

Forside til - udgave

PRIMÆRBEHANDLING

**CANCER
MAMMAE**

*Ug
I*

Revidert 1988

LANDSFORENINGEN MOT KREFT · NORSK KIRURGISK FORENING

INNHALDSREGISTER

TNM system	omslag
Forord	3
Forekomst av brystkreft	6
Utredning og registrering	8

BEHANDLING

Lokal behandling	11
Kirurgi	11
Indikasjoner	12
Teknikk	14
Prøve til reseptor. bestemmelse	15
Strålebehandling	16
Indikasjoner	17
Dosering, feltteknikk og bivirkninger	18
Adjuvant systemisk behandling	20
Hormonbehandling	20
Indikasjoner	21
Tamoxifen	21
Kastrasjon	22
Kjemoterapi	22
Indikasjoner	23
Medikamenter, bivirkninger....	23
Doseringstabell	23
Immunterapi	24
Rehabilitering og kontroll	25
Informasjon	25
Fysioterapi	25
Kontakttjenesten	26
Folketrygden	26
Rekonstruksjon	26
Kontroll	27
Litteratur	28

FORORD

WIGAR

Med dette presenteres et forslag til primærbehandling for mamma-karsinom til bruk ved de kirurgiske avdelinger i Norge.

Arbeidet for felles behandlingsprinsipper i behandlingen av cancer mammae startet med et møte om multisenterundersøkelser ved cancersykdommer ved Det Norske Radiumhospital 22.–23. mars 1979. Invitasjon var sendt til landets kirurgiske avdelinger, og møtet munnet ut i valg av en gruppe som skulle undersøke interessen for felles behandlingsprogrammer og interessen for å sette igang multisenterforsøk i behandlingen av mamma-karsinomer.

Dagens praksis i behandlingen har vært kartlagt gjennom en intervjuundersøkelse ved alle kirurgiske avdelinger i landet. Resultatet av intervjuundersøkelsen ble lagt frem på Norsk Kirurgisk Forenings høstmøte 1979.

Veiledende behandlingsprogram med detaljerte behandlingsforslag for bestemte sykdomsgrupper er nytt i Norge. Økende spesialisering, sterkere seksjonering av avdelinger, akselererende strøm av ny kunnskap og gap mellom hva som er teoretisk mulig og hva som er praktisk gjennomførlig, gir veiledende behandlingsprogram stigende aktualitet (28). At veiledende behandlingsprogram lanseres for kvinner med brystkreft har flere årsaker. Brystkreft er en hyppig sykdom, den er veldefinert og behandles på de fleste av våre kirurgiske avdelinger. Mange avdelinger behandler allikevel forholdsvis få pasienter. Brystkreft er en sykdom som omfattes med stor interesse hos almenheten. Den store risiko for residiv gir usikkerhet i valget av primærbehandling, og det totale behandlingsopplegg forutsetter et samarbeid mellom kirurg, onkolog/radioterapeut, patolog og endokrinolog. Vårt arbeide med et felles behandlingsopplegg har møtt meget stor interesse på mange hold.

Det har vært arrangert to åpne møter ved Det Norske Radiumhospital og et diskusjonsmøte på Norsk Kirurgisk Forenings høstmøte 1979 om detaljer i opplegget. Arbeidet har vært støttet av Norsk Kirurgisk Forening og har mottatt økonomiske bidrag fra Landsforeningen mot Kreft.

Det foreliggende behandlingsforslag er veiledende og ikke bindende for den enkelte avdeling. Det vil imidlertid være en forutsetning at de avdelinger som blir med i multisenterundersøkelser og de avdelinger som mottar pasienter til postoperativ behandling følger de felles behandlingsprinsipper.

Vi håper at kirurger vil finne et behandlingsopplegg utarbeidet i felles regi nyttig, og at så mange som mulig vil finne anvendelse for de behandlingsprinsipper som her foreslås. Vi forutsetter at behandlingsprinsippene fra tid til annen blir revidert. Det foreliggende opplegg omfatter

Retningslinjene er utarbeidet av et arbeidsutvalg som ble nedsatt på

~~Ass. overl. Jan E. Vankaug, Kir.
Kir. avd. Hunderfjord sykehus~~
~~Ivar Brennhovd~~

Overlege Ivar O. Brennhovd, Kir.avd.,
Det Norske Radiumhospital

Renato Capoferro

Overlege, dr. med. Renato Capoferro,
Kir.avd., Sentralsykehuset i Nordland

Stein Gundersen

Ass. overlege Stein Gundersen,
Alm.avd., Det Norske Radiumhospital

Steinar Hagen

Overlege Steinar Hagen,
Avd. for stråleterapi, Ullevål sykehus

Th. B. Harbitz

Reservelege, dr.med. Thorstein B. Harbitz,
Kir.avd., Aker sykehus

Johan Høie

Ass. overlege, dr. med. Johan Høie,
Kir.avd., Det Norske Radiumhospital

bare primærbehandlingen av mammakarsinomer. Forslag til behandlingen av pasienter med residiv vil komme senere.

Som vanlig i et slikt arbeide er det noen som har påtatt seg store deler av arbeidsbyrden, og utvalget vil derfor spesielt takke Stein Gundersen, Thorstein B. Harbitz og Johan Høie som har utgjort utvalgets sekretariat.

Bergen/Bodø/Lillehammer/Oslo/Tromsø/Trondheim

februar 1981

Norsk Kirurgisk Forenings høstmøte 1979, og som har bestått av:

Herman Høst

Professor, dr.med. Herman Høst,
Alm.avd., Det Norske Radiumhospital

Arne Næss

Overlege Arne Næss,
Kir.avd., Lillehammer sykehus.

Bengt Rosengren

Professor, dr.med. Bengt Rosengren,
Onkologisk avd., Haukeland sykehus

*Arvid Skuer Kirrumsland
Onk. avd Haukeland J. hms*

~~Professor Axel Sanderud,
Kir.avd., Regionsykehuset i Trondheim~~

Helge Stalsberg

Professor, dr.med. Helge Stalsberg,
Patologisk anatomisk avd.,
Regionsykehuset i Tromsø.

Jan Erik Varhaug

Reservelege Jan Erik Varhaug,
Kir.avd., Haukeland sykehus.

FOREKOMST AV BRYSTKREFT

A. Pasientene

Brystkreft forekommer med økende hyppighet og diagnostiseres nå hos nær 1600 kvinner i Norge hvert år. Når diagnosen stilles, er halvparten av kvinnene i den høyere middelalder mellom 55 og 75 år. Bare 10% av kvinnene er i fertil alder under 45 år, mens 1/5 av pasientene vil være nær menopausen mellom 45 og 55 år, og en like stor del av eldre kvinner over 75 år. I underkant av 10% av pasientene vil ha symptomgivende og påvisbare fjerne metastaser når kreftdiagnosen stilles (34).

Alder år	Antall 1972–76	X pr. år
–29	38	7,6
30–39	301	60,2
40–49	1095	219,2
50–59	1639	327,8
60–69	1851	370,2
70–79	1550	310,0
80–	727	145,0
Alle	7201	1440,2

Aldersfordeling for kvinner med ca. mammae diagnostisert i årene 1972–1976 (34).

