evt. åben biopsi.
- Små recidiver behandles som efter mastektomi:
- Større recidiver eller små recidiver i umiddelbar nærhed af implantat henvises til plastikkirurgisk vurdering.

## **Højintensiv kemoterapi med stamcellesupport til patienter med primær højrisiko cancer mammae.**

Torben Palshof

I begyndelsen af 1990'erne kom der fra udenlandske centre optimistiske om end præliminære resultater vedrørende forbedring af overlevelsen hos patienter med primær mammacancer ved anvendelse af højintensiv kemoterapi assisteret af autolog knoglemarv/perifere stamceller.

Dette behandlingskoncept blev i Danmark etableret på samme tidspunkt med henblik på behandlingstilbud til patienter med recidiv af germinative tumorer.

En arbejdsgruppe under DBCG foreslog i 1993, at der blev udarbejdet en behandlingsprotokol for en patientgruppe med højrisiko for recidiv. Gruppen havde forinden undersøgt mulighederne for at tilslutte sig en række udenlandske randomiserede undersøgelser, men fandt af forskellige årsager, at dette ikke var hensigtsmæssigt.

Da DBCGs statistiker mente, at der kunne gennemføres en undersøgelse, hvor man sammenlignede denne behandlingsgruppe med en matchet historisk kontrolgruppe besluttede DBCGs medicinske udvalg at iværksætte protokollen.

Kontrolgruppen opstod ved at kun relativt få amter deltog, primært fordi der ikke var faglig enighed om behandlingskonceptet.

Behandlingen blev herefter tilbudt – først i onkologisk afdeling i Herlev samt Odense, mens Århus tilsluttede sig senere.

### **Klinisk arbejdsgruppe**

Steen Werner Hansen, Herlev

Carsten Rose, Odense

Hans Johnsen, Herlev

Inger Marie Svane, Herlev

Flemming Hansen, Århus

Lene Jarlbæk, Odense

Peter Hokland, Århus

Søren T Lillevang, Odense

Torben Palshof, Århus

Mogens Kjær †

Behandlingsprotokollen blev lukket i år 2000, efter at der var offentliggjort en række resultater, som viste, at overlevelsen ikke blev forbedret signifikant.

Der blev i alt behandlet 54 patienter i såvel Herlev som Odense, mens 29 patienter indgår fra Århus. De immunhæmatologiske laboratorier i Herlev og i Århus varetog opgaven mht. procedering af knoglemarvshøst og senere perifere stamceller.

## En arbejdsgruppe omfattende:

Susanne Møller  
Maria Düring  
Claus Kamby  
Henning Mouridsen  
Torben Palshof

har i de sidste par år gennemgået patientmaterialet samt de statistiske analyser af materialet, som er gennemført 2 gange. Begge resultater har vist signifikant forbedring af overlevelsen, men for at være sikker på resultaterne, blev analyserne gennemført efter yderligere 1 års observationstid.

## Metode

Patienterne skulle opfylde kriterierne: < 55 år og  $\geq 6$  positive axilglandler, ligesom der ikke måtte være tegn på metastatisk sygdom.

Induktionsbehandling omfattede 3 serier FEC herefter G-CSF efterfulgt af marvhøst og derefter højintensiv kemoterapi omfattende Cyclophosphamid + Tiotepa + Carboplatin.

I forsøgsperioden blev den efterfølgende behandling modificeret, således at alle patienter fik lokal strålebehandling, ligesom der blev suppleret med Tamoxifen til ER positive patienter.

## Materiale

Materialet fremgår af Tabel 1 og 2.

Tabel 1

Antal høj-risiko patienter i DBCG-databasen -	
registreret i perioden 1993 - 1999.....	1046
Nº. ikke <u>eligible</u> for protokoller .....	139
Total antal i patientmaterialet .....	907
Total antal i kontrol-gruppen.....	775
Nº. behandlet med kastration .....	90
Nº. behandlet med CMF .....	277
Nº. behandlet med CEF .....	122
Nº. behandlet med <u>tamoxifen</u> .....	178
Nº. uoplyst (dvs. individuel behandling).....	108

Tabel 2

Total antal patienter i materialet .....	907
Total antal i kontrol-gruppen .....	775
Nº. patienter i ITT-gruppen .....	144
Nº. Behandlet men <u>ekskluderet</u> pga:	
bilat. cancer/anden malignitet .....	4
< 6 N+ / > 55 år .....	7
protokol brud .....	1
Antal i ITT-gruppen .....	132
Nº. som ikke fik HD-terapi .....	7
(pga. M+ sygdom (4) og medicinske årsager (3))	
Total antal i effekt populationen .....	125

Som det ses udgør kontrolgruppen 775 patienter, mens den behandlede gruppe omfatter 132 patienter, og heri er inkluderet 7 patienter, som af de anførte årsager ikke fik højdosisbehandling. I analyserne er kontrolgruppen sammenlignet med 132 patienter i ”intent to treat” gruppen. Kontrolgruppens patienter fik følgende behandling: CEF 16% - CMF 36% - Tamoxifen 22% - Ovarial kastration 11% - anden behandling 14%, ligesom en del af gruppen fik lokal strålebehandling og Tamoxifen.

I analysen indgik variable som anført i Tabel 3.

Tabel 3

Variable i analysen:	
Høj-dosis behandling .....	Ja / Nej
Kirurgi .....	Mastectomi/Lumpectomi
Alder .....	i 5-års intervaller
Duktal histologi .....	Ja / Nej
Grade .....	I / II / III
Antal positive glandler .....	6-9 / 10-15 / 16-20 / >20
Tumor størrelse i mm .....	0-20 / 21-50 / >50 / ukendt
Receptor status (ER) .....	R+ / R- / R?
År for kirurgi .....	93 / 94 / 95 / 96 / 97 / 98 / 99

Som det fremgår af Tabel 4 er fordelingen af variable ikke helt balanceret, idet der er flere patienter med ringere prognostiske variable i højdosisgruppen.

Tabel 4

Fordeling af variable mellem kontrol og ITT- gruppen:	
Parameter	p-værdi
Kirurgi (mast/lump)	0.347
Alder (5-års intervaller /21-55)	0.003 flere yngre - færre ældre i HD
Duktal histologi (ja/nej)	0.338
Grade (I,II,III)	0.282
N° N+ (6-9,10-15,16-20, >20)	<0.0001 færre 6-9 and flere >20 i HD
Størrelse in mm (0-20,21-50, >50)	0.995
Receptor status (ER+,ER-)	0.619
År for kirurgi (1993-1999)	<0.0001 66% i 97-98 i HD-gruppen



De prognostiske variables påvirkning af overlevelsen fremgår af Tabel 5, og som det ses påvirkes overlevelsen ganske som forventet. Dette betyder, at evt. forskelle mellem højdosisgruppen og kontrolgruppen ikke skyldes signifikante forskelle i fordelingen af de variable, og materialet er således robust.

Tabel 5

Univariate overlevelses analyser	
Parameter	p-værdi
Høj-dosis (ja/nej)	0.0067 kontrol < HD
Kirurgi (mast/lump)	<0.0002 mast < lump
Alder (5-års interval /21-55)	0.0279 bedst ved 41-55 år
Duktal histologi (ja/nej)	0.1261
Grad (I,II,III)	<0.0001 faldende med grad
Nº N+ (6-9,10-15,16-20,>20)	0.0008 6-9>10-15>16-20>20+
Størrelse i mm (0-20,21-50,>50)	0.0002 faldende med størrelse
Receptor status (ER+,ER-,ER?)	<0.0001 R+ > R-
Kirurgi-år (1993-1999)	0.0003 1998 bedst - flest CEF/HD det år!

### Overlevelsesanalyse

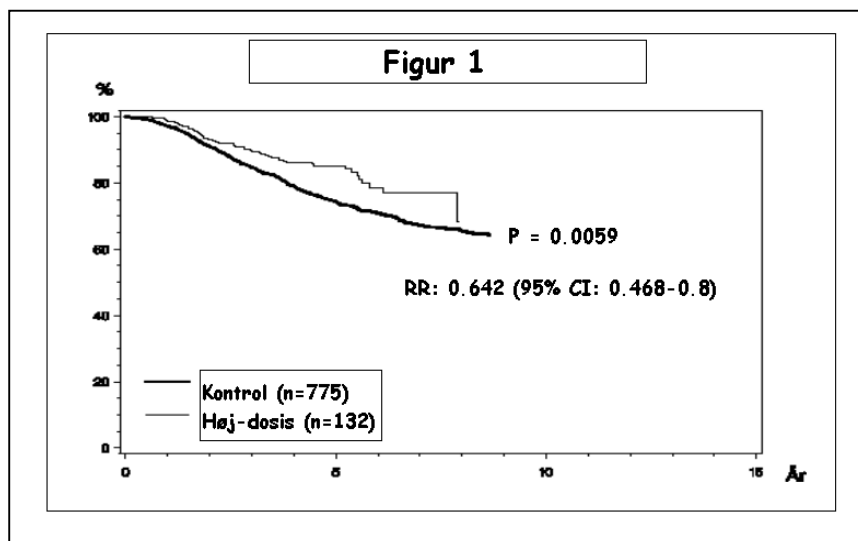
I overlevelsesanalysen indgår 695 observationer, hvor alle variable er kendte, og blandt disse er 404 døde. Det vælges at analysere materialet både med og uden kendt receptorstatus.

