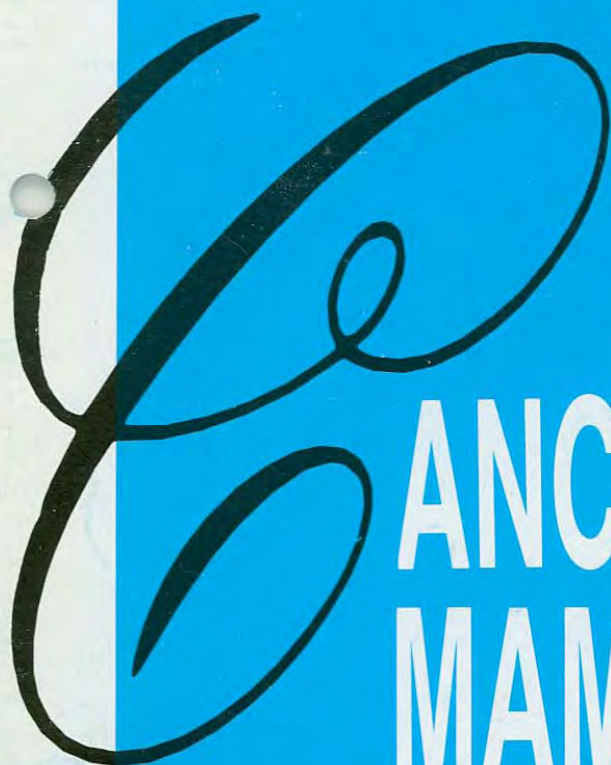


PRIMÆRBEHANDLING



ANCER  
MAMMAE

3. utgave

Den Norske Kreftforening Norsk Kirurgisk Forening  
Norsk Onkologisk Forening Norsk Bryst Cancer Gruppe

1992

# 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.

TO 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 axillære 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 supraclavicular spredning klassifiseres som M1).

Nx 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>).

Mx M-klassifikasjon er ikke mulig pga. manglende informasjon.



PRIMÆRBEHANDLING



**ANCER  
MAMMAE**  
3. utgave

Den Norske Kreftforening    Norsk Kirurgisk Forening  
Norsk Onkologisk Forening    Norsk Bryst Cancer Gruppe

1992

# INNHOLDSREGISTER

Forord . . . . .	3	<b>STRÅLEBEHANDLING</b> . . . . .	20
		Indikasjoner . . . . .	20
<b>FOREKOMST AV BRYSTKREFT</b>	4	<b>ADJUVANT SYSTEMISK</b>	
<b>Stadium</b> . . . . .	5	<b>BEHANDLING</b> . . . . .	22
<b>Overlevelse</b> . . . . .	6	Hormonbehandling . . . . .	22
		Kjemoterapi . . . . .	23
<b>UTREDNING AV PASIENTER</b>		<b>KONTROLL OG</b>	
<b>MED MAMMATUMORES</b> . . . . .	7	<b>REHABILITERING</b> . . . . .	26
Primærundersøkelse . . . . .	7	Informasjon . . . . .	26
Trippeldiagnostikk . . . . .	8	Fysioterapi . . . . .	26
Andre undersøkelser . . . . .	9	Foreningen for brystkreftopererte . . . . .	27
Registrering . . . . .	9	Folketrygden . . . . .	27
		Plastisk-kirurgisk	
<b>BRYSTKREFTSYKDOMMEN</b> . . . . .	11	rekonstruksjon . . . . .	27
		Etterkontroll . . . . .	28
<b>LOKAL OG REGIONAL</b>		<b>LITTERATUR</b> . . . . .	29
<b>BEHANDLING</b>			
<b>KIRURGI</b> . . . . .	12	<b>TNM-Klassifisering</b> . . . . .	omslaget s. 2 og
Premaligne . . . . .	12		3.
Lobulært carcinoma in situ . . . . .	13		
Ductalt carcinoma in situ . . . . .	14		
Invasivt carcinom . . . . .	16		
Kirurgisk teknikk og taktikk i			
hovedpunkter . . . . .	16		
1. Biopsi . . . . .	16		
2. Modifisert radikal			
operasjon . . . . .	17		
3. Brystbevarende			
kirurgi . . . . .	17		
4. Preparatet . . . . .	19		
5. Prøve til reseptoranalyse . . . . .	19		



