

**PRIMÆRBEHANDLING**

**C**ANCER  
MAMMAE

2. utgave

DEN NORSKE KREFTFORENING • NORSK KIRURGISK FORENING  
NORSK FORENING FOR TERAPEUTISK ONKOLOGI

1988

# TNM-klassifikasjon

UICC-klassifikasjon 4. utgave 1987.

## TNM-Klinisk klassifikasjon:

### T-Primærtumor

TIS Carcinoma in situ, ikke infiltrerende intraductalt carcinom, eller lobulært in situ. Paget's sykdom uten tumor.

T0 Ingen erkjent primær tumor.

Hud eller papille inndragning eller annen hudforandring, unntagen direkte tumorinnvekst (T), kan sees ved T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> eller T<sub>3</sub> uten at det endrer på T-klassifikasjonen.

T<sub>1</sub> Tumor ≤ 2 cm  
T<sub>1a</sub> ≤ 0,5 cm  
T<sub>1b</sub> > 0,5 ≤ 1 cm  
T<sub>1c</sub> > 1 cm ≤ 2 cm

T<sub>2</sub> Tumor > 2 cm ≤ 5 cm

T<sub>3</sub> Tumor > 5 cm

T<sub>4</sub> Tumor uavhengig av størrelse, men med direkte innvekst i hud eller brystvegg.

T<sub>4a</sub> Innvekst til brystvegg (ribber, intercostalmuskler, serratus anterior, men ikke pectoralis).

T<sub>4b</sub> Med ødem, infiltrasjon eller ulcerasjon av huden på brystet (inkludert peau d'orange) eller satelitt hudtumores til samme bryst.

T<sub>4c</sub> Både a og b.

T<sub>4d</sub> inflammatorisk karsinom.

Tx T-klassifikasjon ikke mulig pga. manglende informasjon.

### N-Regionale lymfeknuter

N<sub>0</sub> Ingen palpable ipsilaterale aksillære lymfeknutemetastaser.

N<sub>1</sub> Bevegelige ipsilaterale lymfeknutemetastaser.

N<sub>2</sub> Ipsilaterale lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller til andre strukturer.

N<sub>3</sub> Ipsilateral metastasering til mamma intern lymfeknuter. (Obs: Ipsilateral supraclavikulær spredning klassifiseres som M1).

N<sub>x</sub> N-klassifikasjon ikke mulig pga. manglende informasjon.

### M-Fjernspredning

M<sub>0</sub> Ingen fjernspredning påvist.

M<sub>1</sub> Fjernspredning påvist (se også N<sub>3</sub>).

M<sub>x</sub> M-klassifikasjon er ikke mulig pga. manglende informasjon.

PRIMÆRBEHANDLING

**C**ANCER  
**MAMMAE**

2. utgave

DEN NORSKE KREFTFORENING • NORSK KIRURGISK FORENING  
NORSK FORENING FOR TERAPEUTISK ONKOLOGI

1988

# INNHALDSREGISTER

---

	Side
Forord .....	4
<b>FOREKOMST AV BRYSTKREFT</b>	
Pasientene .....	6
Primærtumor .....	7
Regional lymfeknutespredning .....	7
<b>UTREDNING AV PASIENTER MED MAMMATUMORES</b>	
Anamnese .....	8
Primærtumor .....	8
Fjernmetastaser .....	9
Andre undersøkelser .....	9
Registrering .....	10
<b>LOKAL OG REGIONAL BEHANDLING</b>	
<b>KIRURGI</b>	
Innledning .....	11
Histologi .....	12
1. Non-invasivt karsinom .....	12
2. Invasivt karsinom .....	14
Kirurgisk teknikk .....	14
1. Biopsi .....	14
2. Modifisert radikaloperasjon .....	15
3. Brystkonserverende kirurgi .....	15
4. Preparat .....	16
5. Prøve til reseptoranalyse .....	16
<b>STRÅLEBEHANDLING</b>	
Indikasjoner .....	18
1. Brystkonserverende behandling .....	18
2. Stråleterapi etter modifisert radikaloperasjon .....	19
3. Stråleterapi ved T3 og T4 .....	19

**ADJUVANT SYSTEMISK  
BEHANDLING**

<b>HORMONBEHANDLING</b> .....	20
Indikasjoner .....	20
Tamoxifenbehandling .....	20
Kastrasjonsbehandling .....	21
Som primærbehandling hos gamle .....	21

<b>KJEMOTERAPI</b> .....	21
--------------------------	----

**REHABILITERING  
OG KONTROLL**

Informasjon .....	25
Fysioterapi .....	25
Kontaktjenesten .....	26
Folketrygden .....	26
Plastikk-Kirurgisk Rekonstruksjon .....	26
Kontroll .....	27

<b>LITTERATUR</b> .....	28
-------------------------	----

<b>TNM-klassifikasjon</b> .... omslagets s. 2 og 3	
--	--

# Forord

---

Med dette presenteres en revisjon av det forslaget til utredning og primærbehandling av mamma-karsinom som ble utgitt i 1981. Begrunnelsen for dette heftet er den samme som anført i forordet til første utgave: 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.

Revisjonen er utført ved:

Overl. Per Böhler, Avd. for patologi, Det Norske Radiumhospital

Avd. overl. Renato Capoferro, Kir.avd., Nordland Sentralsh.

Overl. Stein Gundersen, Avd. for med. onkologi og stråleterapi, Det Norske Radiumhospital

Overl. Thorstein Harbitz, Kir.avd., Aker sykehus

Overl. Johan Høie, Kir.avd., Det Norske Radiumhospital

Avd. overl. Herman Høst, Avd. for med. onkologi og stråleterapi, Det Norske Radiumhospital

Avd. overl. Stener Kvinnsland, Kreftavd., Regionsh. i Trondheim

Avd. overl. Arne Næss, Kir.avd., Lillehammer fylkessykehus

Avd. overl. Bengt Rosengren, Onkologisk avd., Haukeland sh.

Overl. Eli Marie Sager, Rtg. diagnost. avd., Det Norske Radiumhospital

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

I 1988 er det kliniske samarbeidet om brystkreftsykdommen forsterket gjennom Norsk brystcancergruppe (NBCG), som naturlig vil overta ansvaret for senere revisjoner av behandlingsprogrammet. Arbeidet har vært støttet av Norsk Kirurgisk Forening og Norsk Forening for Terapeutisk onkologi og har mottatt økonomisk bidrag fra Den Norske Kreftforening.

OKTOBER 1988

# FOREKOMST AV BRYSTKREFT

## PASIENTENE

Brystkreft er den hyppigste kreftform hos kvinner. Brystkreft diagnostiseres nå hos nær 1850 kvinner i Norge årlig, og øker med 20-50 tilfeller fra et år til det neste (Kreftregisteret). Fra 1955 til 1984 økte den alders-justerte forekomst fra 36,6 til 72,3 per 100 000. Når diagnosen brystkreft stilles, er nesten halvparten av pasientene mellom 55 og 75 år, 14 % er under 45 år, bare 2 % er under 35 år, og nær 30 % er over 75 år. Brystkreft rammer altså først og fremst middelaldrende og i stigende grad eldre kvinner.

Tabell 1. Antall nye tilfeller av brystkreft i Norge

Aldersgruppe	1970 (%)	1975	1980	1985 (%)
15-34 år	26 (2)	28	27	32 (1,7)
35-44 år	113 (9)	101	151	225 (12)
45-54 år	269 (22)	318	246	273 (15)
55-64 år	320 (26)	367	388	342 (18,3)
65-74 år	275 (22)	384	460	483 (26)
75 år +	232 (19)	326	397	506 (27)
Sum	1235 (100)	1524	1669	1861 (100)

Vel 700 kvinner dør årlig av brystkreft, og brystkreft er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner, selv om levetiden etter at diagnosen er stillet har øket noe gjennom de siste ti-år. Vel 16 000 kvinner lever i dag etter behandling for brystkreft. Behandlingen ved residiv er ofte langvarig, og omkostningene er store. Brystkreft er en meget viktig sykdom med stor betydning for kvinners helse og for samfunnet.