Levetiden etter at diagnosen er stillet har øket de siste dekadene (56, 57).

B. Primærtumor

Tall fra U.S.A. viser at medianstørrelsen av maligne svulster i mamma ligger mellom 2,5–3 cm og at halvparten av svulstene har en største diameter på 1–3 cm. Fem prosent av svulstene er under 1 cm og 15% over 5 cm i største diameter (10, 18). Flere svulster i samme brystkjertel påviser man sjelden klinisk.

Der er en positiv korrelasjon mellom primærtumors størrelse og sannsynligheten for lokale residiv, axillespredning og overlevelse etter 10 og 20 år (2,15,18,30). Nøyaktig registrering av primærtumors størrelse og svulstfiltrasjon utenom mamma kjertelen til hud, underhud, underliggende muskulatur og thoraxvegg er meget viktig, og gir holdepunkter for prognose og rettleiding for behandlingsvalg (2,31).

C. Regional lymfeknutespredning

Omtrent halvparten av pasientene med ca. mammae har spredning til axillære lymfeknuter når diagnosen stilles. Kun hos 10–15% av pasientene er denne spredning klinisk påvisbar (59). Histologisk undersøkelse av lymfeknutene i axillen er derfor viktig. Nest etter funnet av fjernmetastaser er påvisning av spredning til lymfeknuter i axillen sikreste prognostiske holdepunkt hos den enkelte pasient. Axillær lymfeknutespredning har betydning for hvilken behandling pasienten skal ha utover den operative.

Omtrent en fjerdedel av pasientene har spredning til parasternale lymfeknuter langs arteria mammaria interna, hos ca. 10% av pasientene forekommer spredning til disse lymfeknuter uten ledsagende axillespredning. Insidensen av parasternal spredning øker med tumors mediale beliggenhet og med tumors størrelse (30).

UTREDNING AV PASIENTER MED MAMMATUMORES

A. Primærtumor

Nesten alle mamma­karsinomer diagnostiseres fordi pasienten selv oppdager en kul i brystet, eller svulsten avsløres ved en rutinemessig legeundersøkelse. Kvinner bør oppfordres til regelmessig selvundersøkelse av brystene, og klinisk undersøkelse av brystene skal høre med ved helsekontroll hos kvinner over 40 år.

Finnåls­punksjon (Franzen) er med øvelse en verdifull støtte i utredning av mamma­tumores. Man må imidlertid regne med en betydelig andel av falske negative svar. Falske positive svar kan forekomme, og resultatet må derfor sammenholdes med de kliniske funn. Et positivt svar på finnåls­punksjon kan gi grunnlag for radikal terapi bare når den faller sammen med en klinisk malignitetsdiagnose. Dersom den cytologiske eller den kliniske malignitetsdiagnose er tvilsom, bør diagnosen bekreftes ved biopsi. Et negativt svar på finnåls­punksjon utelukker naturligvis ikke malignitet.

Mammografi kan avsløre maligne svulster som ikke kan palperes og kan være en støtte for den kliniske bedømmelse av palpable forandringer i mamma. Mammografi har i rutinebruk en diagnostisk sensitivitet på 0,7–0,9 og en spesifisitet på vel 0,9 (53).

Biopsi (excisjonsbiopsi) vil ofte være nødvendig for en avgjørende diagnose. Poliklinisk biopsi med senere innleggelse for kirurgisk behandling vil neppe redusere sjansene for helbredelse. Ved valg av snittføring må man ta kosmetiske hensyn og hensyn til en eventuell utvidet operasjon senere.

Negative funn ved tekniske undersøkelser må aldri forsinke en biopsi ved klinisk mistanke om cancer.

Menstruasjonsforhold skal alltid registreres.

B. Fjernmetastaser

Røntgen thorax inngår som et ledd i en vanlig preoperativ utredning. Asymptomatiske metastaser avsløres meget sjelden.

Røntgen lumbosacralcolumna, oversikt bekken. Asymptomatiske metastaser avsløres meget sjelden. Rutinemessig skjelett­fotografering har derfor liten betydning. Hos pasienter med symptomer som kan tyde på metastaser, finner man metastaser hos vel 10%.

Skjelettscintigrafi vil gi positive utslag hos mindre enn 10% av pasientene med ca. mammae i stadium I og II, økende til 30% i stadium III og kanskje vel 70% i stadium IV (9) (Kreftregisterets stadielinndeling). Positive scintigrafiske forandringer gir prognostiske holdepunkter, men vil influere lite på behandling av tumor. Skjelettscintigrafi er ingen nødvendig preoperativ rutineundersøkelse. Den kan være verdifull for å bedømme små forandringer på fremtidige skjelettscintigrammer.

Computertomografi (CT): Lunge-, hjerne- og levermetastaser påvises sikrere ved CT enn ved andre røntgenundersøkelser.

Leverscintigrafi: Positive funn er meget sjelden om der ikke foreligger kliniske tegn på leverforstørrelse eller der er utfall i leverfunksjonsprøver.

Leverfunksjonsprøver. Bestemmelse av alkalisk fosfatase i serum er den mest hensiktsmessige prøve på levermetastaser. Patologiske verdier indikerer leverspredning med ca. 80% sikkerhet om ingen annen forklaring foreligger (12). Alkalisk fosfatase i serum er forhøyet også hos mange pasienter med skjelettmetastaser. Andre leverfunksjonsprøver er nødvendig for å vurdere den forstyrrelse som foreligger i leverfunksjonen.

C. Andre undersøkelser

Immunstatus. Kartlegging av pasientens immunologiske beredskap har ingen praktisk betydning.

Hormonreseptorer i tumorvev. Innholdet av østrogen og progesteronreseptorer i tumorvev har stor interesse (29,39). Reseptorstatus karakteriserer pasientens tumor selv om reseptormengden kan variere i forskjellige deler av tumor og i metastasene. Reseptorinnholdet gir prognostiske holdepunkter og grunnlag for behandlingsvalg.

Bestemmelse av østrogenreseptorer bør gjøres hos alle pasienter som inngår i kontrollerte behandlingsforsøk. Forøvrig bør bestemmelsen utføres så langt det er praktisk gjennomførbart, og i hvert fall hos pasienter som har store tumores (T_2 , T_3 og T_4) eller har andre holdepunkter for dårlig prognose. Kjennskap til primærtumors reseptorforhold er av betydning for valg av behandling når residiv foreligger.

Kvantitering av østrogenreseptorer bør gjøres hos alle pasienter hvor adjuvant hormonbehandling er aktuelt.

D. Registrering

Foreligger et *karsinom* eller ved *klinisk mistanke* om karsinom skisseres lokalstatus i pasientens journal med angivelse av tumors lokalisasjon,

utbredelse og de kliniske funn ved undersøkelse av regionale lymfeknutefelt. Også ved poliklinisk biopsi må lokalstatus registreres. Funnene angis etter TNM-systemet. (Se omslaget (58)).