# FORORD

Med dette presenteres en revisjon av forslaget til utredning og primærbehandling av mamma-karsinom som første gang 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 likevel 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, radiolog og patolog. 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

Overl. Stein Gundersen (red.), Onkologisk avd.

Det Norske Radiumhospital

Prof. Herman Høst, Onkologisk avdeling

Det Norske Radiumhospital

Avd. overl. Rolf Kaaresen, kir. avd. Ullevål sykehus

Avd. overl. Stener Kvinnsland, Onkologisk avdeling

Det Norske Radiumhospital

Overl. Eli Marie Sager, Rtg. diagnost. avd.

Det Norske Radiumhospital

Overl. Jon Arne Søreide, Kir. avd. S. sykehuset i Rogaland

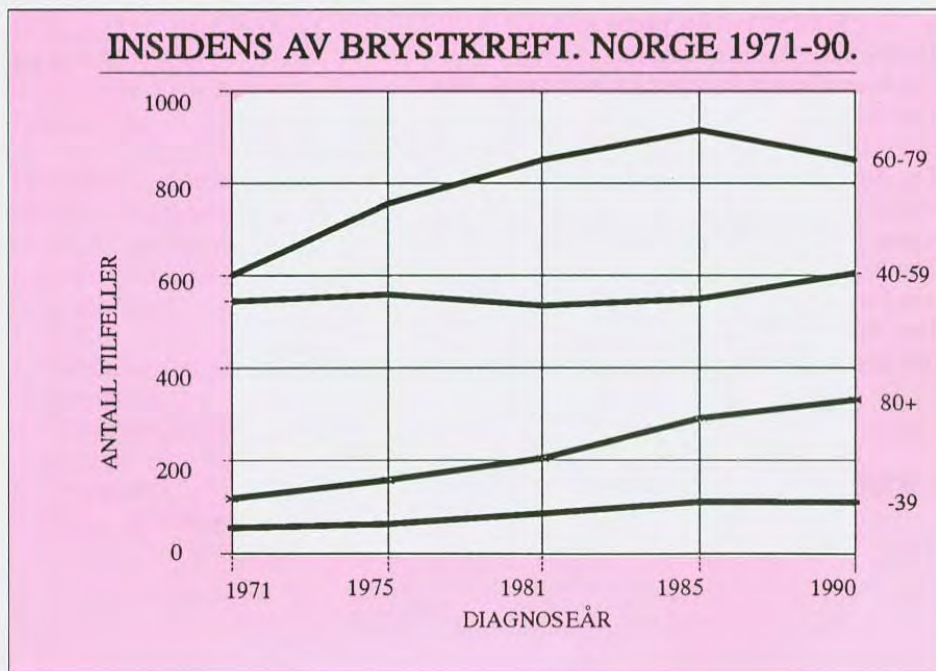
OKTOBER, 1992

# FOREKOMST AV BRYSTKREFT

Brystkreft er den klart hyppigste kreftform hos kvinner, og utgjør omlag 23 % av alle krefttilfeller hos dette kjønn. Hver 12. kvinne vil utvikle brystkreft. I 1990 fikk 1970 kvinner denne diagnosen. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersjusterte incidensen har økt fra omlag 60 pr. 100 000 til omlag 80 pr. 100 000 på 20 år; med andre ord en reell incidensøkning på 33 % over 20 år.

Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 60 år. Omlag 64 % av de nye tilfellene forekommer i denne aldersgruppen. Bare 5 % (109) nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år. Likevel utgjør brystkreft omlag 35 % av nye krefttilfeller i denne aldersgruppen.