## **PRIMÆRTUMOR**

Tall fra USA har vist at medianstørrelsen av maligne svulster i mamma ligger mellom 25-30 mm og at halvparten av svulstene har en diameter mellom 10 og 30 mm. Fem prosent av svulstene er under 10 mm og 15% over 50 mm. Blant pasienter behandlet ved Oslo-sykehusene 1982-86 var tumordiameter 10-30 mm hos 60%, 9% under 10 mm og 8% mere enn 50 mm i diameter. (Kreftsekretariatet, Onkologisk avdeling, Ullevål sykehus, 1987). Med økende bruk av mammografi vil antallet pasienter med små svulster eller minimale forandringer i mamma øke. Det er en positiv korrelasjon mellom primærtumors størrelse og sannsynligheten for lokale residiv, for axillespredning og dødsrisiko innen 10 og 20 år.

## **REGIONAL LYMFENKUTESPREDNING**

Nær halvparten av pasientene med brystkreft har mikroskopisk spredning til axillære lymfeknuter når diagnosen stilles. Kun hos 10% av pasientene er denne spredning klinisk påvisbar. Nest etter funnet av fjernmetastaser er påvisning av spredning til lymfeknuter i axillen det sikreste prognostiske holdepunkt hos den enkelte pasient. Axillær lymfeknutespredning har derfor betydning for valg av behandling utover den operative. Subklinisk spredning til parasternale lymfeknuter foreligger også hos noen pasienter, økende med primærtumors størrelse, med medial beliggenhet i mamma og pN+ status i axillen. Omtrent en femtedel av alle pasienter har spredning til parasternale lymfeknuter uten ledsagende axillespredning. Parasternal spredning forekommer hos mere enn halvparten av alle pasienter med kombinasjon av medial tumor og axillær lymfeknutespredning.



# UTREDNING AV PASIENTER MED MAMMATUMORES

## ANAMNESE

Man bør legge vekt på forekomst av brystkreft hos nære slektninger, menstruasjonsforhold og bruk av hormonpreparater (p-piller). Tidligere mammabiopsier og histologiske funn i disse bør registreres.

## PRIMÆRTUMOR

*Klinisk undersøkelse og selvundersøkelse.* De fleste mammakarsinomer diagnostiseres fordi pasienten selv oppdager en kul i brystet. I blant avsløres svulsten 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 35 år. Kreftforeningen har utarbeidet brosjyre for fremgangsmåten.

*Mammografi i klinikken* (diagnostisk mammografi) har øket betydelig i de siste årene. Et økende antall karsinomer vil diagnostiseres ved mammografi. Spørsmålet om innføring av screeningmammografi er under diskusjon. Diagnostikken ved mammografi blir sikrere ved et nært samarbeid mellom kirurg/kliniker, patolog/cytolog og røntgenolog. Slikt samarbeid er helt påkrevet om der foreligger suspekterte røntgenologiske forandringer uten kliniske funn og er også meget nyttig ved palpable forandringer (*trippeldiagnostikk*). Ved suspekterte mammografiforandringer som ikke kan palperes, må røntgenologen anvisse ved nålemerking det området som krever histologisk undersøkelse (*merkebiopsi*). Preparatet bør røntgenfotograferes for å lette den histologiske undersøkelse av biopsien. Ved palpabel tumor kan mammogrammet gi informasjon om tumors størrelse, avgrensning, multiplisitet og om forandringer i den annen sides mamma. Mammografi kan være til hjelp for kirurgen i den preoperative utredning, men mammografi kan ikke endelig avgjøre om den palperte tumor representerer et karsinom. Pasienter med klinisk malignitets suspekterte forandringer i mamma bør henvises fra almenpraktiker til spesialist (kirurg) uten forsinkende mammografi. Hos pasienter i alder 30-40 år kan kjertelvevet være så tett at mammografi har redusert sensitivitet. Hos kvinner

under 30 år er mammografiske undersøkelser unntaksvis til nytte. Kvaliteten av mammografiske undersøkelser varierer betydelig med utstyret, teknikken og med undersøkerens kompetanse. *Finnålspunksjon* (aspirasjonscytologi) er med øvelse en verdifull støtte i utredning av mammatumores. Falske positive svar er sjeldne, men svaret bør sammenholdes med de kliniske funn. Et funn av maligne celler gir kirurgen og pasienten et godt grunnlag for å drøfte ulike behandlingsalternativer. Et negativt svar ved aspirasjonscytologi utelukker ikke malignitet. Falske negative svar er ikke sjeldne, og biopsi vil være nødvendig for en avgjørende diagnose. Klinisk suspekter forandringer krever histologisk undersøkelse selv om både mammografiske og cytologiske undersøkelser faller negativt ut.

## FJERNMETASTASER

Meget få pasienter har påvisbare fjernmetastaser når primærtumor diagnostiseres. Omfattende undersøkelser på fjernmetastaser vil derfor koste meget og gi lite.

*Røntgen thorax* inngår ofte som et ledd i utredningen før et operativt inngrep. Asymptomatiske metastaser avsløres meget sjelden.

*Røntgen lumbosacralcolumna og oversikt over bekken.* Asymptomatiske metastaser avsløres meget sjelden. Rutinemessig skjelettfotografering har derfor liten betydning.

*Leverfunksjonsprøver.* Forhøyelse av verdiene, spesielt av alkalisk fosfatase og gamma-GT i serum indikerer levermetastaser med meget stor sannsynlighet om ingen annen sannsynlig årsak foreligger. Alkalisk fosfatase er forhøyet hos mange pasienter med skjelettmastaser.

*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 (Kreftregisterets stadielinndeling). Skjelettscintigrafi er ingen nødvendig preoperativ rutineundersøkelse, men kan ha betydning for behandlingsvalg i utvalgte tilfelle.

*Ultralyd-undersøkelse* av lever er en enkel og sensitiv undersøkelse på levermetastaser. Undersøkelsen bør begrenses til pasienter med utfall i leverfunksjonsprøver eller med relevante symptomer.

*Computertomografi (CT):* Lunge-, hjerne- og levermetastaser påvises sikrere ved CT enn ved andre røntgenundersøkelser, men er aktuell bare ved klinisk mistanke om metastaser. CT kan gi verdifull informasjon ved mistanke om innvekst i thoraxvegg.

## ANDRE UNDERSØKELSER

*Tumormarkører.* Undersøkelse på spesielle tumormarkører som CEA, alfa-føtoprotein og andre har ingen praktisk betydning. Kart-

legging av pasientens immunologiske beredskap har heller ingen praktisk betydning.

*Hormonreseptorer* i tumorvev. Innholdet av østrogen- og progesteron-reseptor i tumor har stor betydning for behandling og prognose. Reseptorstatus karakteriserer pasientens tumor selv om reseptormengden kan variere i forskjellige deler av tumor og i metastasene. Bestemmelse av hormonreseptor bør gjøres hos alle pasienter som inngår i kontrollerte behandlingsstudier. Forøvrig bør bestemmelsen gjøres så langt det er praktisk gjennomførbart, og i hvert fall hos pasienter som har store tumores (T2, T3 og T4) eller har andre holdepunkter for dårlig prognose. Kvantitering av reseptorinnholdet bør gjøres hos alle pasienter hvor adjuvant hormonbehandling er aktuelt. Reseptorforholdene har avgjørende betydning for valg av behandling når residiv eller fjernmetastaser påvises.

## REGISTRERING

Ved klinisk mistanke om mammakarsinom, skisseres tumors lokalisasjon, utbredelse og de regionale lymfeknutefunn. Størrelsen angis i millimeter. Når en tumor fjernes, bør dens diameter i snittflaten måles med millimetermål. Dersom tumorvevet vokser ut over mammakjertelen, til underhud og hud eller inn i underliggende fascie og muskulatur, anføres dette. En nøyaktig registrering er grunnlaget for behandlingsvalget og er til hjelp til å vurdere pasientens prognose. Evaluering av ulike diagnostiske og behandlingsmessige tiltak forutsetter også en nøyaktig registrering hos hver enkelt pasient. Pasienten klassifiseres i stadier etter TNM-systemet (se omslagets s. 2 og 3) når preoperativ undersøkelse er gjort (klinisk TNM), og så igjen etter den patologisk/anatomisk undersøkelse av operasjonspreparatene (pTNM) TNM-systemet skiller seg fra den tradisjonelle inndeling (stadium I-IV) som har vært vanlig i Norge, og som Krefregisteret fortsatt bruker.