Som det fremgår af Fig. 1 har patienter behandlet med højdosis en signifikant bedre overlevelse sammenlignet med patienter i kontrolgruppen, og denne signifikans ses også i overlevelsesanalysen, hvor receptorstatus indgår. (Figur 2).

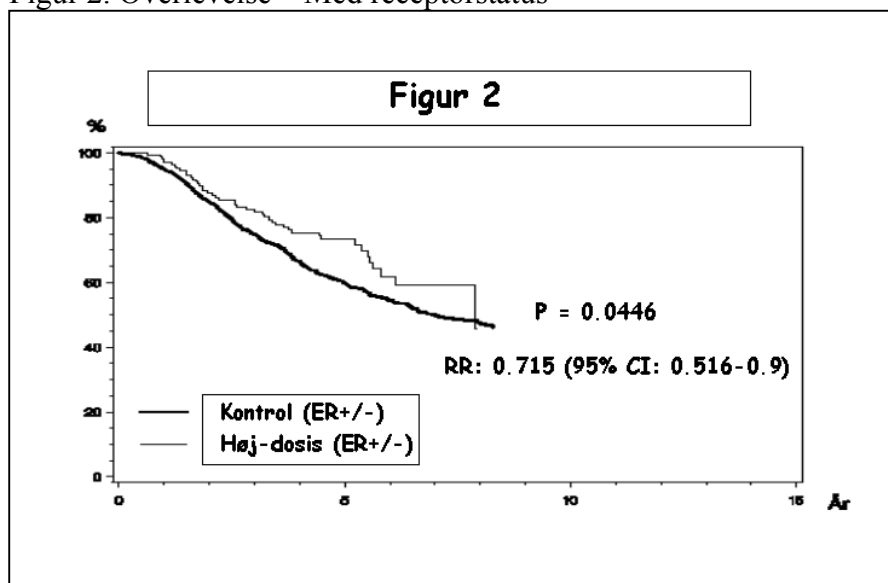
Som tidligere nævnt fik 16% af patienterne i kontrolgruppen - dvs. 122 patienter - CEF, og denne behandling blev i stigende grad standardbehandling i de sidste 2 år af inklusionsperioden (1998-2000).

Der er foretaget analyse af kontrolpatienterne behandlet med CEF sammenlignet med højdosisgruppen, og som det fremgår af Fig. 3 er der ikke nogen signifikant forskel, men der er en trend til bedre overlevelse i HD-gruppen.

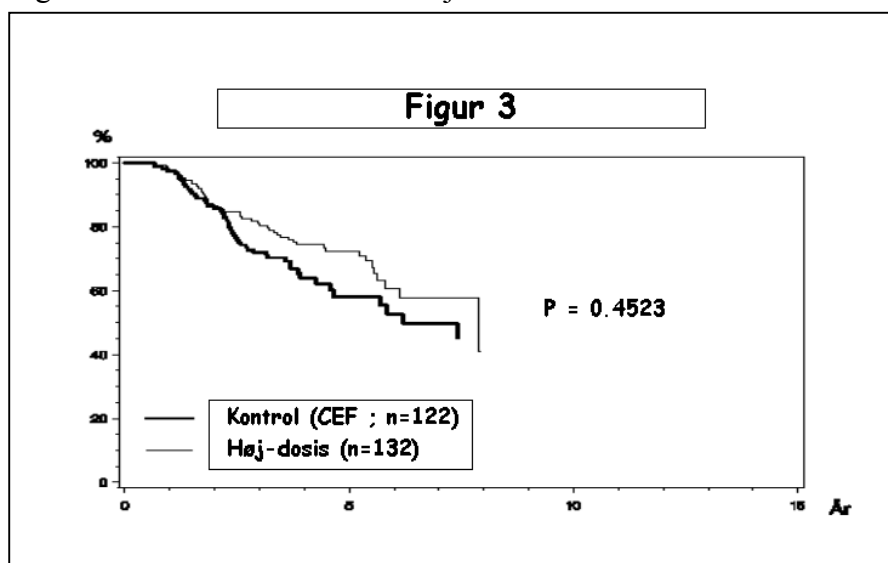
Figur 1. Overlevelse Høj-dosis vs kontrol.



Figur 2. Overlevelse – Med receptorstatus



Figur 3. Overlevelse – CEF vs Høj-dosis



## KONKLUSION OG DISKUSSION

Den foreliggende undersøgelse er en ikke-randomiseret undersøgelse, men vi anser resultaterne for konklusive, idet der sammenlignes med en stor, matchet historisk kontrolgruppe baseret på valide Andre undersøgelser har endnu ikke påvist en forbedret overlevelse af den højintensive strategi. Der foreligger således resultater fra ca. 6000 patienter randomiseret i 13 undersøgelser, og enkelte af disse har påvist signifikant reduceret recidivfrekvens.

Som det fremgår af vore resultater er højintensiv kemoterapi signifikant bedre end adjuverende behandling, som ikke har samme behandlingsintensitet/effekt som CEF. Man bør derfor i den fremtidige strategi for patienter med primær mammacancer overveje på ny at tilbyde højintensiv kemoterapi, såfremt der ikke kan forventes respons på et ekvipotent CEF regi. registeroplysninger.

De 2 materialer er robuste med henblik på de traditionelle variable, og arbejdsgruppen har gennemgået samtlige patientforløb i højdosisgruppen.

Den mediane observationstid er mere end 5 år (4-10), og analysens resultater har vist signifikante forskelle i 2 konsekutive analyser.

Regimet har været ressourcetungt og toksisk, og der er registreret 2 toksiske dødsfald (1,5%).

# Histologisk type af lokalrecidiv og dens prognostiske betydning ved lumpektomi versus mastektomi. 20 års opdatering af en randomiseret undersøgelse.

Maja Nielsen, Mogens Blichert-Toft

Lokalrecidiv ved cancer mammae og dets prognostiske betydning

Protokol 82-TM: Brystbevarende kirurgi vs. mastektomi – overlevelse efter 20 års opfølgning.

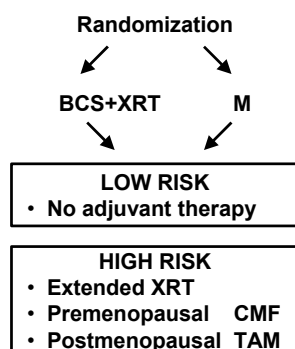
Formålet med denne undersøgelse var hos kvinder med cancer mammae stadium I og II at sammenligne behandlingsresultatet efter brystbevarende kirurgi vs. mastektomi hvad angår det ipsilaterale lokalrecidivmønster og dets prognostiske betydning.

Undersøgelsen blev gennemført fra januar 1983 til marts 1989 og inkluderede 1133 kvinder, der alle var egnede til brystbevarende kirurgi.

Lokalrecidivmønster og overlevelse blev analyseret ud fra den faktisk givne kirurgiske behandling.

Tabel 1: Study design

<b>Protocol:</b>	<b>DBCG-82TM</b>
<b>Recruitment period:</b>	<b>January 1983 – March 1989</b>
<b>Inclusion criterion:</b>	<b>All women eligible for breast conservative surgery (BCS)</b>



Kvinder, der fik brystbevarende kirurgi, modtog postoperativ strålebehandling mod residuale mamma – 50Gy suppleret med Boost.

Lav-risiko kvinder fik ingen systemisk adjuverende terapi. Høj-risiko præmenopausale kvinder behandlede med CMF og høj-risiko postmenopausale kvinder med tamoxifen. Høj-risiko kvinder med brystbevarende kirurgi fik desuden udvidet strålebehandling rettet mod de parasternale-, supra- og infraklavikulære lymfeknuder samt aksillen. Høj-risiko kvinder med mastektomi fik strålebehandling mod thoraxvæggen og lymfeknuder som ved brystbevarende kirurgi (Tabel 1).