Den høyeste incidensen av sykdommen finnes i Oslo (94,5 pr. 100 000), mens de nordligste fylkene ligger lavest. Finnmark har en aldersjustert incidens pr. 100 000 på 51,3. Vi tror at denne incidensforskjellen på 84 % er reell, og ikke skyldes forskjeller i diagnostikk eller andre forhold innen sykehus/helsevesen.

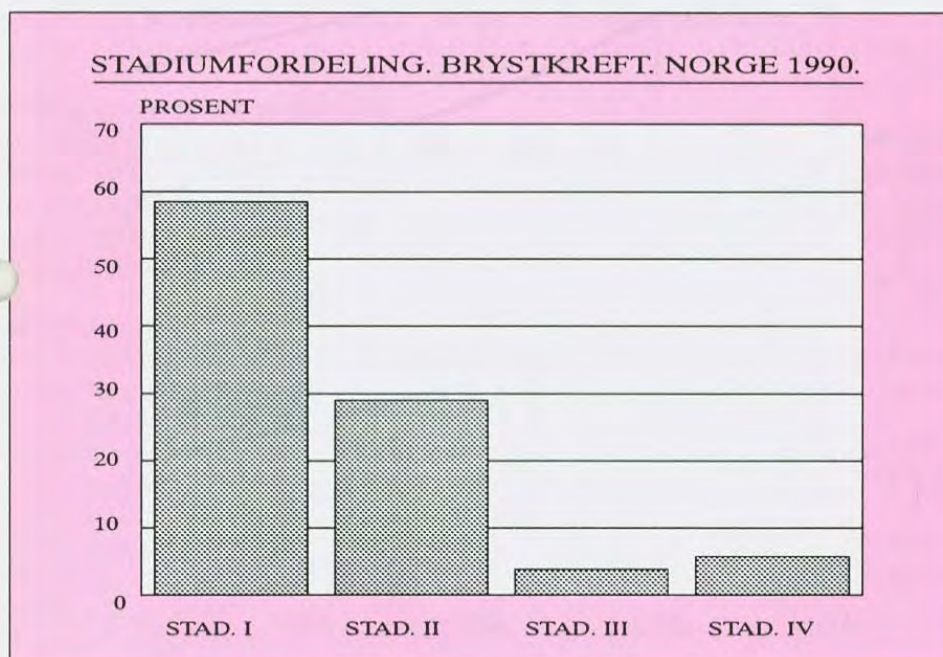




	1970	(%)	1975	1980	1985	(%)	1990	(%)
Aldersgruppe								
15-34 år	26	(2)	28	27	32	(2)	39	(2)
35-44 år	113	(9)	101	151	225	(12)	221	(11)
45-54 år	269	(22)	318	246	273	(15)	325	(16)
55-64 år	320	(26)	367	388	342	(18)	303	(15)
65-74 år	275	(22)	384	460	483	(26)	503	(25)
75 år +	232	(19)	326	397	506	(27)	588	(30)
Sum	1235	(100)	1524	1669	1861	(100)	1979	(99)

## STADIUM

Nær 60 % av kvinnene har ved diagnosetidspunkt av sin brystkreftsykdom kun påvisbar sykdom i selve brystet (stadium I). Dette er en klar bedring fra tidligere. I 1970 var dette tallet noe under 50 %. Det forventes at økt bruk av mammografi, både som ledd i masseundersøkelser og i diagnostisk utredning, ytterligere vil øke andelen svulster i stadium I. Derimot synes andelen i stadium IV å være lite endret over tid. Det er videre verdt å merke seg at mesteparten av den insidensøkning man har sett i hele den vestlige verden, synes å komme i stadium I.