# LOKAL OG REGIONAL BEHANDLING

## KIRURGI INNLEDNING

Kreft i brystkjertelen kan gi lokale plager ved videre vekst og kan være kilde til lokal spredning og til fjernspredning. Målet for behandlingen er å hindre de plager den lokale svulst gir, forebygge lokale residiv og forhindre videre metastasering. Behandlingsmulighetene er kirurgisk fjernelse av svulstvev eller bestråling i tumoricide doser. Kirurgi og strålebehandling har vært kombinert på ulike måter gjennom årene i behandlingen av mamma-karsinomer etter skiftende medisinsk oppfatning og tradisjon. I Norge vil kirurgi være hovedmetoden for å skaffe kontroll over den lokale tumor og axillen. 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 tumor er begrenset til mamma-kjertelen. Ved tumores større enn 5 cm i diameter, ved peau d'orange, ved tumor-ulcerasjon av hud, ved tumorinfiltrasjon i thoraxvegg og ved avansert spredning til axillen, øker hyppigheten av lokale residiv i operasjonsfeltet til 30-40%. Kirurgisk behandling bør i slike tilfelle kombineres med annen onkologisk behandling: bestråling, hormonbehandling, eller cytostatika. Ved inflammatoriske karsinomer må man forvente raskt residiv, og operativ fjernelse har liten hensikt. Begrensede inngrep på brystkjertelen er blitt mere aktuelt enn tidligere, og kombineres med bestråling mot gjenværende del av mamma. I randomiserte forsøk på utvalgte pasientgrupper er det vist at prognosen (residiv og overlevelse) etter mamma-konserverende behandling ikke er dårligere enn etter mere omfattende kirurgiske inngrep. Observasjonstidene i disse studier løper opp mot 15 år. Utenfor randomiserte studier er slik behandling brukt i pasientgrupper som nå har over 30 års observasjonstid. Ved enkel ablatio hos pasienter som klinisk ikke har tegn på axillemetastaser, vil 15-30% av pasientene få klinisk påvisbare axillemetastaser i løpet av 5 år. Kirurgisk behandling av mamma-karsinomer bør omfatte et axilletoilett både i terapeutisk og diagnostisk/prognostisk hensikt. Spørsmålet om axille-disseksjonens omfang er kontroversielt. Man regner at om minst 4 lymfeknuter undersøkes histologisk, vil axillespredning sjelden oversees, men minst 8 lymfe-

knuter bør undersøkes om man skal avgjøre graden av lymfeknute-spredning. Ekstensive disseksjoner øker i noen grad muligheten for lymfødeme, men denne mulighet øker spesielt ved tillegg av bestråling mot axillen. Fjernelse av kun få og tilfeldige lymfeknuter til histologisk undersøkelse gir usikkerhet om hva som er tilbake i axillen. Postoperativ axille-bestråling som pasienten ellers kunne vært spart for, kan da bli resultatet. Axilleresidiv etter anatomisk axilledisseksjon er meget sjeldne og bestråling av axillen er unødvendig. Vi anbefaler derfor anatomisk orientert lymfeknute-fjernelse i axillen og at postoperativ axillebestråling bare gis unntaksvís. Kirurgisk fjernelse av parasternale lymfeknuter gir betydelig morbiditet, og svulstvekst i parasternale lymfeknuter bør eventuelt destrueres ved bestråling. Det samme gjelder svulstvekst i supraklavikulære lymfeknuter. Hos pasienter som har avansert fjernspredning eller som av andre årsaker har betydelig reduserte leveutsikter, kan mindre omfattende lokal og regional behandling, eventuelt i kombinasjon med systemisk behandling, gi tilstrekkelig kontroll i den begrensede tid slik kontroll er påkrevet. Endokrin behandling (tamoxifen) alene kan være et alternativ hos eldre pasienter når for eksempel kirurgisk behandling vanskelig lar seg gjennomføre.

## HISTOLOGI

Den kirurgiske behandling tar utgangspunkt i kliniske funn og i de histologiske forandringer som foreligger hos pasienten. Det er derfor nødvendig å omtale behandlingen ved ulike histologiske forandringer.

### 1. Non-invasivt karsinom

Non-invasivt karsinom er en tilstand hvor det atypiske epitel ikke har brutt gjennom basalmembranen i kjertel-endestykkene eller i utførselsgangene. Man skiller mellom to hovedtyper:

**A. Intraduktalt karsinom** (duktalt carcinoma in situ, DCIS) betegner et karsinom som er begrenset av melkegangenes basalmembran. Intraduktalt karsinom må ikke forveksles med invasivt karsinom av duktal type. Intraduktale karsinomer kan ha ulike vekstformer; **a.** mikrofokalt DCIS som diagnostiseres ved mammografi alene eller som et tilfeldig funn i en biopsi, **b.** DCIS med palpabel tumor, eventuelt som flere palpable tumores. **c.** DCIS diffust utbredt i melkeganger. Mammografisk vil dette ofte vise seg som utbredte mikroforkalkninger med et egetartet mønster. Denne inndelingen av vekstformen er basert på funn i ablatio-preparater. Vekstformen hos den enkelte pasient er vanskelig å bestemme preoperativt. Et godt mammogram som ikke gir mistanke om spredte intraduktale forandringer er nødvendig om man vil behandle DCIS med begrensede eksisjoner. Ved DCIS kan man finne begynnende

infiltrasjon i små områder av lesjonen. For å kunne utelukke infiltrerende vekst ved palpabel tumor, må hele tumor sendes til histologisk undersøkelse og patologen bør innstøpe og undersøke alt materiale. Dersom det ikke er påvist infiltrerende vekst, er muligheten for spredning og sannsynligheten for axillære lymfeknuter meget liten. Duktalt carcinoma in situ (DCIS) er oftest begrenset til den ene mammas kjertelvev, og ensidig ablatio er kurativ ved DCIS. Ablatio er den beste behandling ved diffus DCIS. Fjernelse av den kliniske tumor som eneste behandling ved tumordannende DCIS innebærer en risiko for senere utvikling av invasivt karsinom i det resterende kjertelvev, og ablatio er mest aktuell behandling også her. Pasienter med mikrofokalt DCIS diagnostisert ved et mammogram som ikke viser ytterligere mikroforkalkninger, kan behandles med vid eksisjon av det aktuelle fokus alene. Reseksjonsrendene bør være tumorfrie og pasienten bør følges med mammografikontroller. Resultater av bryskonserverende kirurgi med mammabestråling ved DCIS foreligger ikke fra randomiserte studier.

**B. Lobulært carcinoma in situ (LCIS, lobulær neoplasi)** viser atypiske epitelforandringer i de terminale kjertelendestykker, begrenset av en intakt basalmembran. Tilstanden danner så godt som aldri en klinisk erkjennbar tumor. Diagnosen stilles som et tilfeldig funn i biopsier, og funnet av LCIS representerer ikke den forandringen som førte til biopsien. Pasienter med LCIS har en økt risiko for senere utvikling av karsinom, 10 ganger høyere enn i normalbefolkningen. 60 % av disse karsinomer vil være invasive, duktale karsinomer. Det invasive karsinom utvikles like hyppig i den annen sides mamma som i det bryst hvor den primære lesjonen satt. LCIS kan derfor oppfattes som en risikofaktor, ikke en preinvasiv tilstand knyttet til det området eller det brystet hvor lesjonen ble funnet. Brystkreftbelastning i familien øker risikoen for kanserutvikling hos kvinner med LCIS. Behandlingen av lobulært carcinoma in situ varierer fra en anbefaling om årlige kontroller med mammografi til profylaktisk bilateral mastektomi. Bilateral subkutan mastektomi og primær rekonstruksjon med protese er en mulighet om pasienten og kirurgen velger bilateral mastektomi. Primær rekonstruksjon har en forholdsvis høy lokal komplikasjonsfrekvens. Klinisk og røntgenologisk kontroll vil være det mest aktuelle alternativ. Risikoen, behandlingsoalternativet og kontrollmuligheter må diskuteres med pasienten, som kan gis god tid til å ta stilling til behandlingsvalget.