## Definitioner:

- Et lokalrecidiv blev klassificeret som en 1. hændelse, hvis det var den første og eneste, eller hvis der indenfor en 3 måneders periode samtidig blev diagnosticeret regionalt recidiv eller fjerne metastaser.
- Et lokalrecidiv blev betragtet som 2. hændelse, hvis der mindst 3 måneder forinden lokalrecidivet var diagnosticeret regionalt recidiv eller fjerne metastaser.
- Invasivt tumorrecidiv og in situ karcinom i residuale mamma og på thoraxvæggen blev betragtet som et lokalrecidiv.

- Histologisk blev de invasive lokalrecidiver inddelt i 2 grupper: Man skelnede mellem en ny primær tumor og det sande recidiv (true recurrence), der har udseende som en metastase.
- De fleste af de invasive lokalrecidiver var ligesom indextumoren af duktal type. Alle in situ karcinomer var duktale.
- Lokalrecidiver, som ikke kunne klassificeres nærmere, inkluderede recidiver diagnosticeret ved finnålsbiopsi eller ved klinisk undersøgelse alene.

29 kvinder med ny primær tumor og 55 kvinder med true recurrence havde lokalrecidivet som 1. hændelse. Bland disse kvinder var de nye primære tumorer signifikant associeret med brystbevarende kirurgi og true recurrence med mastektomi (Tabel 2).

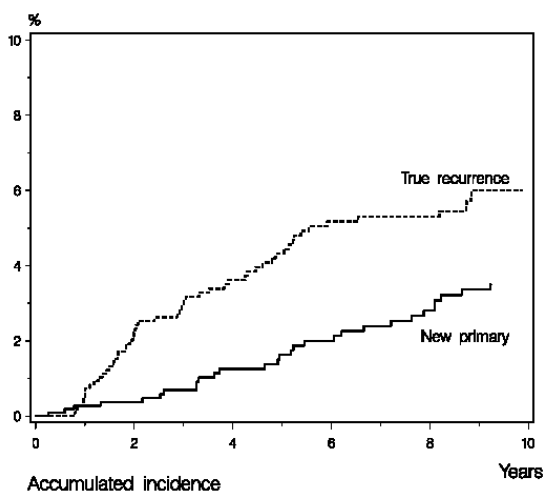
Tabel 2: Surgery and type of LR

	BCS (n: 521)	M N: 612)
<b>New primary</b>		
1. event	24 (4.7%)	5 (0.8%)
<b>True recurrence</b>		
1. event	16 (3.1%)	39 (6.4%)
<b>Total</b>	<b>40 (7.7%)</b>	<b>44 (7.2%)</b>

p < 0.001

I løbet af den valgte 10-års observationsperiode var incidens-mønsteret forskelligt for de to grupper af invasive lokalrecidiver. True recurrence blev diagnosticeret tidligere end en ny primær tumor efter behandling af indextumor (Fig. 1).

Figur 1 Time Interval for Development of Local Recurrence



Women at risk:  
 new primary as 1. event (n=29)  
 true recurrence as 1. event (n=55)

Den kumulerede dødelighed efter diagnosticeret ipsilateralt lokalrecidiv var indenfor de første 10 år 72%. For kvinder, der ikke fik diagnosticeret lokalrecidiv, var den kun 39%.

For kvinder med en ny primær tumor vs. true recurrence som 1. hændelse var der, når der ses bort fra operationsmetoden ved index-tumor, en signifikant forskel i dødeligheden (48% vs. 80%). For kvinder med lokalrecidiv som 2. hændelse var dødeligheden 100%.

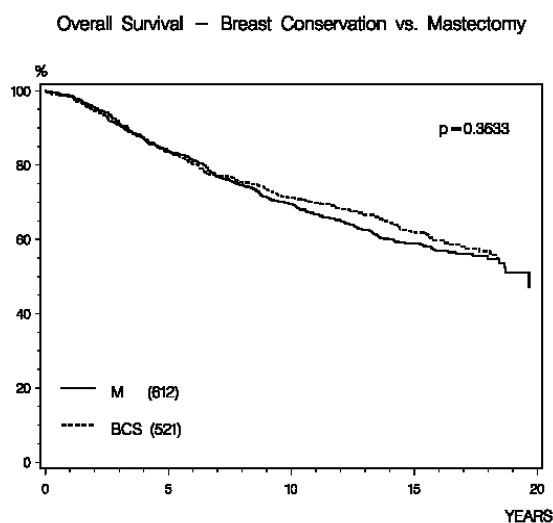
Tabel 3: Mortality according to surgery and histological type of LR – 1. event

	Alive	Death	
<b>BCT</b>			
<b>New primary</b>	<b>13</b>	<b>11 (45%)</b>	<b>p &lt; 0.01</b>
<b>True recurrence</b>	<b>2</b>	<b>14 (88%)</b>	
<b>M</b>			
<b>New Primary</b>	<b>2</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>NS</b>
<b>True recurrence</b>	<b>9</b>	<b>30 (77%)</b>	

Kvinder, der fik foretaget brystbevarende kirurgi, og som udviklede true recurrence som 1. hændelse, havde en signifikant højere dødelighed sammenlignet med kvinder, der udviklede en ny primær tumor (88% vs. 45%). For kvinder, der fik foretaget mastektomi, var der ingen signifikant forskel i dødeligheden for de to grupper med invasivt lokalrecidiv som 1. hændelse (Tabel 3).

Efter 20 års opfølgning var der ingen forskel mellem de 2 behandlingsprocedurer hvad angår overlevelse, som var ca. 50% i begge grupper (Fig. 2).

Figur 2



Efter en 10 års observationsperiode havde 111 kvinder (10%) fået diagnosticeret ipsilateral lokalrecidiv. Den 10 år lange observationstid er valgt, fordi kvinder herefter gik ud af protokollen, hvis de var recidivfrie.

Tabel 4: Local recurrence – 10 years follow-up

**Number of women with LR: 111/1133 (10%)**  
**Distribution according to surgery and risk group**

	BCS	M	
<b>Low risk</b>	<b>35/362 (10%)</b>	<b>38/377 (10%)</b>	<b>NS</b>
<b>High risk</b>	<b>21/159 (13%)</b>	<b>17/235 ( 7%)</b>	<b>P &lt; 0.05</b>
<b>Total</b>	<b>56/521 (11%)</b>	<b>55/612 ( 9%)</b>	<b>NS</b>

Fordelingen i henhold til kirurgisk behandling og risikogruppe viste, at høj-risiko kvinder behandlet med brystbevarende kirurgi havde en signifikant større frekvens af lokalrecidiv end kvinder med mastektomi (13% vs. 7%) (Tabel 4).

Langt de fleste lokalrecidiver var en 1. hændelse, og der var ingen relation til den kirurgiske metode.

De fleste lokalrecidiver kunne klassificeres som true recurrence, der var hyppigst ved mastektomi (43 vs. 19). Nye primære tumorer var hyppigst ved brystbevarende kirurgi (25 vs. 5).

Tabel 5: Index tumor parameters associated with LR and mortality

	<b>New primary</b>	<b>True recurrence</b>	<b>Overall survival</b>
<b>BCS vs. M</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>
<b>Age</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	<b>S</b>
<b>High risk group</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>S</b>
<b>Vascular invasion</b>	<b>NS</b>	<b>S</b>	<b>S</b>
<b>Insufficient adjuvant therapy</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>

- **Surgery the only parameter discriminating between histological types of LR**
- **Cox proportional hazards model**
- **S:  $p < 0.05$**

Den kirurgiske metode var signifikant korreleret til forekomsten af nye primære tumorer og true recurrence med deres forskellige prognose, men uden at denne forskel dog afspejlede sig i overlevelsen for hele materialet (jf. Fig. 2). Alder under 50 år var signifikant korreleret til forekomsten af nye primære tumorer og karinvasion til true recurrence. Insufficient adjuverende terapi var korreleret til øget forekomst af både nye primære tumorer og true recurrence og således ikke en diskriminerende faktor (Tabel 5).

### **Konklusion:**

I studiet som helhed fandtes ingen forskel på dødeligheden efter 20 års opfølgning blandt kvinder behandlet med brystbevarende kirurgi eller mastektomi.

Høj-risiko kvinder havde højere risiko for at udvikle lokalrecidiv efter brystbevarende kirurgi end efter mastektomi.

En ny primær tumor var hyppigst ved brystbevarende kirurgi og true recurrence ved mastektomi.

Den histologiske gruppering af lokalrecidiv var en prognostisk faktor, idet kvinder med en ny primær tumor havde langt bedre prognose end kvinder med true recurrence.

Et lokalrecidiv rekommanderes derfor undersøgt med hensyn til histologisk gruppering med henblik på prognose og mulig differentiering af den videre behandlingen.