Nøyaktig registrering er en forutsetning for behandlingsvalget, er en hjelp til å vurdere pasientens prognose og en nødvendighet for en god kommunikasjon om den enkelte pasient.

Sammenligninger av behandlingsresultater og vurderinger av diagnostiske og behandlingsmessige tiltak forutsetter en slik nøyaktig registrering hos hver enkelt pasient.

Pasientene grupperes i stadier etter TNM-systemet når preoperativ undersøkelse er gjort og igjen etter at patologisk/ anatomisk undersøkelse av operasjonspreparatene foreligger. Stadieinndelingene etter TNM-systemet skiller seg fra de tradisjonelle stadium I–IV som er vanlig i Norge, og som Kreftregisteret fortsatt bruker.

LOKALBEHANDLING

Kirurgisk behandling og strålebehandling

KIRURGI

Kreft i brystkjertelen kan gi lokale plager ved videre vekst og kan være kilde til metastaser. Målet for behandlingen er å hindre de plager den lokale svulst gir og å forebygge fremtidig metastasering. De behandlingsmuligheter man kan bruke, er kirurgisk fjernelse av svulstvev eller bestråling i tumoricide doser. Kirurgi og stråleterapi har vært kombinert på ulike måter i behandlingen av mamma-karsinomer etter medisinsk oppfatning og tradisjon.

I Norge bør kirurgi være rutinemethoden som brukes for å skaffe kontroll over den lokale tumor i mamma. Konserverende inngrep som forutsetter påfølgende bestråling av mammaev, anbefales bare til pasienter som motsetter seg fjernelse av mamma-kjertelen.

Etter kirurgisk fjernelse av mamma-kjertelen med tumor er lokale residiv i operasjonsfeltet ytterst sjelden om tumor er mindre enn 1 cm i diameter og veksten er begrenset til mamma-kjertelen. Ved tumor større enn 5 cm i diameter, ved peau d'orange, ved tumorulcerasjon av huden, ved tumorinfiltrasjon i thoraxvegg og ved avansert spredning til axillen, øker hyppigheten av lokale residiv i operasjonsfeltet til 30–40% (15,61). Kirurgisk behandling kan i slike tilfelle med fordel kombineres med bestråling av mammafeltet. Ved inflammatoriske karsinomer må man forvente prompte residiv, og operativ behandling har ingen hensikt.

Fjerner man kun mamma-kjertelen hos pasienter som klinisk ikke har tegn på axillemetastaser, vil 15–30% av pasientene få klinisk påvisbare axillemetastaser i løpet av 5 år (7,20,31). Kirurgisk behandling av mamma-karsinomer bør omfatte et axilleteillette både i terapeutisk og diagnostisk øyemed. Residiv med svulstvev i axillen sees ytterst sjelden etter axilleteilletter hos pasienter som har kliniske axilfefunn av typen N₀ og N₁. Etter et axilleteillette er postoperativ bestråling mot axillen ikke nødvendig, selv om man ved patologisk anatomisk undersøkelse påviser spredning til lymfeknuter i axillen (41,61).

Omtrent en fjerdedel av pasientene har spredning til parasternale lymfeknuter som ikke fjernes ved ablatio og axilleteillette. Kirurgisk fjernelse av parasternale lymfeknuter gir betydelig morbiditet (35), og

svulstvekst i parasternale lymfeknuter bør destrueres ved bestråling. Det samme gjelder svulstvekst i supraklavikulære lymfeknuter.

Hos pasienter som har avansert fjernspredning eller som av andre grunner har betydelig reduserte leveutsikter, kan mindre omfattende lokal behandling gi tilstrekkelig kontroll over den lokale tumor i den begrensede tid slik kontroll er påkrevet.

Indikasjoner

A. Invasivt karsinom

Histologisk forekommer en rekke undertyper av invasivt karsinom. Noen av disse har bedre prognose enn gjennomsnittet (tubulært karsinom, invasivt duktalt karsinom med dominerende intraduktal komponent, mucinøst karsinom), og noen har relativt dårlig prognose (anaplastiske dukta karsinomer, signetringcellekarsinom, inflammatoriske karsinomer). Andre typer er: invasivt duktalt (karsinom uten nærmere spesifisering, carcinoma simplex, skirrøst karsinom), invasivt lobulært, medullært, papillært, adenoid cystisk, sekretorisk (juvenilt), apokrint, metaplastisk karsinom. Den histologiske typen bør ikke influere på valg av behandling. Når infiltrerende vekst er påvist, bør behandlingen være som for invasivt karsinom generelt, uansett histologisk type og omfanget av den invasive komponent.

Invasive karsinomer behandles med fjernelse av mamma på den tumorbærende side og et axilletoilette som omfatter en anatomisk axilledisseksjon med fjernelse av de interpektorale, subklavikulære, axillære og subskapulære lymfeknutegrupper (såkalt modifisert radikaloperasjon) (37, 49, 54).

Pasienter som ikke ønsker operativ behandling som foreslått, henvises til strålebehandling, helst etterat tumor er fjernet.

Paget's sykdom er nesten alltid forbundet med samtidig invasivt eller intraduktalt karsinom og bør behandles som invasivt karsinom.

B. Non-invasivt karsinom

Non-invasivt karsinom er en tilstand hvor det atypiske epitel ikke har brutt igjennom basalmembranen i kjertelendestykkene eller utførselsgangene.

Det må skjelnes mellom de to hovedtyper:

1. *Intraduktalt karsinom* (duktalt carcinoma in situ) betegner et karsinom som er begrenset av melkegangenes basalmembran og må ikke forveksles med invasivt karsinom av duktal type. Områder av rent intraduktalt karsinom ledsages ofte av invasivt karsinom i andre områder av mammae. For å kunne utelukke infiltrerende vekst bør hele den palpable tumor sendes til histologisk undersøkelse og patologen bør innstøpe og undersøke alt materialet eller minst 6 blokker fra tumor. Dersom det etter dette ikke er påvist infiltrerende vekst, er sannsynligheten for axillære lymfeknutemetastaser meget liten (5). Ved duktalt carcinoma in situ anbefales fjernelse av kjertelvevet på den tumorbærende siden, eventuelt med lymfeknutebiopsi. Fjernelse av den kliniske tumor som eneste behandling innebærer en betydelig risiko for senere utvikling av invasivt karsinom i det resterende kjertelvev på samme side og anbefales ikke.

2. *Lobulært carcinoma in situ* (lobulær neoplasi) finnes vesentlig i de terminale kjertelendestykker og er begrenset av disses basalmembran. Tilstanden danner så godt som aldri en klinisk erkjennbar tumor og diagnosen stilles som et tilfeldig funn i biopsier av andre årsaker. Tilstanden er karakterisert ved en økt risiko for invasivt karsinom og en stor tendens til bilateralitet. Risikoen for senere utvikling av invasivt mammaekarsinom er omtrent 10 ganger så høy som i normalbefolkningen av samme alder. Det invasive karsinom utvikles omtrent like hyppig på motsatt side som på samme side som den primære lesjonen. Synet på behandlingen av lobulært carcinoma in situ varierer fra anbefaling av jevnlig klinisk kontroll til profylaktisk bilateral mastektomi (1,3,26,38,48,51). Det er ingen hast med behandlingen. Risiko, behandlings- og kontrollmuligheter bør legges frem for pasienten som bør gis god tid til å ta stilling til behandlingen. Subkutan mastektomi med primær rekonstruksjon med protese, enten på begge sider eller ensidig med kvadrantbiopsier av det annet bryst, er aktuelle behandlingsalternativer.