**C. Andre epitel-atypier.** Ved fibroadenomatose med irregulære eller atypiske epitelproliferasjoner er den individuelle risiko for karsinomutvikling vanskelig å vurdere. Familiebelastning av mammakarsinom øker risikoen. Behandlingsvalget må individualiseres etter kirurgens og patologens oppfatning av den økte risiko, av kontrollmulighetene (f.eks. mammografi), og etter pasientens ønske.

## 2. Invasivt karsinom

Histologisk forekommer en rekke undertyper av invasivt karsinom. Noen av disse har bedre prognose enn gjennomsnittet (tubulært karsinom, medullært karsinom, mucinøst karsinom), og noen har dårligere prognose (anaplastiske duktale karsinomer, signetring-cellekarsinom, inflammatoriske karsinomer). Andre typer er: invasivt duktalt (karsinom uten nærmere spesifisering, carcinoma simplex, skirrøst karsinom), invasivt lobulært, papillært, adenoid cystisk, sekretorisk (juvenilt), apokrint, metaplastisk karsinom. Paget's sykdom er nesten alltid forbundet med en invasiv komponent. Prognosen ved mammakarsinomer har ensidig vært relatert til spredningsfaren, og tumortype har ikke influert på valg av behandling. Invasivt karsinom behandles i prinsipp likt uansett histologisk type. Ved brystkonserverende behandling vil en vurdering av risikoen for lokale residiv, utfra histologiske forandringer i primærtumor og i tumors omgivelser, være meget viktig.

## KIRURGISK TEKNIKK

Operative metoder som har vært anvendt i behandlingen av cancer mammae er:

- lokal eksisjon av tumor (tumorectomi, lumpectomi)
- sektor-reseksjon
- subkutan ablatio (bibehold av papilla mammae)
- enkel mastektomi (ablatio mammae)
- modifisert radikaloperasjon (ablatio mammae med axilletoilette)
- radikal mastektomi (ad modum Halsted)
- superradikal mastektomi (med ekstirpasjon også av parasternale lymfeknuter)
- brystbevarende operasjon (med axilledisseksjon og strålebehandling).

Lokal eksisjon av tumor som eneste behandling er utilstrekkelig og innebærer stor risiko for lokalt residiv. Den tumorbærende kjertel må derfor i tillegg enten fjernes eller bestråles. Super-radikale inngrep har ingen plass i dagens kirurgi, og Halsteds radikaloperasjon brukes bare i spesielle situasjoner. Ved behandlingen av cancer mammae i Norge er modifisert radikaloperasjon fortsatt det vanligste inngrep. Brystkonserverende behandling vil etterhvert velges av flere pasienter. Hos eldre pasienter og andre med begrensede levetidssikter eller relative kontraindikasjoner mot omfattende inngrep, kan enklere inngrep, som lokal excisjon anvendes.

### 1. Biopsi

Biopsi bør utføres med fjernelse av hele tumor (tumorekstirpasjon med reseksjonsgrense i tilsynelatende friskt vev). Snittføringen velges i forhold til den videre kirurgi som måtte bli aktuell. Vev til reseptorbestemmelse må tas samtidig. Rest-tumor i sårhulens

reseksjonsflate synes å gi tidligere og hyppigere residiv enn om tumor fjernes i sin helhet ved biopsitakingen. Om brystkonserverende behandling er aktuelt, kan biopsier fra sårhulens vegger hjelpe patologen til å vurdere tumors periferi og reseksjonsrendene. Ved større svultser, ved fikserte eller adherente svulster (T3-T4), fjernes ofte bare en del av tumor til histologi og reseptorbestemmelse før det endelige behandlingsopplegg bestemmes. Merkebiopsi er aktuelt ved mammografisk malignitets-suspekterte forandringer uten palpabel tumor. Merkebiopsi må derfor foregå ved avdeling der mammografiservice er tilgjengelig.

## 2. Modifisert radikaloperasjon

Denne gjøres med mastektomi, disseksjon av axille og bevarelse av musculus pectoralis major. Snittføringen vil være avhengig av tumors beliggenhet og eventuelle arr etter forutgående biopsier. Prinsipielt er tverrsnitt å foretrekke. Hudeksisjonen må omfatte papillen og 2-3 cm av normal hud til hver side for tumor. Det er viktig å dissekere subkutant godt rundt alt mammavev, medialt mot sternum, opp mot calvicula og ned mot costalbuen. Overflødig hud i lengderetningen kan fjernes ved V-formede insisjoner. Hudlappene skal være jevntykke av 5-10 mm's tykkelse. Ablasjonen skal omfatte alt kjertelvev, og den underliggende pectoralisfascie fjernes sammen med kjertelvevet. Er fascien og pectoralismuskulaturen tumorinfiltrert, bør den sternale del av m. pectoralis major fjernes. *Axilledisseksjonen* utføres lettest med armen elevert (opphevet/hvilende i bøyle over pasientens hode). Musculus latissimus dorsi, laterale kant av musculus pectoralis major og vena axillaris vil være landemerker under disseksjonen. Krysningen mellom vena axillaris og mediale side av coracoide del av musculus pectoralis minor blir det mest proksimale og mediale området for disseksjonen. Musculus pectoralis minor bevares intakt ved Auchincloss' modifikasjon av radikaloperasjonen, dens senefeste til processus coracoideus deles ved Madden's og muskelen fjernes ved Patey's modifikasjon. De interpectorale lymfeknuter fjernes med varsomhet idet nervus pectoralis med inervasjonen til musculus pectoralis major må skånes. N. thoracicus longus og n. thoracodorsalis sammen med thoraco-dorsale kar må bevares. De intercosto-brachiale nervegrener kan også bevares i mange tilfelle. Axillen dreneres med vakumdren.

## 3. Brystbevarende kirurgi

Brystkonserverende kirurgi synes å gi lokal kanserkontroll likeverdige med radikaloperasjon ved lokalisert tumor om denne eksidert helt, med fri margin, og resten av brystkjertelen bestråles postoperativt. Ved valg av slik behandling, er mammografi nødvendig for å bedømme tumors avgrensning og vekstform, og for å utelukke mul-



tifokalitet i mamma. Patologen må ha mulighet for å identifisere reseksjonsrendene. Reseksjonsrendene bør være frie både for invasive og in situ forandringer. Slik vurdering kan være vanskelig å gjøre på frysesnitt, og innstøpt snitt kan gi overraskende svar. Pasienten bør være forberedt på dette. Et tilfredstillende kosmetisk resultat må tilstrebes, og også kosmetisk blir resultatene best om behandlingsvalget gjøres forut for den diagnostiske biopsi. Der må være enighet mellom kirurg og onkolog om indikasjonsstillingen da postoperativ stråleterapi mot mamma og sårområdet er en del av behandlingen. Behandlingsalternativet bør tilbys alle pasienter som egner seg, og gjennomføres hos de som foretrekker slik operasjon med strålebehandling. Målet er et godt kosmetisk resultat og svært få lokale residiv. Tumors størrelse i relasjon til brystkjertelens størrelse er av stor betydning både for det kosmetiske resultat og for utsikten til å oppnå frie reseksjonsrender. Muligheter for radikal fjernelse av tumor i normalt vev er nok av større betydning for resultatet enn tumordiameter i seg selv. Ved svulster lateralt i mamma oppnår man lettere frie reseksjonsrender og et godt kosmetisk resultat enn ved de mediale.

**Teknikk:** Ved eksisjonen orienteres snittet bueformet. Fjernelse av tumor med 1-2 cm tumorfritt mammavev omkring bør tilstrebes. Preparatet må merkes for patologens orientering. Multiple flate, tangensiale biopsier fra sårhulens kanter på separate glass kan gjøre det lettere for patologen å dokumentere at reseksjonsflatene er tumorfrie. Axilledisseksjonen utføres ved brystkonserverende kirurgi som ved modifisert radikaloperasjon, men nå via et separat snitt i axillen.