## Betydning af tidlig start af adjuverende kemoterapi ved brystkræft.

Søren Cold.

Jævnfør et videnskabeligt arbejde af Colleoni fra år 2000, som understregede den positive betydning af at starte kemoterapi tidligt (mindre end 3 uger efter operation), har vi foretaget en gennemgang af DBCG's database for at kaste lys over betydningen af, hvornår kemoterapien starter.

For patienter behandlet i perioden 1977-1999, kunne vi identificere 3 forskellige kemoterapiregimer (Tabel 1)

Tabel 1

Materiale		
	No	Forsink. dage(med)
•		
• CMF klas.	356	31
• CMF i.v.	6088	28
• CEF i.v.	1094	30

Da det behandlede antal patienter var langt størst i CMF i.v. – delen, er denne gruppe taget ud til de videre analyser, jf. mulighederne for interaktionsanalyser, stratifikationer mv.

Der er foretaget en praktisk opdeling i 4 grupper: Patienter, hvor kemoterapien er iværksat inden for 3, 4, 5 og 6-13 uger.

Behandlingsstart ud over 90 dage er ikke undersøgt, da det dels er meget sjældent, og dels dækker over en broget, ikke-repræsentativ patientskare.

Tiden for forsinkelse af kemoterapi er defineret som interval fra datoen for definitiv kemoterapi (oftest aksilindgreb) til første kemoterapidag.

Som det ses er den mediane forsinkelse over tid blev denne lidt større i forbindelse med de nye behandlingsprotokoller omkring 1989-90. (Fig.1) Fordelingen af patienter i relation til forsinkelse fremgår af Figur 2 og overlevelsen i de 4 respektive grupper af Figur 3.



Fig.1

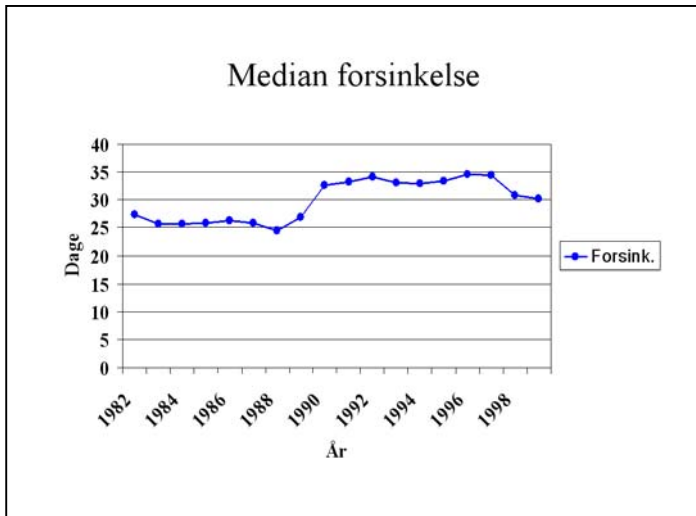


Fig.2

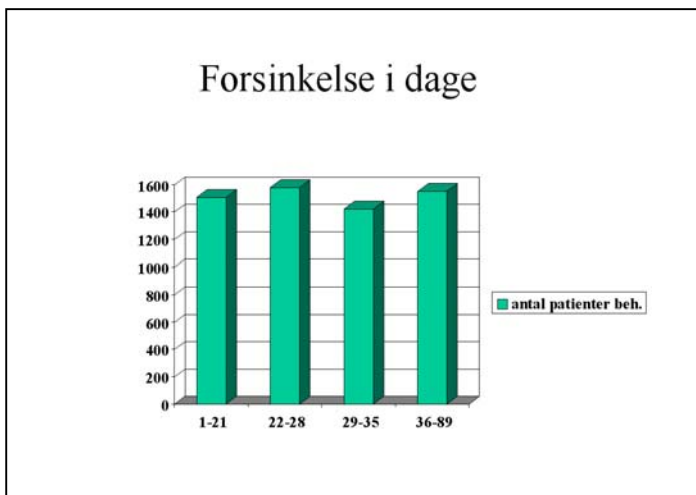
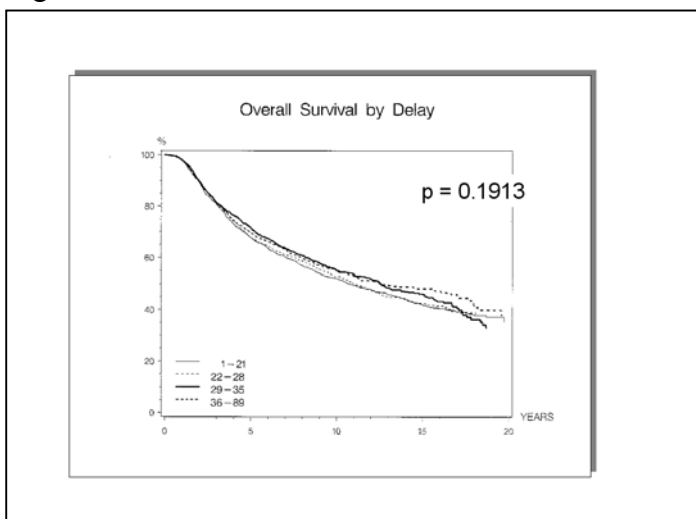


Fig.3



Belyst ved multivariat analyse af kendte prognostiske faktorer og forsinkelse falder histologisk type og forsinkelse ud (det synes altså ikke at have betydning for overlevelsen). (Tabel 2)

Tabel 2

Multivariat analyse	
• Forsinkelse	0.46
• Alder	<0.0001
• Tumorstor.	<0.0001
• Pos lymf knud.	<0.0001
• Hist. Type	0.29
• Hist. Grade	<0.0001
• Receptor stat.	<0.0001
Strålebehandling	< 0.0005

Dette svarer også til for overlevelsen for de 4 grupper af patienter. (Fig.3)

Der er desuden foretaget en omfattende analyse af mulighed for interaktion (altså, at det for specielle undergrupper af patienter skulle kunne have betydning). Ved disse analyser, er der ikke fundet noget, der tyder på særlig betydning for patienter med særlig høj malignitetsgrad, receptornegativ sygdom eller særligt højt antal involverede aksillære lymfeknuder.

På baggrund af disse fund er vores konklusion, at inden for den undersøgte gruppe af kvinder, som har fået CMF i.v. og som er startet behandling inden 90 dage, har der ikke kunnet påvises nogen positiv effekt af særlig tidlig start af behandling (3-4 uger).

Dette er ikke noget argument for bevidst at udskyde kemoterapien, men på den anden side heller ikke argument for speciel fremskyndelse.

## Topoisomerase II alpha ændringer som prediktiv markør for epirubicin sensitivitet.

Ann Knoop

**Baggrund:** Formålet med dette studie var at evaluere *TOP2A* som prædiktiv markør for effekten af adjuvant epirubicin. Den cytotoxiske funktion af epirubicin sker hovedsageligt via en hæmning af enzymet topoisomerase II $\alpha$ . Enkelte studier har vist, at en ændring i *TOP2A* genet medfører en ændret følsomhed overfor behandling med epirubicin.

**Materiale og metode:** 980 præ- og postmenopausale høj-risiko patienter blev mellem januar 1990 og november 1999, randomiseret i protokollen DBCG89d, til behandling med enten CMF (cyclofosformid 600 mg/m<sup>2</sup>, metotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> og 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup>) hver 3 uge eller 9 x CEF (cyclofosformid 600 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> og 60 mg/m<sup>2</sup> epirubicin). Paraffin-indstøbte tumor-vævs-klodser var tilgængelige fra 84% af patienterne. Tumorerne blev screenet for HER2 overexpression med HercepTesten<sup>TM</sup> og blev yderligere analyseret for *TOP2A* abnormaliteter med FISH-testen *TOP2A* FISH pharmDx<sup>TM</sup> (DakoCytomation, Glostrup). Patienter blev scoret som *TOP2A* amplificerede hvis ratioen mellem *TOP2A* gen-signaler og centromere 17 kontrollerne var  $\geq 2$ . En tumor blev scoret som *TOP2A* deleteret hvis ratioen var  $< 0.8$ . Recidivfri overlevelse (RFS) og Brystcancerfri overlevelse (BCSS) blev brugt som endepunkt og blev defineret som perioden fra randomisering til recidiv eller død af brystkræft.