## OVERLEVELSE

Årlig dør omlag 750 kvinner av brystkreft i Norge. Dødeligheten har vært relativt konstant i mange år. Brystkreft er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner, og rangerer således foran både hjerte/kar sykdommer og ulykker. Til enhver tid lever vel 20 000 kvinner med diagnosen brystkreft. Nesten alle er operert. Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av stadium. Fem års relativ overlevelse i stadium I er 87,9 %, mot 13,1 % i stadium IV. Det er kjent at brystkreftpasienter har en betydelig overdødelighet i opptil 20 – 25 år etter at diagnosen er stillet. Overlevelsen bedømt etter relativ overlevelse har endret seg svært lite de siste 30 årene.







## TREDNING AV PASIENTER MED MAMMATUMORES

### ANAMNESE

anamnesen bør inneholde opplysninger om:

- \* forekomst av brystkreft (+ ovarialkreft og gastrointestinalkreft) hos 1.grad slektninger(mor, søstre, døtre).
- \* menstruasjonsstatus, dato for siste menstruasjons 1. dag
- \* årstall for 1. fødsel
- \* tidligere mamma-sykdommer, evt. med biopsisvar
- \* aktuell tumor/funn oppdaget av pasienten selv, egen lege eller tilfeldig ved mammografi

### PRIMÆRUNTERSØKELSE

De fleste kvinner har selv oppdaget sin tumor i mammae. Alle voksne kvinner bør oppfordres til å praktisere selvundersøkelse av brystene regelmessig. Klinisk undersøkelse av mammae hører med til enhver generell helsekontroll for kvinner over 35 år.

#### Klinisk undersøkelse av mammae

Systematisk inspeksjon og palpasjon av mammae, axiller og fossae supraclaviculares danner basis for videre diagnostikk. Hud- og papilleforandringer må beskrives og lokaliseres. Palpatoriske funn registreres med lokalisasjon (fire kvadranter + retroareolært område), størrelse (i centimeter), konsistens og bevegelighet i forhold til omkringliggende strukturer.

#### Mammografi

*Screening mammografi* betyr en systematisk organisert mammografiundersøkelse av symptomfrie/friske kvinner i en bestemt aldersgruppe. Undersøkelsen gjøres med regelmessige mellomrom.

Det er nå god dokumentasjon for at mammografiscreening hvert annet år av kvinner i aldersgruppen 50 – 69 år vil redusere dødeligheten av brystkreft med inntil 40 %. For kvinner under 50 år er gevinsten av screening usikker.

*Klinisk mammografi* gjøres hos kvinner som har symptomer eller funn i mammae. Det tas minst 2 projeksjoner av hvert bryst, og bildene kan suppleres med forstørrelsesbilder eller konbilder.

Hos kvinner under 35 år kan mammografi være lite informativ (pga tette kjertelstrukturer) og dermed uaktuelt.

Klinisk mammografi er aktuelt ved:

- \* utredning før operasjon for ca. mammae
- \* usikre palpasjonsfunn
- \* mastalgi
- \* papillesekresjon
- \* papilleinversjon
- \* palpable lymfeknuter i axillen
- \* før eksisjon av mamma-tumor som ikke er entydig benign (klinisk, cytologisk)

#### **Fin-nåls-aspirasjons-cytologi (FNAC)**

Cytologisk diagnostikk av palpable lesjoner i brystet er viktig og nyttig. FNAC gjøres på vide indikasjoner hvis det foreligger en klinisk påvisbar/palpabel lesjon. Noen avdelinger har også utstyr og kompetanse til å gjøre stereotaktisk (mammografiveiledet) FNAC på mammografisk påviste forandringer som ikke kan erkjennes klinisk. Det understrekes nødvendigheten av et nært samarbeid mellom patolog/cytolog og ansvarlig kliniker, for at denne mulighet skal fungere trygt i en travel rutine.

Et *negativt cytologisvar* kan aldri utelukke en kreftdiagnose, og andre diagnostiske tiltak (biopsi for histologisk undersøkelse) må gjøres for å avklare diagnosen hvis det ellers foreligger klinisk og/eller mammografisk mistanke om brystkreft.