C. Andre epitel-atypier

Ved fibroadenomatose med irregulære eller atypiske epitelproliferasjoner er den individuelle risiko for karsinomutvikling vanskelig å vurdere. Behandlingsvalget må individualiseres etter kirurgens og patologens oppfatning, og etter pasientens ønske.

Teknikk

Operasjonsmetoder ved cancer mammae kan være:

1. *Lokal excisjon av tumor*
2. *Subkutan mastektomi* med bibehold av areola mammae (eventuelt med innleggelse av protese).
3. *Enkel mastektomi (ablatio mammae)*
4. *Modifisert radikaloperasjon* (f.eks. ad mod. Patey).
5. *Radikal mastektomi* (ad mod. Halsted)
6. *Utvidet radikaloperasjon* med exstirpasjon også av parasternale lymfeknuter.

Som standardoperasjon for mammaekarsinom vil vi anbefale den modifiserte radikaloperasjon og ablatio mammae (evt. med axillebiopsi) hos eldre eller andre pasienter med viktige kontraindikasjoner mot mer omfattende inngrep.

Operasjonsprosedyre: Modifisert radikaloperasjon gjøres med mastektomi, en bloc disseksjon av axillarinnholdet og bevarelse av m. pectoralis major. M. pectoralis minor fjernes eller dens øvre senefest på proc. coracoideus overskjæres, hvorved den beste tilgang oppnås for anatomisk axilledisseksjon.

Snittføringen vil være avhengig av tumors beliggenhet og arr etter forutgående biopsier. Prinsipielt er tverrsnitt eller skråstilte lengdesnitt (oppad rettet mot proc. coracoideus) å foretrekke, og hudexcisjonen må omfatte areola-området og 2–3 cm av normal hud til hver side av tumor. Det er viktig å dissekere subkutant godt rundt alt mammavev, dvs. godt medialt mot sternum, høyt opp mot clavícula og ned mot costalbuen. Hudtransplantasjon vil iblant være nødvendig for dekning, f.eks. ved stor tumor i små mammae. Overflødig hud i lengderetningen kan fjernes ved V-formede incisjoner (52). Hudlappene skal være jevntykke av 5–10 mm tykkelse. Hyppigheten av implantasjonsmetastaser øker muligens i hudlapper med dårlig sirkulasjon. Ablasjonen skal omfatte alt kjertelvev, og den underliggende pectoralisfascie fjernes sammen med kjertelvevet. Er fascien eller pectoralismuskelen tumorinfiltrert, bør hele den sternale del av m. pectoralis major fjernes.

Axilledisseksjonen utføres lettest med armen elevert (opphengt/hvilende i bøyel over pasientens hode). De interpectorale lymfeknuter

fjernes med varsomhet, idet innervasjonen til m. pectoralis major må skånes (42). M. pectoralis minor løsnes fra sitt feste på proc. coracoideus, og de subklavikulære lymfeknuter fjernes sammen med axillære og subklavikulære lymfeknutegrupper. N. thoracicus longus og n. thoracodorsalis sammen med de thoracodorsale kar og v. axillaris proksimalt vil være landemerker under disseksjonen. Overdreven fjernelse av fettvev dypt i axillen, subskapulært eller cranialt for v. axillaris, bør unngås.

Preparatet. Vev som fjernes fra axillen bør merkes slik at man ved den patologisk-anatomiske undersøkelse kan orientere preparatet og skjelne mellom lymfeknuter i to nivåer:

a) lateralt og nedenfor m. pectoralis minor

b) mediant og oppad (evt. i nivå med) for m. pectoralis minor.

Helst bør axille-innholdet fra de to nivåer sendes inn på separate merkede glass. Hovedpreparatet må merkes for patologisk-anatomisk orientering (medialt/lateralt, kranialt/kaudalt). Tumors størrelse er registrert klinisk. Ved snitt langs tumors antatte største diameter bør tumors størrelse også måles peroperativt. Er der stor uoverensstemmelse, bør de peroperative mål brukes ved senere angivelse av størrelsen.

For å oppnå god fiksering av hovedpreparatet, kan der legges 2–3 langsgående snitt i preparatet som deretter skal legges i et formalinvolum som minst er 5 ganger preparatets volum. Mastektomipreparater som skal sendes pr. post, bør gjennomskjæres og fikseres i minst 2 døgn før de pakkes for forsendelse. På den patologisk/anatomiske remisse bør de kliniske funn etter TNM-systemet og tumors lokalisasjon i mammae angis. I patologens konklusjon bør antall tumorinfiltrerte og antall undersøkte lymfeknuter angis sammen med tumors størrelse.

Prøve til reseptorbestemmelse. Det er avgjørende for resultatet at denne vevsprøven består av renskåret tumorvev, så langt som mulig fritt for alt omliggende normalt mammavev eller vedhengende fettvev. En representativ tumorbit som veier minst 0,3 gr (måler $7 \times 7 \times 7$ mm) legges i et 2 ml polypropylen-rør med navnefelt og skrukork. Røret merkes med pasientens navn med sprit-tusjpen og en navnelapp legges inn i røret sammen med prøven. Røret med prøven fryses innen 15 minutter i flytende nitrogen eller tørris/alkohol.

I tilfeller hvor det kan være tvil om diagnosen, særlig ved små tumores, bør en vente med å sende det frosne vev til reseptorbestemmelse inntil diagnosen invasivt karsinom er bekreftet histologisk. Dersom den histologiske diagnose er usikker, viser ikke-invasivt karsinom eller en benign tilstand, bør det tumorvev som er frosset ned til reseptorbestemmelse legges på formalin og sendes til histologisk undersøkelse.

Oppbevaring og forsendelse av vevsprøver til reseptorbestemmelse. Prøven kan oppbevares i flytende nitrogen i én måned. For å spare nitrogen, bør spesialflasken for oppbevaring av nitrogen (f.eks. LD 10, en 10 l beholder som forhandles av Norgass A/S) stå i en vanlig -20° dypfryser. Vevsprøven kan oppbevares på tørris i 10 døgn. Prøven legges i en isoporbeholder med rikelig tørris og settes i vanlig -20° dypfryser. Prøven må være dekket med tørris i hele lagringsperioden.

- A. Vevsprøven kan leveres til undersøkelse i flytende nitrogen. Denne transportform passer for dem som kan levere prøven til laboratoriet med eget bud. Til slik transport brukes samme type nitrogenbeholder som for oppbevaring før forsendelsen.
- B. Prøven kan også sendes på tørris i isoporboks. Det er en fordel om man lager hull i tørrisblokken og legger prøverørene i dette hullet. Isoporbokser med påbudt ytre emballasje kan skaffes hos Heigar & Co A/S. Prøvepakken sendes i posten som il- og ekspresspakke. Man bør unngå forsendelser som er fremme fredag eller i week-ender. Direkte kontakt med det laboratorium som skal analysere prøvene anbefales sterkt om avdelingen vil innføre reseptoranalyser som rutine ved mammaoperasjoner.