**Resultater:** Ændringer i *TOP2A* genet blev fundet i 23% af tumorerne. Hovedparten af *TOP2A* ændringerne blev fundet i de tumorer der var HER2 positive, men 8% af HER2 negative tumorer havde *TOP2A* amplifikation eller deletion. I multivariate analysen fandt vi, at patienter der havde *TOP2A* amplifikation eller deletion havde en dårlig prognose. Men samtidig fandt vi, at patienter med *TOP2A* amplificerede tumorer reducerede deres risiko for recidiv og død med ca. 50% hvis de blev behandlet med CEF i stedet for CMF. *HER2* var ikke nogen prædiktiv markør. Samtidig fandt vi, at patienter med normal *TOP2A* status ikke havde nogen gevinst af behandling med CEF sammenlignet med CMF.

**Konklusion:** Ændringer i *TOP2A* genet prædikere en nedsat risiko for recidiv og død af brystkræft, hvis patienterne behandles med CEF i stedet for CMF.

Udvalgte slides kan findes på :

<http://www.fecs.be/conferences/ecco12/virtualmeetings.shtml>

under "Breast cancer II" - Proffered papers

## Klinisk mammografi I Danmark

Allan Jensen

NOTE:

*Følgende er en præsentation af et igangværende ph.d. projekt, udført af Cand. Scient. Allan Jensen ved Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, under vejledning af Professor Elsebeth Lyng. Projektet forventes afsluttet sommeren 2004.*

*Hovedparten af resultaterne genereret i projektet er endnu ikke publiceret i internationale tidsskrifter, hvorfor følgende primært er en beskrivelse af baggrunden, formålet og metoderne i forbindelse med projektet. Afslutningsvis vil nogle få foreløbige resultater blive præsenteret.*

### INDLEDNING

Tidlig diagnosticering af brystkræft er af meget stor betydning for patienternes overlevelse. Mammografi er den mest sikre diagnostiske teknik, der på nuværende tidspunkt bruges til brystkræftudredning. Mammografi benyttes både som screeningsmammografi og til klinisk mammografi.

Mammografiscreening er en befolkningsundersøgelse der tilbydes non-symptomatiske kvinder i en bestemt aldersgruppe med det formål, at reducere dødeligheden af brystkræft. I Danmark udføres mammografiscreening i fire administrative områder: H:S området, Fyns amt, Bornholms amt og Vestsjællands amt. Alle programmer tilbyder undersøgelse til 50-69 årige kvinder hvert andet år med 2 mammografiprojektioner pr. bryst ved første screeningsrunde.

Klinisk mammografi tilbydes primært kvinder med symptomer. I Danmark foretages klinisk mammografi både på offentlige sygehuse og på private klinikker. Klinisk mammografi kan mest hensigtsmæssigt organiseres efter principperne for Triple-diagnostik, hvilket er en kombination af: klinisk palpatorisk brystundersøgelse og anamnese, billeddiagnostisk undersøgelse (mammografi og/eller ultralyd), og evt. en nålebiopsi til cytologi eller histologi.

Igennem de sidste 10-15 år er der arbejdet meget med kvalitetskontrol og lavet et væld af undersøgelser der har til formål, at evaluere kvaliteten af organiserede mammografiscreenings programmer. Undersøgelser der har til formål at undersøge kvaliteten af kliniske mammografi er derimod mere sparsomme. Årsagen til dette misforhold ligger måske i manglende villighed fra de enkelte klinikkers side til at deltage, hvis et projekt er blevet dem forelagt, samt at registreringen af kliniske mammografiundersøgelser i elektroniske registre har været mangelfuld. Pga. den udbredte brug af elektroniske registre og vores unikke cpr-nummer, har vi i Danmark gode muligheder for at undersøge kvaliteten af klinisk mammografi.

For at optimere og sikre kvaliteten af klinisk mammografi, har både Sundhedsstyrelsen og EUREF (European Network of Reference Centres) udsendt retningslinjer, hvor der opstilles kvalitetskrav for klinisk mammografi på bl.a. følgende områder:

- Minimum antal undersøgelser pr. klinik pr. år

- Minimum antal undersøgelser pr. radiolog pr. år
- Typer af diagnostiske modaliteter der bør benyttes
- Teknisk kvalitet af mammografi- og ultralydstyret
- Organisering af udredningsforløbet i forbindelse med den kliniske mammografi
- Diagnostisk kvalitet (bl.a. sensitivitet og specificitet)

## FORMÅL

Hovedformålet med projektet er at identificere hvilke faktorer der er positivt associeret med en høj diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi i Danmark i 2000. I projektet indgår to delprojekter, hvis formål er:

1. At kortlægge danske mammografiklinikkernes udredningsforløb ved klinisk mammografi i 2000 for derigennem, at undersøge om de lever op til EUREF og Sundhedsstyrelsens retningslinjer m.h.t. organisation og diagnostiske retningslinjer. Undersøgelsen gennemføres som en interviewundersøgelse, hvor radiologer på samtlige billeddiagnostiske afdelinger, der i 2000 udførte klinisk mammografi, blev interviewet.
2. At bestemme den diagnostisk kvalitet (bl.a. sensitivitet, specificitet og prediktive værdier) af kliniske mammografiundersøgelser i Danmark i 2000. Undersøgelsen gennemføres som et registerbaseret prospektivt kohortestudie.

## METODE

### Delprojekt1

Ved personlige interviews indsamles data om udredningsforløbet på samtlige 53 røntgenklinikker hvor der i 2000 blev foretaget klinisk mammografi..

### Delprojekt 2

For at bestemme den diagnostiske kvalitet (sensitivitet, specificitet og prediktive værdier) af kliniske mammografiundersøgelser i Danmark i 2000, sammenlignes diagnosen baseret på den kliniske mammografi med en evt. foreliggende patologisk diagnose i en 2-årig periode efter undersøgelsesdatoen for den kliniske mammografi.

Der benyttes ”*American College of Radiology*”’s kategoriseringsystem BI-RADS fra 1993 til at kategorisere kliniske mammografiundersøgelser, hvor kliniske mammografier inddeles på en skala fra 1 til 5 (1: normalt, 2: benignt, 3: atypisk, formodet benign, 4: suspekt for malignitet, 5: malignt). For kategori 3, 4 og 5 foretages altid yderligere udredning/operation. En tilsvarende – og dermed sammenlignelig – diagnoseklassifikation benyttes til at kategorisere patologidiagnoserne.

Kliniske mammografiundersøgelser fordeles efter dette skema til brug for beregning af den

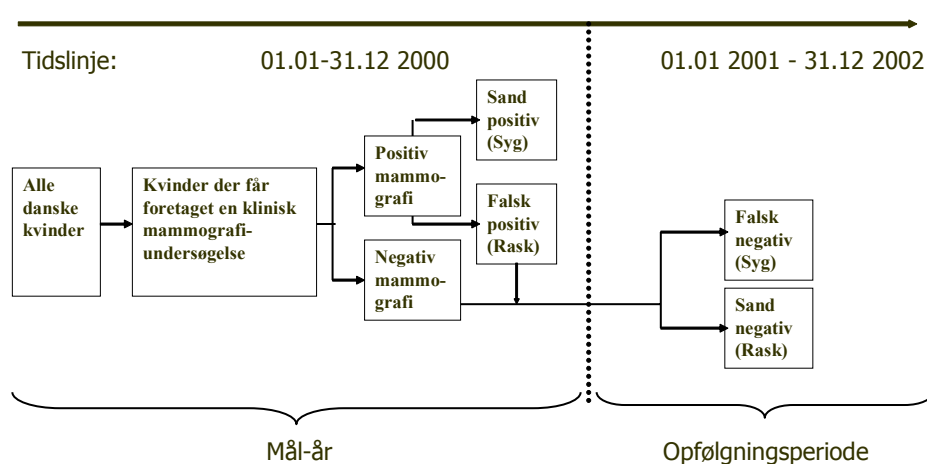
diagnostiske kvalitet:

Kvinden har brystkræft	Resultat af klinisk mammografi		Total
	Positiv BI-RADS: 4,5	Negativ BI-RADS: 1-3	
Ja	Sand positiv (a)	Falsk negativ (c)	(a + c)
Nej	Falsk positiv (b)	Sand negativ (d)	(b + d)
Total	(a + b)	(c + d)	(a + b + c + d)

Antallet af sand positive (a), falsk positive (b) og negative (c + d) udredninger kendes, derimod kendes c, antallet af falsk negative diagnostiske udredninger, ikke. Andelen af falsk negative mammografier estimeres ud fra antallet af patienter, der i 2000 fik foretaget en klinisk mammografi med negativt resultat, men som inden for det efterfølgende år får konstateret brystkræft eller *duktalt karcinoma in situ*. Dette kaldes i screeningsterminologien for ”intervalcancere”. Intervalcancere kan både være falsk negative mammografidiagnoser og reelt nye (hurtigtvoksende) kræfttilfælde. Det vil være uoverkommeligt at fremskaffe alle mammografibilleder og evt. ultralydoptagelser for alle intervalcancere. I stedet antages, at incidensen af reelt nye brystkræfttilfælde i den undersøgte population er ens for hele Danmark, hvorved forskellen i intervalcancere giver et mål for forskelle i kvaliteten af kliniske mammografiundersøgelser mellem amter/klinikker.