Et *positivt cytologisvar*, som bekrefter den kliniske (og mammografiske) brystkreftdiagnosen, er tilstrekkelig for videre behandlingstiltak.

#### **Ultralydundersøkelse av mamma**

Denne undersøkelsen kan gi nyttig informasjon i noen tilfeller. Dette supplement er et relativt nytt tilbud i de relativt få avdelinger som har begynt med «mammasonografi». En kan tenke seg at denne undersøkelsen kan gi tilleggs-informasjon i følgende kliniske problemstilling:

- \* non-konklusivt mammografifunn og usikkert palpasjonsfunn
- \* hos kvinner under 35 år, vanligvis i stedet for mammografi
- \* påvisning av abscess ved akutt mastitt
- \* ultralydveiledet FNAC ved non-palpable lesjoner
- \* pre-operativ merking av non-palpable fortetninger

Det må understrekes at mammasonografien bør drives i nært samarbeid med mammografivirksomheten, og gjerne ved at disse undersøkelser utføres ved samme diagnostiske enhet.

#### **TRIPPELDIAGNOSTIKK**

- \* Klinisk undersøkelse
- \* mammografi (klinisk)
- \* FNAC

Trippeldiagnostikken er en god basis for trygg og rasjonell mammautredning. Samarbeidet mellom kliniker (kirurg), røntgenolog og cytolog bør etableres på en slik måte at man til enhver tid kan kommunisere med hverandre om enkeltkasus. *Kirurgen* er den klinisk ansvarlige overfor den enkelte pasient, og skal trekke de nødvendige



kliniske konsekvenser av de funn som blir gjort. Det er derfor nødvendig at mammografifunn og cytologisvar blir besvart og formidlet på en slik måte at kirurgen blir adekvat informert.

I noen tilfeller vil det bli påvist mammografiske suspekte forandringer i mamma, uten at man klinisk kan palpere noe galt. Selv om stereotaktisk FNAC er i bruk noen steder, vil det som oftest være aktuelt å gjøre:

#### **Merke-mammografi med åpen mamma-biopsi**

Ved hjelp av mammografi eller ultralyd, plasseres en stålstring i eller nær den påviste mammalesjon. Dette vil være en veileder for kirurgen når eksisjonsbiopsien utføres (i generell- eller lokal- anestesi). Biopsi-preparatet undersøkes med preparat-mammografi for å sikre at den påviste lesjonen er kommet med i biopsien. Preparatet undersøkes deretter histologisk. I litteraturen angis at mellom 20 - 40 % av biopsiene bekrefter malign sykdom. En viss andel av disse er *in situ* cancere (duktalt carcinoma *in situ*, lobulært carcinoma *in situ*), med en spesielt god prognose.

### **ANDRE UNDERSØKELSER**

*Faktorer med mulig diagnostisk og prognostisk verdi.* Det er fortsatt ingen *serum-markører* som har vist seg å gi vesentlig informasjon som generelt kan være nyttig for diagnostikk, valg av behandling eller evaluering av behandlingseffekt hos kvinner med brystkreft.

Ulike *tumor-markører* (onkogener, proliferasjonsmarkører, ploiditysvurdering) kan nok gi en viss tilleggsinformasjon for enkelte pasientgrupper, men er forbundet med en rekke praktiske problemer med tanke på vevsbehandling og analyse. Noen generell konsensus for etablering av disse analyser er det så langt ikke grunnlag for.