#### 4. Preparatet

Samarbeidet mellom kirurgi og patolog er meget viktig slik at den patologisk anatomiske undersøkelse gir det beste grunnlag for vurdering av pasientens prognose og behovet for tilleggsbehandling. Kirurgen bør behandle preparatet skånsomt, og merke det til patologens orientering. Underliggende reseksjonsflate (mot thoraxveggen) bør bevares inntakt. Om kirurgen skjærer i preparatet, bør incisjonen legges fra forsiden, og ikke gå igjennom til preparatets underside. Axilleinnholdet sendes for seg i eget glass. Toppen av axillepreparatet bør merkes. Er patologen i tvil om hva som er reelle reseksjonsflater, bør kirurgen kontaktes.

#### 5. Prøve til reseptoranalyse

Det er avgjørende for resultatet at denne vevsprøven består av renskåret tumorvev, så langt som mulig fritt for omliggende mammavev eller vedhengende fettvev. En representativ tumorbit som veier minst 0.3 g (måler 7x7x7 mm) legges i et 2 ml polypropylen-rør

med navnefelt og skrukork. 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.* Prøven kan oppbevares i flytende nitrogen i en 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 vanlig -20°, dypfryser. Vevsprøver 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. Den transportform passer for dem som kan levere prøven til laboratoriet med eget bud. Til en 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. Isoporboksen 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 weekender. Direkte kontakt med laboratorium som skal analysere prøvene anbefales sterkt om avdelingen vil innføre reseptoranalyser som rutine ved mammaoperasjoner.

# STRÅLEBEHANDLING

Det var lenge knyttet håp til at strålebehandling ved operabel brystkreft kunne bidra til forlenget overlevelse. Erfaringene har imidlertid stort sett vært skuffende. Strålebehandling er, liksom kirurgi, vesentlig av betydning fra å få lokal/regional kontroll. Enkelte undersøkelser (Oslo, Stockholm, Villejuif) har gitt resultater som kan tyde på bedret overlevelse for visse pasientgrupper med postoperativ stråleterapi. Stråleterapi kan gis pre- eller postoperativt, eller som eneste form for lokal behandling.

*Postoperativ* strålebehandling er mest vanlig her i landet. Den gis mot operasjonsfeltet og/eller de regionale lymfeknuter (axille, supra- og intraclavicularregionen og parasternalt). Verdien av postoperativ strålebehandling, som supplement til en modifisert radikaloperasjon er vurdert i flere kontrollerte kliniske undersøkelser. Ved disse har varierende former for kirurgi og bestrålingsteknikk (stråle kvalitet, dose, fraksjoner, felt) vært anvendt. De fleste undersøkelser har vist at postoperativ stråleterapi reduserer hyppigheten av lokale og regionale residiv, men forlenget levetid har ikke vært påvist med sikkerhet. Analyse av samledata fra flere kontrollerte kliniske forsøk har tvert i mot vist at postoperativ strålebehandling har en negativ effekt på langtidsoverlevelse (mer enn 15 år etter primærbehandling). På den annen side tyder enkelte undersøkelser på at pasienter med medialt og/eller sentralt beliggende svulster, og som samtidig har lymfeknutemetastaser i axillen, kan få forlenget overlevelse ved postoperativ bestråling. Postoperativ bestråling er alltid indisert etter brystkonserverende kirurgi fordi brystkreft ofte opptrer multifokalt. Uten strålebehandling vil ca. 30% av pasientene få residiv i brystet etter bare tumorektomi. Kombinasjon av axillarglandeltoilette og bestråling av de axillare regioner øker risikoen for ødem i overekstremiteten og dysfunksjon i skulderen, særlig ved sårinfeksjoner, dermatitter og lymfangitter.

*Preoperativ* strålebehandling brukes fortrinnsvis ved lokalt avansert svulstvekst. Man kan gi full stråledose før operasjonen eller dele stråledosen, en del før og en del etter operasjonen (sandwichmetoden). Bestråling som eneste form for lokal behandling brukes hos pasienter som avslår kirurgisk behandling eller hvor tumor er så lokalavansert at den er inoperabel.

## INDIKASJONER

### 1. Brystkonserverende behandling.

Brystkreft opptrer ofte multifokalt. Etter tumorektomi må derfor hele brystkjertelen strålebehandles. Denne behandling gjennomføres best med to tangensiale felt hvor hele brystkjertelen er defi-

nert som et målvolum. Det mediale feltet vil da gå omtrent til midtlinjen. Dette felt må ha en stråleretning, slik at laterale del av brystkjertelen blir med i feltet. Oppad vil feltet gå til sternoclavicularleddet. Nedad legges grensen 1 cm under den intramammære vinkel. Hele brystkjertelen gis 50 Gy, med 2 Gy pr. fraksjon, 5 fraksjoner pr. uke. Til selve tumorområdet (tumorsengen) gis eventuelt en tilleggsdose på 10 Gy, 2 Gy pr. fraksjon. Behandlingen vil således bli gjennomført i løpet av en 6 ukers periode.

## 2. Stråleterapi etter modifisert radikaloperasjon.

- a) T1-2, pN0 (stadium I). Strålebehandling gis kun i de tilfeller hvor det er foretatt ablatio mammae uten frie reseksjonsrender. Målvolumet er thoraxveggen. Behandlingen vil vanligvis bli gjennomført i løpet av en 4-5 ukers periode.
- b) T1-2, pN+ (stadium II). Hos disse pasienter er det vanligvis gjort modifisert radikaloperasjon (ablatio mammae med axillarglandeltoilette). Bare pasienter med mediale/sentrale tumores uansett antall lymfeknutemetastaser, og/eller pasienter med 4 axillemetastaser uansett primærtumors lokalisasjon, bør vurderes for postoperativ strålebehandling. Aktuelt målvolum er thoraxvegg, axille, supraclaviculære og parasternale lymfeknuteområder på samme side. Som nevnt vil kombinasjon av axillært glandeltoilette og axille bestråling øke risikoen for ødem i overekstremiteten.

## 3. Strålebehandling for T3-4

(stadium III, dvs. svulster > 5 cm eller innvekst i brystvegg eller hud). Dette er en meget heterogen gruppe og det er svært vesentlig for behandlingsopplegget at pasienten vurderes av både kirurg og onkolog på forhånd.

- a) Postoperativ  
Strålebehandling etter ablatio mammae og axilleglandeltoilette kan være aktuelt hvor det er tumorrester tilbake (mikro-/makroskopisk).
- b) Preoperativ behandling  
I enkelte tilfeller vil de være enklere å operere hvis man benytter preoperativ strålebehandling. Det vil særlig være aktuelt med bestråling av selve mamma med tangentialfelt. Ofte gis halve dosen preoperativt, den andre halvdel postoperativt.
- c) Strålebehandling alene  
Brukes ved meget store tumores, mastitis carcinomatosa, eller hvor pasienten ikke egner seg for operativ behandling av medisinske grunner eller pasienten avslår operativ behandling.

# A DJUVANT SYSTEMISK BEHANDLING

## HORMONBEHANDLING

Brystkjertelvevets vekst og funksjon er avhengig av et komplekst samspill mellom mange hormoner. Denne følsomhet for hormoner beholder et svulstvev utgått fra brystkjertelvevet i varierende grad. Muligheten for behandling av langt kommet brystkreft med hormonell manipulasjon har vært kjent lenge. Flere forsøk med adjuvant hormonbehandling i form av kastrasjon har vært gjort, resultatene har ikke vært konklusive. Ved å kombinere kastrasjon med prednison behandling, fant man i en studie en signifikant effekt på overlevelse hos en liten subgruppe av pasientene (premenopausale 45 år). Ny forskning har vesentlig endret forutsetningene for endokrin behandling. Hormonreseptorer er en forutsetning for hormonvirkning. Ved å fastslå tilstedeværelsen av reseptorer for steroid hormoner (spesielt estrogen og progesteron) kan man med relativt stor sikkerhet forutsi hvilke pasienter som ikke vil ha nytte av hormonbehandling. Blant nyere medikamenter for endokrin behandling er den viktigste gruppe utvilsomt antiøstrogenene. Den viktigste gruppe her er utvilsomt antiøstrogenene (tamoxifen). De har antitumor egenskaper i fall alle delvis som følge av at de blokkerer effekten av endogene østrogener. Bivirkningene er få og meget sjelden av alvorlig karakter. Når det er indisert, har tamoxifen samme effekt hos pre- som hos postmenopausale kvinner med brystkreft, kastrasjon er ikke lenger første behandlingsvalg hos premenopausale kvinner.