Det tidsmæssige forløb af undersøgelsen er vist i figur 1.

Figur 1. Tidsmæssigt forløb.



Desværre findes der ikke nogen central database vedrørende kliniske mammografiundersøgelser i Danmark. Data vedrørende klinisk mammografi i 2000 er derfor indsamlet fra lokale registre på de enkelte mammografiklinikker. Oplysninger vedrørende patologiske diagnoser indsamles fra Den

landsdækkende Patologidatabank, mens oplysninger vedrørende kvindernes bopæl og status (f.eks. død eller udrejst) indsamles fra CPR-registre. Alle oplysninger sammenkædes ved brug af personnummeret.

Følgende hypoteser testes:

Der forventes en høj diagnostisk kvalitet i følgende tilfælde:

- Desto flere kliniske mammografier der udføres pr. klinik
- Desto flere kliniske mammografier der udføres pr. radiolog
- Hvis principperne for triple-diagnostik følges
- Desto bedre kvalitet det benyttede apparatur har
- Øget alder hos kvinden

På denne baggrund kan jeg identificere, hvilke faktorer der er positivt associeret med en høj diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi i Danmark. Dermed håber jeg at kunne bidrage med viden til, at danske kvinder fremover alle får tilbudt et optimalt kvalitet af klinisk mammografi.

## FORELØBIGE RESULTATER OG DISKUSSION

*Resultater vedrørende selve den diagnostiske kvalitet er endnu ikke publicerede, hvorfor de ikke vil blive refereret her.*

Tabel 1 viser antallet af mammografiklinikker og antallet af kliniske mammografier i Danmark i 2000. Kliniske mammografiundersøgelser blev i 2000 foretaget på 53 forskellige klinikker i Danmark. Hovedparten af klinikkerne – 2/3 – er offentlige, mens kun 1/3 af klinikker findes i privat regi. I 2000 blev der foretaget godt 65,000 kliniske mammografier i Danmark, heraf langt hovedparten i offentlig regi.

Tabel 1. Antal mammografiklinikker og antal kliniske mammografier i Danmark i 2000.

Mammografiklinikker	Antal	%
Total, heraf:	53	100
Offentlige	35	66
Private klinikker	12	22
Private sygehuse	3	6
CCBR	3	6

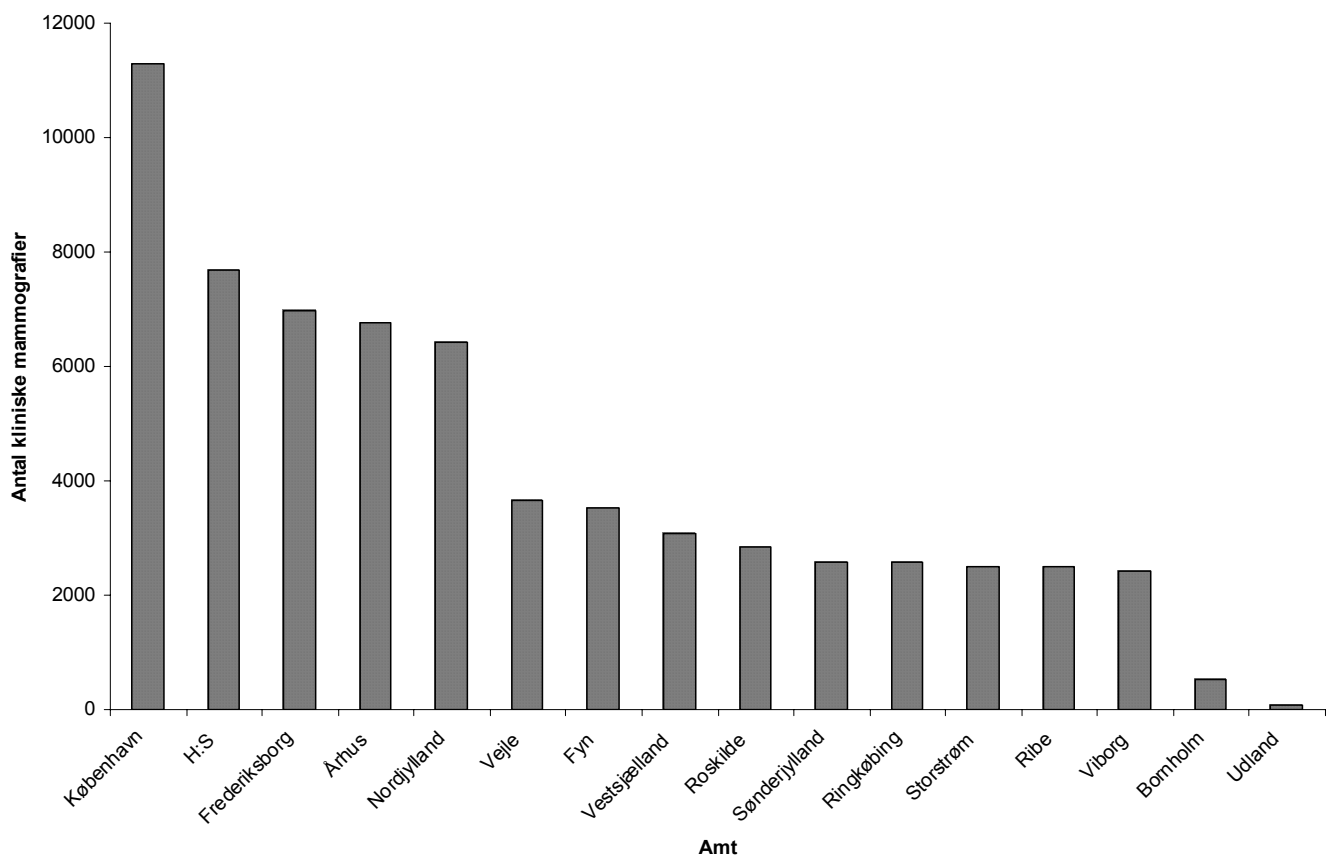
  

Kliniske mammografier	Antal	%
-----------------------	-------	---

Total, heraf:	65,425	100
Offentlige	54,218	83
Private klinikker	7552	11
Private sygehuse	636	1
CCBR	3019	5

Figur 2 viser antallet af kliniske mammografier i hvert amt. Generelt observeres det, at der er meget store forskelle i antallet af kliniske mammografier mellem de enkelte amter. Københavns amt skiller sig ud som det amt hvor der blev udført suverænt flest mammografier i 2000. I fire andre amter: H:S, Frederiksborg, Århus og Nordjyllands amter, udføres også et stort antal kliniske mammografier, mens de resterende amter udviser noget lavere antal, med Bornholm som det suverænt mindste amt.

Figur 2. Antal kliniske mammografier fordelt på amter.



Tabel 2 viser i hvor høj grad klinikkerne lever op til kapacitetskravene mht. antal udførte kliniske mammografier pr. år og at have ansat en radiolog der udfører minimum 500 kliniske mammografier pr. år. Generelt ses det, at offentlige klinikker i højere grad end private klinikker lever op til kapacitetskravene. Totalt set udførte halvdelen af klinikkerne under 1000 kliniske mammografier pr. år. Heldigvis blev kun 16 % af de kliniske mammografier udført på disse klinikker.



Tabel 2. Kapacitetskrav

Kapacitets krav	Klinikker			Kliniske mammografier		
	Offentlige klinikker	Klinikker i privat regi	Total	Offentlige klinikker	Klinikker i privat regi	Total
Udføre minimum 1000 kliniske mammografier pr. år	66 %	17 %	49 %	87 %	47 %	84 %
Have ansat en radiolog som udfører minimum 500 kliniske mammografier pr. år	60 %	22 %	47 %	79 %	61 %	75 %

Tabel 3 viser i hvor høj grad klinikkerne lever op til udvalgte retningslinjer for organisation og diagnostisk. Det generelle billede er, som det var tilfældet for analysen af kapacitetskravene, at offentlige klinikker i højere grad end private klinikker lever op til de udvalgte retningslinjer.

Tabel 3. Udvalgte retningslinjer for organisation og diagnostik.