*Histologisk gradering* synes å kunne gi viktig tilleggs-informasjon. *Det anbefales at alle patologisk-anatomiske avdelinger følger NBCG's retningslinjer for rutinemessig rapportering av histologisk gradering.*

*Hormonreseptoranalyse.* Denne undersøkelsen har vært etablert i flere år, og har blitt utført ved at frosset tumorvev er blitt analysert biokjemisk. Dette er viktig informasjon med tanke på behandlingsvalg både i adjuvant situasjon, og hvis pasienten senere får residiv av sin brystkreftsykdom. Reseptoranalyse direkte på histologiske snitt og cytologisk preparat har de senere år blitt mulig ved hjelp av immunologiske teknikker. Foreløpig er det kun få avdelinger som har etablert dette tilbudet. Uansett metode er det grunn for å understreke nødvendigheten av at reseptoranalyse blir forsøkt gjort både av primærtumor, og eventuelt fra tilgjengelig lokoregionale residiv eller metastaser senere i forløpet. Se forøvrig side 19

### **REGISTRERING**

Avdelinger som har ansvar for primærutredning og behandling av kvinner med brystkreft, vil ha nytte av at journalen inneholder et minimum av relevante opplysninger som kan tenkes å være av betydning for denne pasientgruppen. Dette vil gi avdelingen mulighet til å evaluere sitt eget pasientmateriale med tanke på diagnostiske og behandlingsmessige sider. Avdelingen vil også kunne dra nytte av dette som ledd i kvalitetssikring. De aller fleste kirurgiske avdelinger er bidragsytere til de prospektive adjuvante undersøkelser som pågår til enhver tid.

Dette er svært verdifullt, både for den kliniske virksomhet hva angår brystkreftbe-

handling, og selvsagt også for den forskningsaktivitet dette muliggjør på en stor gruppe pasienter i et land som er relativt oversiktlig og velegnet med tanke på klinisk forskning av denne type.  
 Forslag til et enkelt registreringsskjema for noen viktige primærdata er gjengitt under:

### Registreringsskjema ved ca. mammae

Fødselsnr.	<input type="text"/>
Etternavn	<input type="text"/>
Fornavn	<input type="text"/>
<b>MENOPAUSAL STATUS/TUMOR KARAKTERISTIKA</b>	
Hvis postmenopausal, alder ved menopause	<input type="text"/> <input type="text"/> Hvis ikke, dato for siste menstruasjon <input type="text"/>
Side	Klinisk størrelse
Høyre <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> • <input type="text"/> cm
Venstre <input type="checkbox"/>	Maks. diameter
	Ipsilaterale axillære knuter
	Ikke metastase suspekte
	Metastasesuspekte - mobile <input type="checkbox"/>
<b>PRIMÆRBEHANDLING</b>	
Operasjonsdato (siste inngrep, primær beh.)	<input type="text"/>
Bryst	Axille
Vid excisjon <input type="checkbox"/>	Ingen behandling <input type="checkbox"/>
Ablatio mammae <input type="checkbox"/>	Biopsi <input type="checkbox"/>
	Axille toilette <input type="checkbox"/>
<b>BRYSTPREPARAT</b>	
Preparat mottatt	Vid excisjon <input type="checkbox"/>
	Marginer (ved vid excisjon)
	Fri for invasiv cancer <input type="checkbox"/>
	Fri for intraductal cancer <input type="checkbox"/>
Tumor størrelse	Max. diameter <input type="text"/> • <input type="text"/> cm
	Malignitetsgradering (hvis tilgjengelig)
	I <input type="checkbox"/>
	II <input type="checkbox"/>
	III <input type="checkbox"/>
<b>AXILLE PREPARAT</b>	
Total antall lymfeknuter	<input type="text"/>
	Antall med spredning
	0 <input type="checkbox"/>
	≥1 <input type="checkbox"/>
<b>RESEPTOR ANALYSE</b>	
ER (pmol/g)	Verdi <input type="text"/>
PgR (pmol/g)	<input type="text"/>
Protein (mg/ml)	<input type="text"/>
	Ikke utført <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
Reseptor laboratorium:.....	