### INDIKASJONER

Adjuvant hormonbehandling anbefales til pasienter med svulster som er reseptor (østrogen og/eller progesteron) positive eller reseptor ukjente og som har:

1. spredning til regionale lymfeknuter (pN+).
2. store svulster (T3 og T4)

### TAMOXIFENBEHANDLING

Som hormonbehandling brukes tamoxifen (Nolvadex, Tamofen), 20 mg x 1 i 2 år postoperativt både til pre- og postmenopausale kvinner. Ved residiv i behandlingsperioden seponeres preparatet. Bivir-

kninger er sjeldne. De vanligste er kvalme, hetebølger (spesielt premenopausale kvinner), vaginalblødninger (også ved seponering), kolpitt og pruritus vulvae. Et forbigående og lett fall i trombocytter kan sees. En meget alvorlig, men meget sjelden bivirkning er hypercalcemi. Hos premenopausale kvinner vil 50% ha normal menstruasjon, 30% få uregelmessig menstruasjon, mens 20% får amenore.

### **KASTRASJONSBEHANDLING**

Irreversibel kastrasjon (kirurgisk/radiologisk) benyttes ikke lenger i adjuvant situasjon. Medikamentell (potensielt reversibel) kastrasjon kan være aktuelt.

### **SOM PRIMÆRBEHANDLING HOS ELDRE**

Hormonbehandling kan være aktuelt som eneste primærbehandling hos eldre kvinner (75 år) med operabel cancer som ikke vil eller kan opereres, eller som har begrenset forventet levetid. Indikasjonen styrkes ved reseptor positivitet og lang sykehistorie (> 1 år). Diagnosen stilles ved cytologi, biopsi og/eller mammografi. Pasientene behandles med tamoxifen 20-30 mg x 1 og inntil residiv eller til progressjon av gjenværende tumor. Pasientene bør behandles i minst 3 mnd før objektiv evaluering av behandling foretas.

## **KJEMOTERAPI**

Halvparten av alle pasienter som opereres, får residiv innen 10 år. Tre av fire pasienter med axillare lymfeknutemetastaser får residiv innen 10 år, og er antallet positive lymfeknuter 4 eller mer, får 9 av 10 pasienter residiv. 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. Immunhistokjemisk metodikk med monoklonale antistoffer mot benmarglokalisererte cancer mamma-celler har bekreftet denne antagelse gjennom påvisning av tumorceller i ca. 30 % av sternalaspirat fra pasienter i stadium 1 og 2. Systemisk behandling som kan innvirke på mikrometastaser synes nødvendig for å bedre behandlingsresultatene. Salutær effekt av adjuvant kjemoterapi forutsetter at tumorcellene i de etablerte mikrometastaser kan uskadeliggjøres. Etablerte metastaser kan påvirkes med cytostatika. Ved cytostatisk behandling av pasienter med manifeste metastaser, kan 40-60% temporært få komplett eller partiell tilbakegang av metastasene. Korttids-perioperativ kjemoterapi har i en større skandinavisk studie vist ca. 10% bedring av overlevelse i samtlige grupper av pasienter både i stadium I, II, pre- og postmenopausale. Data etter 4 års observasjonstid i en identisk engelsk undersøkelse synes å kunne bekrefte disse resultater. Langtidsbehandling med

adjuvant kjemoterapi gir mere betydelige bivirkninger og effekten på levetiden har tross tallrike undersøkelser fortsatt vært uklar. Ved Clinical Trials Centre i Oxford, England, har en gruppe statistikere under ledelse av Richard Peto, forsøkt å løse dette problem ved å slå sammen alle kjente studier av adjuvant systemisk behandling med cytostatica. Forskjellen i dødelighet mellom pasienter som fikk adjuvant cytostatika sammenlignet med ubehandlede kontrollpasienter, ble regnet ut for hver enkelt studie, hvoretter de enkelte forskjeller ble addert. I den endelige statistiske test, tok en hensyn til spredningen av resultatene innenfor de enkelte studier, og undersøkelser av forskjellige størrelser ble veiet mot hverandre. På et møte i Washington i september -85, ble resultatene av denne bearbeidelse fremlagt på et såkalt konsensumøte. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom pasienter som hadde fått enkeltstoffs kjemoterapi sammenlignet med ubehandlede kontrollgrupper. For pasienter som var blitt behandlet med en kombinasjon av cyclophosphamid, metotrexat og 5-fluorouracil, ble det funnet en signifikant reduksjon av dødsfall etter 5 års observasjonstid blant pasienter under 50 år stadium II fra 36 til 27 %, men ingen signifikant effekt av samme adjuvante kjemoterapi for pasienter over 50 år (ikke-signifikant reduksjon av dødsfall fra 35 til 32 %).

En foreslår derfor at den perioperativekombinasjonskjemoterapien gis som tidligere. For pasienter yngre enn 50 år og med lymfeknutemetastaser i axillen (stadium II) kan det være aktuelt med lengre tids kjemoterapi over 3-6 måneder. Dette bør diskuteres med det regionale onkologiske senter.

*Adjuvant perioperativ kjemoterapi* anbefales til alle pasienter yngre enn 70 år med Sendoxan, Oncovin, Metotrexat og 5-FU. Kuren gis operasjonsdagen og gjentas én gang i løpet av 4.-7. postoperative dag. Kjemoterapi bør unngås til eldre pasienter i dårlig almentilstand eller med andre alvorlige sykdommer. Individuelle kontraindikasjoner bør tillegges vekt.

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

Det settes opp en intravenøs infusjon med 0,9 % saltvann eller glukose i en større perifer vene. De enkelte cytostatica løses i minibager og kobles til. Man kontrollerer hele tiden at infusjonen løper fritt intravenøst. Infusjonen bør ikke gis på den opererte side. Hvis pasienten klager over smerter på injeksjons- stedet, må infusjonen øyeblikkelig avsluttes. Av de aktuelle medikamenter er Oncovin mest lokalirriterende.

Bivirkninger: Sjenerende håravfall forekommer sjelden, men i noen uker vil mange pasienter ha sterkere håravfall enn vanlig. Helt unntaksvis vil det være behov for parykk. Benmargsdepresjon sees regelmessig, men representerer ved denne kortvarige peroperative behandling et lite problem. En bør dog forvise seg om at leukocytter er  $(3 \times 10^9)/l$  og trombocytter  $(100 \times 10^9)/l$  før cytostatika settes. De fleste pasienter får lett til moderat kvalme i noen timer etter at sprøyten er satt. Enkelte vil ha mer uttalt kvalme og brekninger. Antiemetika har vanligvis moderat effekt, men kan prøves før 2. injeksjon hos pasienter som har reagert med uttalt kvalme og oppkast operasjonsdagen.

*Adjuvant kombinasjonskemoterapi i 3-6 måneder* kan være aktuelt for pasienter yngre enn 50 år og med lymfeknutemetastaser i axillen (stadium II). Dette bør diskuteres med det regionale senter.

Behandlingen kan forslagsvis gis med Sendoxan, Metotrexat og 5-FU som angitt i tabellen under. Ved Det norske Radiumhospital har en for disse pasienter praktisert å gi behandling dag 1 og 8, deretter 3 ukers fritt intervall osv. Behandlingen regnes fra operasjonsdagen og starter 4 uker postoperativt (dag 1).