STRÅLEBEHANDLING

Strålebehandlingens plass i behandlingen av operable mamma-karsinomer er omdiskutert. Stråleterapi kan gis pre- eller postoperativt eller som eneste behandling hos pasienter som avslår kirurgisk behandling.

Postoperativ strålebehandling som er mest vanlig her i landet, gis mot operasjonsfeltet og/eller de regionale lymfeknutefelt (axille, supra- og infraclavicularregionen og parasternalt). Verdien av postoperativ strålebehandling er vurdert i flere kontrollerte kliniske undersøkelser (11,17,19,36,41,60). Ved disse har varierende former for kirurgi og varierende bestrålingsteknikk (stråle kvalitet, dose, fraksjonering, felt) vært anvendt. De fleste undersøkelser har vist at postoperativ stråleterapi reduserer hyppigheten av lokale og av regionale residiv, men forlenget levetid har ikke vært påvist med sikkerhet. Dette kan kanskje skyldes at man i de fleste undersøkelser har brukt bestrålingsteknikk med en insuffisient dose i de parasternale lymfeknuter. Det er kun med høyenergetisk stråleapparat man kan oppnå en tumorcid dose i de parasternale lymfeknuter. Det er vist at pasienter med medialt og/eller sentralt beliggende svulster som samtidig har lymfeknutemetastaser i axillen kan få forlenget levetid ved postoperativ

bestråling (33). Kirurgisk fjernelse av parasternale lymfeknuter hos de samme pasientgrupper kan også bedre prognosen, men morbiditeten ved kirurgi er mer uttalt enn ved bestråling (35).

Kombinert behandling med kirurgi og bestråling øker risikoen for ødem i overekstremiteten og dysfunksjon i skulderen, særlig ved sårinfeksjoner, dermatitter og lymfangitter (6,32).

Preoperativ strålebehandling brukes fortrinnsvis ved lokalt avansert svulstvekst. Man kan gi full stråledose før operasjonen eller dele stråledosen i en del før og en del etter operasjonen (split-course-teknikk).

I et felles behandlingsopplegg bør strålebehandling av mamma-karsinomer begrenses til:

1. Pasienter som erfaringsmessig ofte har parasternal/supraklavikulær spredning.
2. Pasienter som har spesielt høy risiko for lokale residiv i operasjonsfeltet (avansert tumorvekst, tumorvev i eller nær reseksjonsranden i operasjonsfeltet).
3. Pasienter som avslår kirurgisk behandling.
4. Inflammatoriske karsinomer.

Indikasjoner

Strålebehandling anbefales til pasienter med:

1. *Svulster av typen T_1 eller større.* Om svulsten er lokalisert medialt eller sentralt i mamma og der histologisk er påvist lymfeknutespredning til axillen. Disse pasienter bør ha postoperativ bestråling mot parasternalfelt, fossa supraclavicularis og toppen av axillen.
2. *Svulster av typen T_2* (også uten lymfeknutemetastaser i axillen). Om svulsten er lokalisert *helt* medialt (mediale del av mediale kvadranter). Disse pasienter bør ha postoperativ bestråling mot parasternalfelt og supraclavicularfelt med eventuelle tilleggsfelt som avgjøres i hvert tilfelle.
3. *Svulster av typen T_3* mot thoraxveggen. (Mindre nødvendig ved store mammae, gode peroperative marginer i friskt vev, redusert leveutsikt). Har pasienten axillemetastaser, bør parasternale og supraclavikulære lymfeknutefelt bestråles. Bestrålingen gis fortrinnsvis preoperativt i samarbeid med stråleterapeut.

4. *Svulster av typen T₄ mot thoraxfelt og regionale lymfeknutefelt.* Behandlingen planlegges i samarbeid mellom kirurg og stråleterapeut.
5. *Inflammatoriske karsinomer* som eneste behandling etter bekreftende biopsi og hormonreseptorbestemmelse.
6. *Lymfeknutespredning av typen N₂ og N₃ etter ablasjon av mamma-kjertelen og lymfeknutebiopsi.*
7. *Som peroperativt avslører en inoperabel massiv axillespredning.* I slike tilfeller gjøres ablatio og axillebiopsi.
8. *4 eller flere infiltrerte lymfeknuter i axillen.* Disse bør vurderes av stråleterapeut for postoperativ strålebehandling.
9. *Dersom det ikke er frie reseksjonsrender mot thoraxveggen.*
10. *Som avslår operativ behandling.*

T ₁	<2 cm	a. Ikke fiksert til fascie/muskulatur
T ₂	2–5 cm	b. Fiksert til fascie/muskulatur
T ₃	> 5 cm	
T ₄	Innvekst i brystvegg/hud	a. brystvegg b. hudødem/infiltrasjon eller ulcerasjon c. begge deler
N ₁	Mobile axillare lymfeknuter	a. ikke metastasesuspekter b. metastasesuspekter
N ₂	Fikserte axillare lymfeknuter	
N ₃	Supraclaviculare lymfeknuter eller armødem	

Dosering og teknikk

Dosering. Det gis til CRE ca. 1.500 reu. Man kan bruke ulike fraksjoneringsregimer. Behandlingen gis med en kombinasjon av høyenergetisk fotonstråling og elektronstråling.

Feltteknikk. Teknikken kan variere, men ikke målvolument eller CRE verdien i denne. Man behandler de parasternale lymfeknuter og lymfeknuter i fossa supraclavicularis og toppen av axillen. I tillegg

behandles også operasjonsfeltet. Beskrivelsen av feltteknikken er forholdsvis detaljert og omfattende, og tas derfor ikke med her. Interesserte kan få dette tilsendt ved henvendelse til den aktuelle stråleterapi-avdelingen.

Bivirkninger. Noe slapphet og tretthet må man regne med under behandlingen. Videre sees oftest moderat benmargsdepresjon. Noe av lungen vil komme med i strålefeltet. Dette vil føre til en viss grad av strålepneumonitt som kan gi noe hoste og lett nedsatt ventilatorisk kapasitet, som i alminnelighet ikke vil gi nevneverdig subjektivt besvær. På grunn av redusert helingstendens kan operasjoner for residiv i strålefelt vanskeligjøres. Ved residiv i strålebehandlet felt vil en i alminnelighet ikke kunne gi ny strålebehandling i effektiv tumordose.