Kriterium	Klinikker			Kliniske mammografier		
	Offentlige klinikker	Klinikker i privat regi	Total	Offentlige klinikker	Klinikker i privat regi	Total
Integreret diagnostisk system	94 %	0 %	62 %	94 %	0 %	78 %
Triple-diagnostik	91 %	17 %	66 %	93 %	15 %	80 %
Mulighed for "Samme-dags-diagnostik"	26 %	11 %	21 %	25 %	4 %	21 %
Mulighed for ultralydundersøgelse	100 %	89 %	96 %	100 %	71 %	95 %
Mulighed for ultralydvejledt nålebiopsi	86 %	17 %	62 %	88 %	15 %	75 %

## PERSPEKTIVER

Jeg er pt. i gang med at bestemme den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi i Danmark i 2000, og analysere hvilke faktorer der er positivt associeret hermed. Resultaterne forventes at blive publiceret senere i 2004.

## PERSONER INVOLVERET I PROJEKTET:

- Gerd Just Mikkelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen
- Elsebeth Lynge, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
- Ilse Vejborg, Billeddiagnostisk Center, H:S Rigshospitalet
- Uffe Dyreborg, Røntgenafdelingen, Odense Universitetshospital
- Walter Schwartz, Mammografiscreeningsklinikken, Odense Universitetshospital
- Susanne Sletting, KAS Herlev
- Peter Grøn, Statens Institut for Strålehygiejne
- Niels Severinsen, Billeddiagnostisk Center, H:S Rigshospitalet
- Susanne Nielsen, Billeddiagnostisk Center, H:S Rigshospitalet
- Fritz Rank, Patologisk Institut, H:S Rigshospitalet

Undersøgelsen er finansieret af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen

# Kan danske kvinder via tidlig diagnose opnå den samme overlevelse efter brystkræft som i Sverige?

A.R. Jensen

Et sammenlignende studie mellem en svensk population og danske populationer fra amter med og uden mammografiscreening.

## Baggrund:

I firserne var der 9 % højere 5 års relativ overlevelse efter brystkræft i Sverige i forhold til i Danmark(1). En forskel som ikke kunne forklares af forskelle i sygdomsstadie ved diagnosen (2;3).

## Formål:

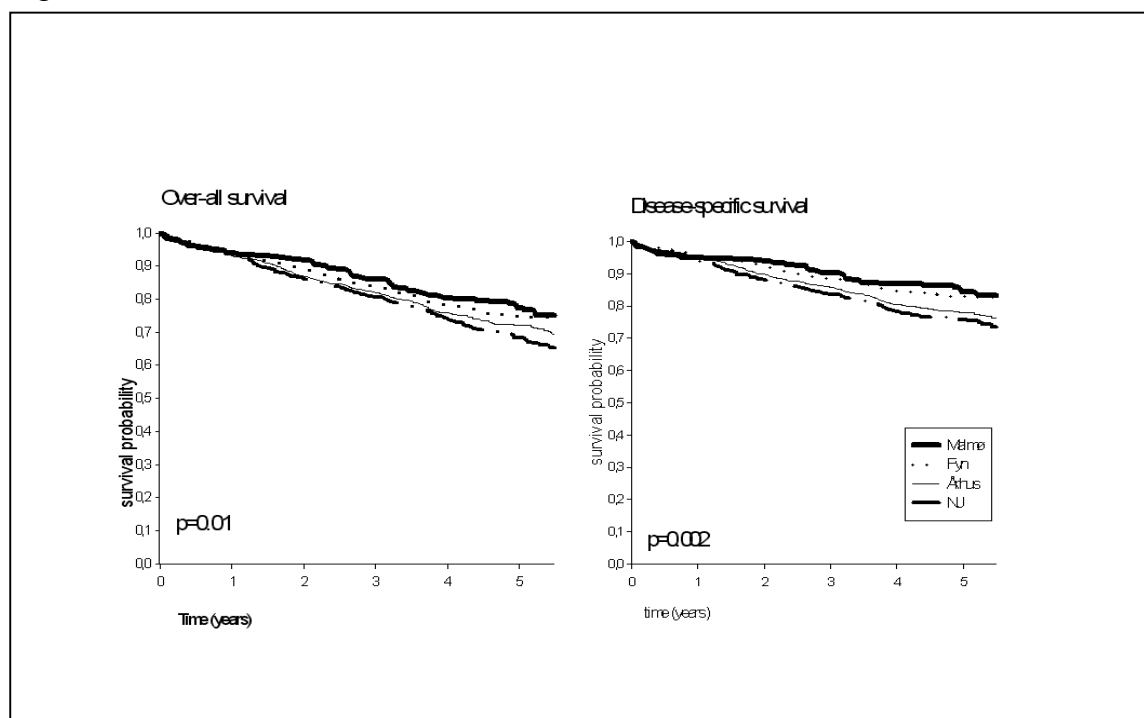
At undersøge om de tidligere observerede forskelle i overlevelse stadig eksisterede for patienter diagnosticeret i 1996-1997, og i givet fald om dette kunne forklares af forskelle i stadie ved diagnose.

## Metode:

Alle patienter med primær invasiv brystkræft i udvalgte regioner i 1996-1997 blev identificeret gennem de nationale cancer registre. Data om sygdoms udbredning ved diagnose, behandling samt dødsårsager blev fundet gennem DBCG, det Sydsvenske Tumor register, hospitals journaler, egen læge og dødsattester. De undersøgte regioner blev udvalgt som et dansk (Fyn) og et svensk amt (Malmö) med mammografi screening samt to danske amter uden organiseret mammografiscreening og med begrænset sporadisk screening (Aarhus, Nordjylland). Median follow-up tid var 6,4 år (5,6-7,6).

Total overlevelse og sygdomsspecifik overlevelse i 2 amter med screening (Malmö, Fyn) og 2 amter uden screening (Aarhus, Nordjylland)

Fig.1.



### Resultater:

Der var ingen forskel i stadiefordeling eller overlevelse ved sammenligning mellem områder med mammografiscreening, uafhængigt af nationalitet. Der blev fundet signifikant forskel i stadiefordeling og overlevelse ved sammenligninger mellem de to dansk/svenske screeningspopulationer og de to danske populationer uden screening med mere fordelagtig stadiefordeling og overlevelse blandt patienter i de screenede områder (Fig. 1). Tumorstørrelsen var 17/18 mm vs. 20 mm ( $p < 0.001$ ). 5 års over-all overlevelse var for patienter fra Malmø 77% [72-82], på Fyn 75% [71-78] og i de 2 danske amter uden screening (Århus og Nordjylland) 71% [68-73]. Tilsvarende sygdomsspecifik 5 års overlevelse var 84% [79-88] og 83% [80-86] vs. 77% [74-79]. I multivariat Cox-regressions analyse fandt vi at stigende alder, tumor størrelse og sygdomsudbredelse reducerede overlevelsen og kunne forklare de fundne forskelle i overlevelse mellem patientpopulationer. Når vi justerede for sygdomsudbredning fandt vi ingen forskel i overlevelse relateret til bopæls amt/land (4).

### Konklusion:

De observerede forskelle i overlevelse kan forklares med tidlig diagnose og mere fordelagtig stadiefordeling i områder med organiseret mammografiscreening. For patienter diagnosticeret i 1996-97 ser overlevelsen ikke ud til at være relateret til nationale forskelle mellem Danmark og Sverige. Resultatet tyder på at vi i Danmark kan opnå den samme favorable stadiefordeling og overlevelse som i Sverige ved fokus på tidlig diagnostik.

### Referencer

- 1 Engeland A, Haldorsen T, Dickman PW, Hakulinen T, Moller TR, Storm HH et al. Relative survival of cancer patients--a comparison between Denmark and the other Nordic countries. *Acta Oncol* 1998; 37(1):49-59.
- 2 Christensen L, Engholm G, Tange UB, Andersson M, Mouridsen H, Moller T et al. Can differences in classical prognostic parameters explain the 10% survival difference between Danish and Swedish women with breast cancer. *Int.J.Cancer suppl* 13, 107-108. 2002.
- 3 Jensen AR, Garne JP, Engholm G, Storm HH, Overgaard J. Breast cancer: a tale of two cities - comparison between two neighbouring countries: impact of mammography, early detection and axillary surgery. *Int.J.Cancer suppl* 13, 107. 2002.
- 4 Jensen AR, Garne JP, Storm HH, Ewertz, M, Cold S, Alvegaard T, Overgaard J, *Kan danske kvinder via tidlig diagnose opnå den samme overlevelse efter brystkræft som i Sverige*. *Acta Oncol* 2003; 42 (7):701-709

## Mammacancer patienters overlevelse i Danmark og Sverige 1989 og 1994 i relation til patoanatomiske variable.

Lise Christensen.