Medikamenter	
Sendoxan	600 mg
Metotrexat	50 mg
5-FU	750 mg

Bivirkninger: Sjenérende håravfall vil her forekomme hyppigere, de færreste pasienter vil få parykktrengende alopeci, men bør forberedes på at dette kan forekomme. Dette vil imidlertid skje gradvis og det haster ikke med å lage parykk. Benmargsdepresjon vil heller ikke her skape store problemer, men med lavere verdier enn hvite  $(3 \times 10^9)/l$  og trombocytter  $100 \times 10^9/l$ , forslår en å utsette kur 1 uke av



gangen idet dette sannsynligvis er en bedre løsning enn å redusere dosene. Hovedbivirkningen er den emetiske effekt, og dette må en forberede pasienten på. Likeledes vil ofte kvalme og ubehag øke i forløpet av behandlingen. En vil derfor oppleve at noen pasienter ikke vil fullføre 6 måneders behandling.

# REHABILITERING OG KONTROLL

Etterbehandlingen ved operasjoner for mamma­karsinomer har mange aspekter, både medisinske, økonomiske og funksjonelle. Pasientenes behov for støtte vil veksle. Alle pasienter trenger praktisk veiledning og kontroll.

## INFORMASJON

Informasjonen til pasienter med mamma­cancer sykdommen bør være realistisk. Opplysninger om behandlingsalternativer bør være så detaljert som pasienten ønsker, ingen pasient bør overtales til å velge en bestemt behandlingsform. Konserverende mamma­kirurgi bør tilbys til egnete pasienter. Undersøkelser viser at pasientene trenger mer informasjon om sykdommen og behandlingen, og bedre kjennskap til den støtte de er berettiget til under rehabiliteringen. Skriftlig informasjon om sykdommen og behandlingen er tilgjengelig. Den Norske Kreftforening har utarbeidet brosjyre som er beregnet for slik bruk.

## FYSIOTERAPI

Mange pasienter frykter behandlingskomplikasjoner med redusert skulderfunksjon og hevelse i armen. Plagsomt ødem kan oppstå mange år etter primærbehandlingen. Det følger både etter kirurgi og etter bestråling av axillen, men er hyppigst etter kombinasjons­behandling, spesielt hos overvektige og om infeksjoner med lymfangitter støter til. I fysioterapien inngår sirkulasjonsbefordrende og avspennende øvelser. En forsiktig trening med lette tøyninger og ledede aktive øvelser kan starte umiddelbart postoperativt. Pasienter bør oppfordres til å trene selv flere ganger i løpet av dagen. De fleste trenger hjelp til å klare full fleksjon med utadrotasjon i skulderleddet. En vanlig plage postoperativt er stramme lymfeårer. Varme pakninger og lette tøyninger kan være til god hjelp for dette. Behovet for fysioterapi etter mammaoperasjon varierer og vurderes ved utskrivning og 4-6 uker postoperativt. Fulle bevegelsesutslag i skulderleddet bør oppnås innen 3 måneder. Pasienter som er radikaloperert bør begrense statiske belastninger av muskulaturen på den opererte side. De bør ikke bruke smykker som strammer eller trange ermer. For å forebygge lymfangitt bør de unngå injeksjoner, blodprøver eller vaksiner i den aktuelle armen. Små sår og

arbeidsskader kan forebygges ved bruk av arbeidshansker. Sår og infeksjoner på den opererte hånd bør behandles aktivt. Om pasienten får ødemtendens, trenger pasienten instruksjon og informasjon og ytterligere fysikalsk behandling. Pulsator kan fås til utlån ved henvendelse til Den Norske Kreftforening og enkelte kommunale utlånsentraler.

### **KONTAKTTJENESTEN**

Kreftforeningen har en utbygget kontakttjeneste for brystkreftopererte. Mange pasienter vil ha glede av praktiske råd og støtte fra rådgivere som selv er operert for brystkreft. Ved henvendelse til Kreftforeningen kan enhver pasient få hjelp med slik veiledning. Kreftforeningen er også behjelpelig med å organisere besøkstjeneste i sykehuset til pasienter som opereres for brystkreft og gir informasjon om proteser, protesebruk, klesdrakt, m.v. Kreftforeningen har en vattprotese som kan brukes umiddelbart etter operasjonen.

### **FOLKETRYGDEN**

Folketrygden gir i tillegg til refusjon for sykehusopphold og arbeidsuførhet støtte til fysikalsk behandling og protese. I de første 6 måneder etter operasjonen dekker Folketrygden også pasientens mellomlegg ved fysikalsk behandling når sykdommen 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 en ekstra-protese.

Det ytes ingen godtgjørelse til spesielle klær for den som bruker brystprotese. Medikasjon som brukes adjuvant kan skrives på blå resept. Pasienter med langtkommen kreft får dekket utgifter til smertestillende midler, sovemedisin og beroligende midler, til sprøyter og annet forbruksmateriell. På vanlig hvit resept gjøres da tilføyelsen " §2-13, kfr §9 punkt 9."

### **PLASTISK-KIRURGISK REKONSTRUKSJON**

Selv om de aller fleste brystkreftopererte pasienter tilpasser seg bruken av ekstern protese, bør pasientene få tilbud om rekonstruksjon eller vurdering hos plastikk- kirurg, vanligvis 1 år etter den primære operasjon for cancer mammae. Strålebehandling er ingen kirurgisk kontraindikasjon mot rekonstruksjon. Kirurgisk rekonstruksjon med innleggelse av protese eller muskulokutan transposisjon (latissimus dorsi lapp) reduserer ikke sjansen for helbredelse. Operasjonen vanskeliggjør heller ikke påvisning av lokale residiv. Ved store mammae kan en reduksjonsplastikk av gjenværende (kontralaterale) mamma bli nødvendig både av kosmetiske og funksjonelle grunner. Brystet må da være kontrollert ved mammografi

forut for inngrepet og histologisk undersøkelse av operasjonspreparatet bør være ekstra omfattende. Ablatio mammae for å redusere kanser-risikoen ved semimaligne og potensielt maligne tilstander vil for mange pasienter sannsynligvis være mer akseptabelt dersom rekonstruksjon også kan tilbys pasientene.

## **KONTROLL**

Pasienter som er operert for brystkreft bør kontrolleres få uker etter utskrivningen. De fleste pasienter har da behov for ytterligere informasjon om sykdommen og behandlingen, og mange trenger støtte og hjelp. Sårtilheling, skulderbevegelighet, ødemtendens, protesebruk og hennes arbeidssituasjon vurderes og problemer som pasienten ønsker drøftet, kan tas opp. Det er hevdet at komplikasjoner og tilpasningsproblemer som kan følge etter diagnose og behandling av brystkreft, undervurderes og ofte oversees.

Det første året bør pasientene kontrolleres hver 4. måned, i 2. og 3. år hvert halvår, senere årlig. I de første årene foretrekker de fleste pasienter regelmessig kontroll hos kirurg, men kontrollopplegget bør vurderes individuelt. Residiv eller spredning vil i de fleste tilfelle oppdages av pasienten selv. Det er sjelden av betydning for behandlingen av residivet at dette oppdages på tidligst mulige tidspunkt. Pasientene må gjøres oppmerksom på muligheten av krefutvikling i det gjenværende bryst, og instrueres om selvundersøkelse av brystet. Årlig mammografi anbefales. Etter brystbevarende kirurgi bør kontrollene fortsette ved behandlende avdeling.

# LITTERATUR

## GENERELT

1. Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia 1986. (Kirurgisk klassiker i ny utgave. Hovedvekt på symptomatologi og kirurgi).
2. Harris JR, Hellman J, Henderson IC, Kinne DW. Breast diseases. JB Lippincot Co, Philadelphia 1987. (Dekker alle aspekter ved cancer mamma utredning og behandling. Gode referanselister).
3. Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the breast. 3rd. Ed. WB Saunders, Philadelphia 1988.