ADJUVANT SYSTEMISK BEHANDLING

HORMONBEHANDLING

Mammavevets vekst og funksjon er avhengig av hormonelle påvirkninger og denne egenskap beholder svulstvev som utgår fra mamma kjertelen i ulik grad. Mulighetene for hormonbehandling av mamma karsinomer har man lenge vært kjent med og adjuvant hormonbehandling har vært utprøvet i flere kliniske forsøk (13,40,44,47). En undersøkelse av Nissen-Meyer og medarbeidere (44) viste forlenget sykdomsfri tid uten sikker forlenget levetid etter ovarialbestråling. En undersøkelse fra Manchester (13) ga et lignende resultat. Andre (47) kunne ikke påvise noen sikker effekt av oophorektomi. Steroider fra binyrene kan hos kastrerte kvinner omdannes til østrogenlignende forbindelser. Ved å kombinere ovarialbestråling og prednisonmedikasjon som reduserer binyrenes hormonproduksjon kunne Meakin og medarbeidere (40) påvise at hos pre-menopausale pasienter eldre enn 45 år kunne sykdomsfri tid og levetid forlenges. Blant postmenopausale pasienter var sykdomsfri tid og levetid den samme i behandlingsgruppen som i kontrollgruppen, enten ovarialbestråling ble gitt alene eller med tillegg av prednison. Meakins pasientmateriale besto imidlertid av en blanding av flere sykdomsstadier, slik at man ikke med sikkerhet kan skille ut hvorvidt det var pasienter med avansert sykdom eller pasienter med mindre avansert sykdom som hadde effekt av behandlingen.

To viktige forhold har endret mønsteret for hormonbehandling ved ca. mammae de senere år. For det første: ved å bestemme hormonspesifikke cytosolreseptorer kan man med stor sikkerhet forutsi hvilke pasienter som *ikke* vil ha nytte av hormonbehandlingen (29). Effekten av hormonbehandling er korrelert til nivået av østrogenreseptorer og progesteronreseptorer i tumorvevet. For det annet: man har fått østrogenantagonister (av typen tamoxifen) som i stor utstrekning kan blokkere de perifere effekter av østrogen, også østrogeneffekten på tumorcellene. Østrogenantagonister har langt færre bivirkninger enn annen farmakologisk eller ablativ hormonbehandling.

Da yngre pasienter har høyere østrogen-speil enn eldre, anbefales foreløpig for disse å utføre kastrasjon i tillegg til behandling med tamoxifen.

Indikasjoner

Adjuvant hormonbehandling anbefales til pasienter under 70 år med svulster som er østrogenreseptor positive (>10 pmol/g protein) og som har:

1. svulster av typen T₃ og T₄
2. regional metastasering av typen N₂ og N₃
3. 4 eller flere lymfeknutemetastaser i axillen

T ₁	<2 cm	a. Ikke fiksert til fascie/muskulatur
T ₂	2–5 cm	b. Fiksert til fascie/muskulatur
T ₃	> 5 cm	
T ₄	Innvekst i brystvegg/hud	a. brystvegg b. hudødem/infiltrasjon eller ulcerasjon c. begge deler
N ₁	Mobile axillare lymfeknuter	a. ikke metastasesuspekter b. metastasesuspekter
N ₂	Fikserte axillare lymfeknuter	
N ₃	Supraclaviculare lymfeknuter eller armødem	

Tamoxifen.

Som hormonbehandling brukes tamoxifen (Nolvadex^(R)) 10 mg×2 i 3 år postoperativt. Ved residiv i behandlingstiden seponeres i regelen tamoxifen. Tamoxifen finnes i pakninger på 30 og 100 tabl. Preparatet gir forholdsvis få bivirkninger. Ved behandling av manifeste metastaser er det rapportert bivirkninger som moderat vektøkning, hetetokter, hodepine, pruritus vulvae, depresjon, lett kvalme, forbigående trombocytopeni, utslett og hyperkalcemi. Blant 1122 pasienter førte bivirkninger til seponering av medikamentet i 2,6% av tilfellene (43). De vanligste årsaker til seponering var kvalme, utslett, hyperkalcemi og økende tumorsmerter. Det er imidlertid viktig å merke seg at denne kunnskap skriver seg fra behandling av pasienter *med manifeste metastaser* og ikke fra adjuvant behandling, hvor den foreløpige erfaring er sparsom. Det er grunn til å regne med at bivirkningene ved adjuvant behandling er færre og i det vesentlige vil dreie seg om anti-østrogeneffekt som hetetokter i tillegg til lett kvalme hos enkelte pasienter.

Kastrasjon

Premenopausale pasienter og postmenopausale pasienter inntil 5 år etter siste menstruasjon som skal ha adjuvant hormonbehandling kastreres enten kirurgisk eller røntgenologisk. Til radiologisk kastrasjon kan man bruke konvensjonelt stråleutstyr. Dosen er 10–12 Gy mot et bekkenfelt som inkluderer ovariene.

For de fleste sykehus vil kirurgisk kastrasjon sannsynligvis være å foretrekke.

KJEMOTERAPI

Halvparten av alle pasienter som opereres, får residiv innen 10 år. Tre av fire pasienter med axillære lymfeknutemetastaser får residiv innen 10 år, og er antallet lymfeknutemetastaser 4 eller mer, får 9 av 10 pasienter residiv (21). Pasientene dør på grunn av metastaser. Dette indikerer at de hadde mikrometastaser som ikke var påvisbare ved vanlige diagnostiske metoder og som ikke ble kurert ved den lokale behandling.

Systemisk behandling som kan innvirke på mikrometastaser synes nødvendig for å bedre behandlingsresultatene. Salutær effekt av adjuvant kjemoterapi forutsetter at tumorcellene i de etablerte mikrometastaserne kan uskadeliggjøres. Etablerte metastaser kan påvirkes med cytostatica. Ved cytostatisk behandling av pasienter med manifeste metastaser kan 50–80% temporært få komplett eller partiell tilbakegang av metastasene.

De forsøk som er gjort med kjemoterapi adjuvant til kirurgisk behandling viser ingen entydig effekt på overlevelse. Videre er det uklart hvor intensivt og hvor langvarig slik adjuvant kjemoterapi bør gis. Adjuvant cytostatika har vært gitt i to mønster – som en korttidskur umiddelbart postoperativt – eller med gjentatte kurer gjennom 6 til 12 måneder postoperativt (8,14,21,45).

Ved langtidsbehandlingen er bivirkningene betydeligere. Foreløpig har man vært tilbakeholdne med å bruke Adriamycin adjuvant. Adriamycin er det mest potente cytostatikum ved manifeste metastaser fra mamma karsinom, men har sikker kardiotoxisk effekt. De subjektive plager for pasienten er store, og det er ikke avklart hvilke pasienter som kan ha nytte av behandlingen gitt som adjuvant behandling.

Inntil avklarende resultater av pågående undersøkelser foreligger, synes det naturlig å velge kortvarig, og lite ressurskrevende behandling som adjuvant kjemoterapi. Vi foreslår at man bruker en kortvarig cytostatikakur med flere cytostatika i kombinasjon.

Indikasjoner

Adjuvant kjemoterapi anbefales til pasienter yngre enn 70 år med Sendoxan, Oncovin, Metotrexat og 5-FU. Kuren gis operasjonsdagen og gjentas 7. postoperative dag.

Kjemoterapi bør unngås til eldre pasienter i dårlig almentilstand eller ved alvorlige andre sykdommer. Verdien er usikker, og individuelle kontraindikasjoner bør tillegges vekt.