**Baggrund.** En absolut 10 % forskel i 5 år relativ overlevelse er funder hos patienter med cancer mammae bosiddende i Danmark og Sverige og med anvendelse af cancerregister data. De to lande anses for at være identiske hvad angår faktorer, som kan påvirke total dødeligheden. Formålet af dette studie var, at vurdere effekten af tumorstørrelse, lymfeknude status, histologi og estrogen receptor status på de observerede overlevelse forskelle.

**Metoder.** Der blev indsamlet data fra hospitalsjournaler i den sydlige del af Sverige og østlige del af Danmark for kvinder over 40 år med mikroskopisk påvist cancer mammae diagnosticeret i hhv. i 1989 og 1994. Pato-anatomiske variable og overlevelser blev analyseret på total 2289 Danske og 1715 Svenske kvinder (Tabel 1), idet der blev foretaget en sammenligning af 5 års relativ overlevelse, og der blev foretaget Cox regressions analyser på overlevelsen inden for de første 5 år.

Tabel 1

	Denmark		Sweden	
	1989	1994	1989	1994
Patients	1187	1169	836	918
No hospital record	22	7	4	1
Previous cancer	6	1	7	3
In situ	11	9	6	7
Not in area	2	0	1	2
Included	1139	1150	815	900

**Resultater.** Tumorer i Sverige var mindre i begge perioder, specielt i 1994 ( $p < 0.0001$ ).

Lymfeknude status var vanskelig at fortolke i 1989 pga. ufuldstændig aksillær dissektion i Danmark. I 1994 var hyppigheden af node-negative tumorer signifikant højere i Sverige end i Danmark ( $p < 0.0001$ ). Høj differentieret tumorer var næsten 10% hyppigere i Sverige, både i 1989 og i 1994 ( $p < 0.0001$ ).

En bedre 5 års relativ overlevelse i Sverige kunne tilskrives aldersgruppen 50-79 år. Standardiseret for alle variable var hazard ratio for Danmark sammenlignet med Sverige 1,7 (95% CI: 1,3 til 2,2) i 1989. Effekten af land var kun lige akkurat signifikant i 1994 med en hazard på 1,3 (95% CI: 0,9-

1,7). Cox regressions analyse af overlevelsen blandt patienterne i 1989, som havde overlevet de første 5 år, viste ingen forskel mellem landene og kun effekt af alder og tumorstørrelse (1).

**Konklusion.** 5 års relativ overlevelses forskel fandtes for kvinderne i screeningsalderen. korrektion for pato-anatomiske variabler reducerede den højere risiko for død i Danmark. Den resterende forhøjede risiko kan delvis forklares ved højre baggrunds dødelighed for danske kvinder, korrigeret herfor er der dog fortsat en noget højere risiko for død blandt danske kvinder. Yderligere studier omfattende delay eller livsstils faktorer kan muligvis bidrage til yderligere forklaring på forskellen mellem overlevelsen i Danmark og Sverige.

**Reference.** Christensel LH, Engholm G, Ceberg J, Hein S, Perfekt R, Tange UB, Andersson M, Mouridsen HT, Möller T, Storm HH. Can Survival Difference between Breast Cancer Patients in Denmark and Sweden 1989 and 1994 be explained by Patho-Anatomic Variables. *Europ J Cancer* 2004, in pres.

## **Fedme som prognostisk faktor ved cancer mammae.**

Marianne Ewerts

### **Baggrund**

Ud over at fedme hos postmenopausale kvinder giver en øget risiko for udvikling af cancer mammae (CM) er der ligeledes data, der tyder på, at fedme er forbundet med en højere risiko for at dø af CM (Calle et al., NEJM 2003; 348:1625). Sidstnævnte kan skyldes flere faktorer, dels kan fede kvinder have mere avanceret sygdom på diagnosetidspunktet dels kan det være, at fede kvinder responderer dårligere på adjuverende behandling end tynde kvinder.

### **Materiale og metode**

For at belyse dette har vi analyseret data fra 10.270 CM-patienter, som blev diagnosticeret og behandlet i Danmark mellem 1977 og 2001, hvor DBCG's database indeholdt information om højde og vægt på diagnosetidspunktet.

### **Resultater**

Univariate analyser viser, at patienter med et body mass index, BMI = vægt / højden i anden, der oversteg 30, havde signifikant større tumorer og flere lymfeknudemetastaser i axillen end patienter med et BMI på 25 eller derunder, mens flere af sidstnævnte havde indvækst i den profunde resektionsflade. Der fandtes ingen sammenhæng mellem fedme og histologisk type (duktal versus ikke-duktal), malignitetsgrad eller receptorstatus.

I den multivariate analyse af risiko for at udvikle recidiv eller dø af CM var der ikke proportionalitet mellem intensiteterne for alder ved diagnose og malignitetsgrad, hvorfor analysen blev stratificeret for disse variable. Når der ud over dette blev justeret for tumorstørrelse, indvækst i profunde resektionsflade, antal fjernede og antal positive lymfeknuder, havde patienter med et BMI på 30 eller mere en lidt større risiko for udvikling af recidiv (Relativ Hazard på 1.11 med 95 % confidens interval 1.01-1.21,  $p = 0.03$ ). Tilsvarende var deres risiko for at dø (af alle årsager) forhøjet (Relativ Hazard på 1.19 med 95 % confidens interval 1.08-1.30,  $p = 0.0002$ ). Da risikoen for at dø af andre sygdomme, specielt hjerte-karsygdomme, også kan være forhøjet ved fedme, vil vi analysere den årsagsspecifikke dødelighed nærmere. De foreløbige analyser tyder dog på, at der givet alder er en nogenlunde jævn fordeling af dødsårsager (CM versus andre) over de forskellige kategorier af BMI. Den adjuverende behandling, såvel kemoterapi som tamoxifen, havde ringere effekt blandt patienter med BMI på 30 eller derover end patienter med BMI mindre end 30.

### **Konklusion**

Fedme er associeret med et mere avanceret sygdomsstadium ved diagnosen, men når der tages højde for dette, har fedme (BMI > 30) en selvstændig prognostisk betydning. Fedme ser ud til at medføre dårligere respons på adjuverende behandling.

## **HABITS. Hormonal substitutionsbehandling efter cancer mammae.**

Marianne Ewertz

Ca. 25 % af brystkræftpatienter er præmenopausale (under 50 år) på diagnosetidspunktet og yderligere 20 % diagnosticeres i 50-60 års alderen, dvs. under eller lige efter menopausen, hvilket betyder at knapt halvdelen af nydiagnosticerede brystkræftpatienter vil gå i menopause eller være i den med deraf følgende gener, f.eks. hede- og svedeture. Yderligere kan den adjuverende behandling, som i dag gives til ca. 80 % af alle patienter, bevirke præmatur menopause (kemoterapi) eller i sig selv give menopausale symptomer (tamoxifen). Hormonbehandling for at afhjælpe menopausale symptomer er derfor et meget aktuelt emne.

Grunden til, at vi er bekymrede for hormonbehandling til brystkræftpatienter er, at de ligesom kvinder uden tidligere brystkræft har en øget risiko for udvikling af en ny primær brystkræft, og at der ligeledes kan være en øget risiko for recidiv ved stimulation af vækst af okkulte cancerceller. Hvad angår risikoen for udvikling af ny primær brystkræft er litteraturen efterhånden temmelig klar, idet det ikke længere kan betvivles, at hormonbehandling øger risikoen for at udvikle brystkræft. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi har udgivet retningslinier for hormonbehandling til kvinder uden brystkræft, hvortil der henvises ([www.dsog.dk](http://www.dsog.dk)).

Risikoen for recidiv af brystkræft har hidtil kun været undersøgt i observationelle studier og et enkelt lille randomiseret studie, som var inkonklusivt. Imidlertid er der i december 2003 fremkommet resultater fra HABITS-studiet, Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer – Is It Safe ? I denne undersøgelse blev brystkræftpatienter randomiseret til 2 års hormonbehandling eller ”best supportive care” uden hormoner. Yderligere detaljer kan ses på HABITS’ hjemmeside ([www.roc.se](http://www.roc.se)). HABITS-studiet lukkede i december 2003, fordi der blev fundet omkring 3 gange flere tilfælde af lokalrecidiv og ny brystkræft i den hormonbehandlede gruppe sammenlignet med den ubehandlede gruppe. Der blev ikke fundet flere dødsfald blandt de hormonbehandlede. Disse resultater er foreløbige, men alligevel tilstrækkelige til, at datamonitoreringskomiteen valgte at lukke studiet for inklusion af nye patienter. Der foregår fortsat follow-up af de patienter, som hidtil er inkluderet i studiet. Yderligere pågår der lignende undersøgelser i Stockholm og i England i MRC-regi.