## FOREKOMST, UTREDNING, KIRURGI.

1. Mammografiscreening i Norge. NOU 1987:7.
2. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Eng J Med 1985; 312: 12-146
3. Andersen J, Blichert-Toft M, Dyreborg U. Carcinoma in situ mammae. Ugeskr Læger 1985; 147: 3306-9
4. Consensus meeting. Is fibrocystic disease of the breast precancerous? Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 171-3
5. Skjørten F, Amlie E, Larsen KA. On the occurrence of focal, occult in situ and invasive carcinoma in 250 mastectomy specimens. Eur J Surg Oncol 1986; 12: 117-21
6. Frykberg ER, Santiago F, Betsill WL, O'Brien PH. Lobular carcinoma in situ of the breast. (Collective review). Surgery Gynecol Obstet 1987; 164: 285-301
7. Gump FE, Jicha DL, Oxello L. Ductal carcinoma in situ (DCIS): A revised concept. Surgery 1987; 102: 790-5

8. Veronesi U, Saccozzai R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Eng J Med* 1981; 305: 6-11
9. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al: Five-year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1985; 312: 665-73
10. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Eng J Med* 1985; 312: 674-81
11. Fisher ER, Sass R, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). II. relation of local recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-24
12. Rosen PP, Kinne DW, Lesser M, Hellman S. Are prognostic factors for local control of breast cancer treated by primary radiotherapy significant for patients treated by mastectomy? *Cancer* 1986; 57: 1415-20
13. Sarrazin D, Dewar JA, Arrigada R, et al. Conservative management of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 604-6
14. Spitalier JM, Gambarelle J, Brandone, et al. Breastconserving surgery with radiation therapy for operable mammary carcinoma: a 25-year experience. *World J Surg* 1986; 10: 1014-20
15. Margolese R, Poisson R, Shibata H, Pilch Y, Lerner H, Fisher B. The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axillary dissection: A syllabus from the National Surgical Adjuvant Breast Project workshops. *Surgery* 1987; 102: 828-34
16. Aspegren K, Holmberg L, Adami H-O. Standardization of the surgical technique in breast-conserving treatment of mammary cancer. *Br J Surg* 1988; 75: 807-10
17. Clark GM, Sledge GW, Osborne K, McGuire WL. Survival from first recurrence: Relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 4: 55-61

18. Ghossein NA, Vilcoq J, Stacey P, Asselain B. Is it necessary to irradiate the breast after conservative surgery for localized cancer? *Arch Surg* 1987; 122: 913-17.
19. Hartveit F. Lymfeknutene i axillen ved brystkreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987; 107: 363-4
20. Philip J, Harris WG, Wijesinghe DP. The optimum extent of axillary surgery for the staging of breast cancer. *Surg Res Comm* 1987; 1: 57-61
21. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini v et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 59: 682-7
22. Schain WS. Patients' rights in decision making: The case for personalism versus paternalism in health care. *Cancer* 1980; 46: 1035-41
23. Kincaid SB: Breast reconstruction: A review. *Ann Plast Surg* 1984; 12: 431-

#### **STRÅLEBEHANDLING**

1. Høst H., Brennhovd I.O. and Loeb M.: Postoperative radiotherapy in breast cancer: Long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 727-32
2. Cuzick J., Stewart H., Peto R., Baum M., Fisher B., Holst H., Lythgoe J.P., Ribeiro G., Scheurlen H. and Wallgren A.: Overview of Randomized Trials of Postoperative Adjuvant Radiotherapy in Breast Cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 15-29
3. Danhoff Fowble B.: The role of radiotherapy in the treatment and prevention of local-regional recurrence following mastectomy for operable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2209-10
4. Cuzick J., Stewart H., Peto R., Fisher B., Kaae S., Johansen H., Lythgoe J.P. and Prescott R.J.: Overview of Randomized Trials Comparing Radical Mastectomy without Radiotherapy Against Simple Mastectomy with Radiotherapy in Breast Cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 7-14

#### **HORMONBEHANDLING**

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1986; 2: 104-7

2. Cole MP. Suppression of ovarian function in primary breast cancer. In *Prognostic factors in breast cancer*, APM Forrest and PB Kunkler (Eds), Livingstone, Edinburgh-London 1986; 146-56
3. Nissen-Meyer R. Castration as part of primary treatment of operable breast cancer: a statistical evaluation of clinical results. *Acta Radiol suppl* 1965; 249: 1-133
4. Seibert K, Lippman M. Hormone receptors in breast cancer. *Clin Oncol* 1982; 1: 735-94
5. Jackson IM, Lowery C. Clinical uses of antioestrogens. In *Pharmacology and clinical uses of inhibitors of hormone secretion and action*, BA Furr and AE Wakeling (Eds), Bailliere Tindall, London 1987; 87-105
6. Buchanan RB, Williams CJ, Hall V, Blamey RW, Webster DJ. Tamoxifen versus surgical oophorectomy in premenopausal women with advanced breast cancer. *Proc. ASCO*, abstract C-227, 1985
7. Gazet JC, Ford HT, Bland JM, Markopoulos C, Coombes RC, Dixon RC. Trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988; i: 679-81
8. Robertson JFR, Todd JH, Ellis ED, Elston CW, Blamey RW. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *Br Med J* 1988; 297: 511-4
9. Harbitz TB. Cancer mammae. Tamoxifen som primærbehandling av eldre kvinner. *Tidskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 546-7

### **KJEMOTERAPI**

1. *Adjuvant therapy of Cancer V. S.E. Salmon (ed.) Grüner & Stratton*, New York 1987.
2. Bonadonna G, Valagussa P. Adjuvant systemic therapy for resectable breast cancer. *J. Clin Oncol*, 1988; 3: 259-75
3. Redding WH, Coombes CR, et al: Detection of micro metastases in patients with primary breast cancer. *Lancet*, 1983; 3: 1271-3
4. Kolata G. Breast Cancer Concensus. *Science*, 1985; 229: 1378



5. Nissen-Meyer R. Adjuvant kjemoterapi og adjuvant endokrin terapi minsker dødeligheten etter operasjon for brystkreft. Rapport fra to møter i Bethesda, USA, 6-11/9, 1985. Tidsskr. Nor Lægeforen 1986; 106: 1140-1

## **Histopatologisk pTpNpM klassifikasjon**

### **pT-primærtumor**

Klassifikasjonen forutsetter at makrotumor er tatt ut. Om det er mikrotumor i reseksjonsflaten influerer dette ikke på grunnlaget for pT. Patologiklassifikasjonen pT baseres på størrelsen av den invasive komponent, ikke på in situ forandringer. Tumor måles i fiksert stand. Inndelingen i pT 1-4 følger klinisk T-klassifikasjon. Se 2. omslagsside.

### **pN-regionale lymfeknyter**

pN-klassifikasjonen krever reseksjon og undersøkelse av i det minste lymfeknyter i nedre del av axillen, dvs. nivå 1. Slik reseksjon vil vanligvis inkludere 6 eller flere lymfeknuter.

- pNo Ingen regionale lymfeknutermetastaser påvist.  
pN1 Metastase(r) påvist i bevegelige ipsilaterale lymfeknute(r).  
pN1a Bare mikrometastaser (ingen større enn 0,2 cm).  
pN1b Metastase(r) til lymfeknuter, større enn 0,2 cm, men mindre enn 2,0 cm i største utbredelse.  
pN1bi Metastaser i 1-3 lymfeknuter, større enn 0,2 cm, men mindre enn 2,0 cm i største utbredelse.  
pN1bii Metastaser til 4 eller flere lymfeknuter større enn 0,2 cm, men mindre enn 2,0 cm i største utbredelse.  
pN1biii Lymfeknutemetastase mindre enn 2,0 cm som har brutt gjennom lymfeknutens kapsel.  
pN1biv Metastase(r) til lymfeknute(r) 2,0 cm eller større i største utbredelse.  
pN2 Metastase(r) til ipsilaterale axillære lymfeknuter som er fiksert til hverandre eller til andre strukturer.  
pN3 Metastase(r) til ipsilaterale mamma internae lymfeknuter.

### **pM-fjernspredning**

- pM0 ingen fjernspredning påvist  
pM1 fjernspredning påvist (inkluderer spredning til lymfeknuter i ipsilaterale supraclaviculær region).