Medikamenter

Doseringstabell

Dag	Medikamenter	
Operasjonsdag	Oncovin Sendoxan 5-FU	1 mg 400 mg 500 mg
7. postoperative dag	Oncovin Sendoxan Metotrexat	1 mg 400 mg 50 mg

Der settes opp en intravenøs infusjon med 0,9% saltvann eller glukose i en større perifer vene. De enkelte cytostatika injiseres i slangen (med tynn kanyle i gummimuffen), ikke i toppventilen på venflonkanylen. Man kontrollerer at infusjonen fortsatt løper fritt intravenøst mens man injiserer medikamentet. Infusjonen bør *ikke* gis på den opererte side. Hvis pasienten klager over smerter på injeksjonsstedet, må infusjonen øyeblikkelig avsluttes. Av de aktuelle medikamenter er Oncovin mest lokalirriterende. Dersom Oncovin går ekstravasalt, anbefaler man at området infiltreres med hyaluronidase som bør finnes tilgjengelig. Paravenøs infusjon kan gi ukelange plager for pasienten (22).

Bivirkninger. Sjenerende håravfall forekommer sjelden, men i noen uker vil mange pasienter ha sterkere håravfall enn vanlig. Helt unntaksvis vil der være behov for parykk.

Benmargsdepresjon sees regelmessig. Den vil sjelden skape problemer. Antall leukocytter skal være $>3 \times 10^9/l$ og antall trombocytter $>100 \times 10^9/l$ før cytostatika settes. Om verdiene ligger under dette, utsettes den planlagte injeksjonen på 7. postoperative dag inntil blodverdiene er normaliserte. De fleste pasienter får en lett til moderat kvalme i noen timer etter at sprøyten er satt. Enkelte vil ha mer uttalt kvalme og brekninger. Antiemetika har vanligvis mindre effekt, men bør prøves ved 2. injeksjon hos pasienter som reagerte med uttalt kvalme og oppkast operasjonsdagen.

Hos enkelte pasienter kan diazepam peroralt eller i injeksjon og/eller metoclopramid (evt. supp.) redusere de subjektive plager ved cytostatikainfusjonen.

IMMUNTERAPI

er ikke aktuell rutinebehandling.

REHABILITERING OG KONTROLL

Etterbehandling etter operasjoner for mammakarsinom har mange aspekter, og favner kompliserte mellommenneskelige forhold. Pasientenes behov for støtte vil vekse. Alle pasienter trenger praktisk veiledning og kontroll.

Informasjon.

Sykdomsforløpet hos den enkelte pasient er umulig å forutsi, man kan ikke gi noen garanti for helbredelse eller forutsi et dårlig resultat. Informasjon om sykdommen bør samtidig som den er realistisk, også være optimistisk. Opplysninger om behandlingsalternativer bør være så detaljert som pasienten ønsker, ingen pasient bør overtales til å velge et bestemt behandlingsalternativ.

Undersøkelser viser at pasientene trenger mer informasjon om sykdommen og behandlingen, og bedre kjennskap til den støtte de er berettiget til under rehabiliteringen (23). Pasienter som i forsøk ved siden av muntlig informasjon også fikk skriftlig informasjon i form av brosjyrer om sykdommen, verdsatte dette og hadde nytte av brosjyrene. Pasienter som i behandlingssituasjonen reagerte med sterk angst, syntes å ha dårligere prognose (55).

Skriftlig informasjon om sykdommen og behandlingen kan være tilgjengelig for pasienten i behandlingssituasjonen. Landsforeningen mot Kreft har laget en brosjyre som er beregnet for dette.

For å forebygge lymfangitt på den opererte siden, bør man unngå å gi injeksjoner, ta blodprøver eller sette vaksiner i denne armen. Småsår og infeksjoner på den opererte hånd bør behandles aktivt, og små rifter og arbeidsskader kan forebygges ved bruk av arbeidshansker.

Fysioterapi.

Mange pasienter frykter behandlingskomplikasjoner med redusert skulderfunksjon og hevelse i armen. Slike plagsomme komplikasjoner er sjeldne og kan forebygges. Redusert skulderfunksjon og ødem i armen forekommer både etter bestråling og etter operasjoner i axillen, men er hyppigst etter kombinasjonsbehandling, spesielt om sårinfeksjoner støter til. Om der er tegn til ødem, bør pasienten bruke elastisk støttebandasje og elevvert leie av armen. Landsforeningen mot Kreft har laget en skråpute/ødempute som kan

brukes om natten og som kan fåes ved henvendelse til Kontakttjenesten for brystkreftererte. Statistiske belastninger av muskulaturen på den opererte side bør unngås, og pasientene bør ikke bruke smykker som strammer eller stramme ermer.

I den postoperative fysioterapi inngår sirkulasjonsbefordrene og avspennende øvelser. En forsiktig trening med lette tøyninger og ledede aktive øvelser kan starte umiddelbart postoperativt. Pasienten bør ikke bruke manualer, dette kan føre til overtrening med påfølgende smerter i skulderbuen. Pasienten bør oppfordres til å trene selv flere ganger i løpet av dagen. De fleste trenger spesielt godt ledet hjelp til å klare full fleksjon med utadrotasjon i skulderleddet.

En vanlig plage hos pasientene er stramme lymfeårer. Varme pakninger og lette tøyninger kan være til god hjelp her.

Varigheten av den postoperative fysioterapi må individualiseres. De pasienter som trenger fortsatt hjelp når de utskrives fra sykehuset, bør utstyres med rekvisisjon til slik behandling og kontrolleres poliklinisk i løpet av 3–4 uker etter utskrivningen.

Kontakttjenesten.

Landsforeningen mot Kreft har en utbygget kontakttjeneste for brystopererte og mange pasienter har glede av praktiske råd og støtte fra rådgivere som selv er operert for brystkreft. Ved henvendelse til Landsforeningen mot Kreft kan enhver pasient få hjelp med praktiske råd og veiledning.

Landsforeningen mot Kreft er også behjelpelig med å organisere besøkstjeneste i sykehuset til pasienter som opereres for brystkreft og gir informasjon om proteser, praktisk råd om protesebruk og klesdrakt. Landsforeningen mot Kreft har en gratis vattprotese som kan brukes umiddelbart etter operasjonen inntil såret er leget. Kontakttjenesten nås over telefon (02) 20 05 18.

Folketrygden.

Folketrygden gir i tillegg til refusjon for sykehusopphold og arbeidsuførhet støtte til fysikalsk behandling og protese. I de første 6 månedene etter operasjonen dekker Folketrygden også pasientens mellomlegg ved fysikalsk behandling når kanserdiagnosen ligger til grunn for behandlingsbehovet.

Folketrygden godtgjør utgifter til anskaffelse av brystprotese mot at det fremlegges legeattest. Ved fornyelse av protese er ytterligere legeerklæring ikke nødvendig. Folketrygden yter også godtgjørelse for utgifter til et reserveeksemplar. Det ytes ingen godtgjørelse til spesielle klær for den som bruker brystprotese.

Rekonstruksjon.

De aller fleste pasienter tilpasser seg bruken av ekstern protese, og kirurgisk rekonstruksjon er lite brukt.

Kirurgisk behandling av semimaligne og potensielle maligne tilstander vil for mange pasienter sannsynligvis være mer akseptabelt om primær rekonstruksjon kan tilbys pasientene.

Kirurgisk rekonstruksjon med innleggelse av protese hos pasienter som er operert for invasive karsinomer, vil neppe redusere sjansene for helbredelse. Slik rekonstruksjon kan foretas 1–2 år etter den primære operasjon for cancer.

KONTROLL

Pasienter som er operert for brystkreft bør kontrolleres få uker etter utskrivningen. I det første året bør pasientene kontrolleres hver 4. måned, 2. og 3. år bør de kontrolleres 2 ganger årlig og senere 1 gang årlig inntil 10 år. Pasientene må gjøres oppmerksom på muligheten av kreftutvikling i det gjenværende bryst, og instrueres om selvundersøkelse av brystet.

LITTERATUR

1. Ackerman L. V. & Katzenstein A. L.: The concept of minimal breast cancer and the pathologist's role in the diagnosis of «early carcinoma». *Cancer* 39: 2755-2763, 1977.
2. Alderson M. R., Hamlin I. & Staunton M. D.: The relative significance of prognostic factors in breast cancer. *Brit J Cancer* 25: 646-656, 1971.
3. Andersen J. A.: Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment. *Cancer* 39: 2597-2602, 1977.
4. Atkins H. J. B., Hayward J. L. Klugman D. J. & Wayte A. B.: Treatment of early breast cancer: A report after 10 years of clinical trial. *Brit Med J*: 423-429, 1972 II.
5. Azzopardi J. G.: Problems in breast pathology. Major problems in pathology, vol. 11: 466, 1979.
6. Baum M.: The role of local treatment for primary carcinoma of the breast. *Ann Roy Coll Surg* 60: 479-482, 1978.
7. Baum M. & Coyle P. J.: The clinical behaviour of untreated axillary nodes following simple mastectomy for early carcinoma of the breast. *Clin Oncol* 6: 221-224, 1980.
8. Bonadonna G., Valagussa P., Rossi A. et al.: Are surgical adjuvant trials altering the course of breast cancer. *Sem Oncol* 5: 450-464, 1978.
9. Burkett F. E., Scanlon E. F., Garces R. M. & Khandekar J. D.: The value of bone scans in the management of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynec Obstet* 149: 523-525, 1979.
10. Cady B.: Changing pattern of breast cancer. *Lahey Clin Found Bull* 22: 125-142, 1973.
11. Calle R., Pilleron J. P., Schlienger P. & Vilcoq J. R.: Conservative management of operable breast cancer. *Cancer*: 42: 2045-2053, 1978.
12. Castagana J., Benfield J. R., Yamadas H. & Johnson D. E.: The reliability of liver and function tests in detecting metastases. *Surg Gynec Obstet* 134: 463-466, 1972.
13. Cole M. P.: Suppression of ovarian function in primary breast cancer. In «Prognostic factors in breast cancer», APM Forrest & PB Kunkler (Eds), E & S Livingstone, Edinburgh-London 1968, 146-156.
14. Cooper R. G., Holland J. F. & Glidewell O.: Adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 44: 793-798, 1979.
15. Donegan W. L., Perez-Meza C. M. & Watson F. D.: A bio-statistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynec Obstet* 122: 529-540, 1966.

16. Dowden R. V., Horton C. E., Rosata F. E. & McCraw J. B.: Reconstruction of the breast after mastectomy for cancer. *Surg Gynec Obstet* 149: 109-115, 1979.
17. Easson E. C.: Postoperative radiotherapy in breast cancer. In «Prognostic factors in breast cancer», APM Forrest & PB Kunkler (Eds) E & S Livingstone, Edinburgh - London 1968, 118-127.
18. Fisher B., Slack N. H., Bross I. D. J. et al.: Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 24: 1071-1080, 1969.
19. Fisher B., Slack N. H., Cavanaugh P. J. et al.: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of NSABP clinical trial. *Ann Surg* 172: 711-732, 1970.
20. Fisher B., Montague E. D., Redmond C. et al.: Comparison of radical mastectomy with alternative treatment for primary breast cancer: a first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39: 2827-2839, 1977.
21. Fisher B., Slack N. H., Katrych D. & Wolmark N.: Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynec Obstet* 140: 528-534, 1975.
22. Foss Abrahamsen A. & Sollien A. H.: Håndtering av cytostatika. *Tidsskr Nor Lægefor* 22: 1009-1010, 1979.
23. Ganes E.: En undersøkelse av kreftpasienters medisinske og sosiale situasjon. *Inst. for almenmed, Universitetet i Oslo*, 206-207, 1978.
24. Goldsmith H. S. & Alday E. S.: Role of the surgeon in the rehabilitation of the breast cancer patient. *Cancer* 28: 1672-1675, 1971.
25. Gyldenskjöld K.: Psykologiske aspekter ved bröstcanceropplysning och diagnostik. I «Tidigupptäckt av bröstcancer». Vetenskapligt symposium, Riksföreningen mot cancer, Nordisk cancerunion. LMB A/B Aspuddens Offset, Sthlm, 1980, 106-113.
26. Haagensen C. D., Lane N., Lattes R. & Bodian C.: Lobular neoplasia (socalled lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 42: 737-769, 1978.
27. Hartveit F.: Paranodal vascular spread in breast cancer with axillary node involvement. *J Path* 127: 111-114, 1978.
28. Haugen O., Hjort P. F., Andrew M. & Øydvin K.: Forskjeller i sykehusenes behandlingsopplegg. *Tidsskr Nor Lægeforen* 100: 1065-1068, 1980.
29. Hawkins R. A., Roberts M. M. & Forrest A. P. M.: Oestrogen receptors and breast cancer: Current status. *Brit J Surg* 67: 152-169, 1980.
30. Hughes, L. E. & Forbes J. F.: Early breast cancer: part I: Surgical pathology and preoperative assessment. *Brit J Surg* 65: 753-763, 1978.

Regionale lymfeknuter

- N_0 ingen palpable homolaterale axillære lymfeknuter.
- N_1 mobile homolaterale axillære lymfeknuter.
 N_{1a} ikke metastasesuspekt.
 N_{1b} metastasesuspekt.
- N_2 homolaterale metastasesuspekter axillære lymfeknuter fiksert til hverandre eller til andre strukturer.
- N_3 homolaterale metastasesuspekter supraklavikulære eller infra-klavikulære lymfeknuter eller ødem av armen.
Ved ødem kan lymfeknutene være vanskelig å palpere.

Fjernmetastaser

- M_0 ingen sikre fjernmetastaser.
- M_1 fjernmetastaser påvist.
- M_x undersøkelser på fjernmetastaser ikke utført.

Bygger klassifikasjon på histopatologiske undersøkelser føyes prefikset **p** til

- pT primær tumor
- pN regional lymfeknute
- pM fjernmetastase