## RYSTKREFT- SYKDOMMEN

- \* operabel brystkreftsykdom (stadium I & II)
- \* Primært inoperabel brystkreftsykdom (stadium III & IV)

Når brystkreftdiagnosen er verifisert, er det viktig å avgjøre om pasienten har en primært *ikke*-operabel brystkreftsykdom (se egen tabell for TNM-systemet og stadium-inndeling, omslagets s. 2, 3 og s. 21). Dette har betydning for de undersøkelser som er aktuelle før behandlings- start, og for de behandlingsvalg som må overveies.

### **Operabel brystkreftsykdom**

Hvis ikke kvinnen har anamnesticke opplysninger, symptomer eller funn som skulle gi mistanke om fjernmetastaser, vil den pre-operative utredning begrense seg til:

- \* rtg. thorax
- \* blodprøver (Preoperative rutineprøver + eventuelt SR, ALP, GT)

Mammografi forutsettes tatt som ledd i diagnostikken. Hvis det er aktuelt å vurdere brystkonserverende behandling, er pre- operativ mammografi helt nødvendig.

### **Primært inoperabel brystkreftsykdom**

Hos disse kvinnene vil det være aktuelt med en mer omfattende utredning før man tar stilling til behandlingsalternativer. Det er viktig og ønskelig at disse pasienter diskuteres med onkolog, slik at rasjonell utredning og adekvat behandling i størst mulig grad kan tilbys. Det er grunn til å understreke at denne pasientgruppen (stadium III & IV) er relativt *heterogen*, og individuelle behandlingsvalg er derfor ofte nødvendig, noe den onkologiske avdelingen i regionen vil være behjelpelig med.

Som basisutredning vil det være nødvendig med:

- \* rtg. thorax
- \* mammografi
- \* ultrasonografi av hepar
- \* skjelettscintigrafi
- \* biopsi (om mulig) for å få vev til hormonreseptoranalyse
- \* andre us. (CT, MRI, skjelett-røntgen etc.) på individuelle indikasjoner.





## LOKAL OG REGIONAL BEHANDLING

### KIRURGI

#### Innledning

Målet for primærbehandlingen er å forhindre plager av lokal svulstvekst, forebygge lokale residiv og forhindre videre metastasering. Behandlingsmulighetene er kirurgisk fjernelse av svulstvev eller bestråling i tumoricide doser. Kirurgi og strålebehandling har gjennom årene vært kombinert på ulike måter i behandlingen av brystkreftsvulster. Kirurgi alene er fortsatt hovedmetoden for å skaffe tumorkontroll i brystet og axillen. Begrensede inngrep («brystbevarende») på brystkjertelen er blitt mer aktuelt enn tidligere, men må kombineres med bestråling mot gjenværende del av mamma. I randomiserte forsøk på utvalgte pasientgrupper er det vist at prognosen (residiv og overlevelse) etter mammakonserverende behandling ikke er dårligere enn etter mer omfattende kirurgiske inngrep. Observasjonstidene i disse studier nærmer seg 15 år. Utenfor randomiserte studier er slik behandling brukt i pasient-grupper 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 mammacarcinomer bør omfatte et axilletoilett både i terapeutisk og diagnostisk/prognostisk hensikt. Axille-disseksjonens omfang har vært mye diskutert. Desto flere lymfeknuter som fjernes, desto bedre blir grunnlaget for å bedømme spredning til axillelymfeknutene være. Formell axilledisseksjon av nivå I og II (se figur side 18) må gjøres, og da bør minst 6 lymfeknuter være tilgjengelige for histologisk undersøkelse. Ekstensive disseksjoner øker risikoen for lymfødem, spesielt hvis axillen strålebehandles i tillegg. Fjernelse av kun få og tilfeldige lymfeknuter til histologisk undersøkelse gir usikkerhet om hva som er tilbake i axillen. Kirurgisk fjernelse av parasternale lymfeknuter gir betydelig morbiditet, og svulstvekst i parasternale lymfeknuter bør eventuelt destrueres ved bestråling. Det samme gjelder svulstvekst i supraclaviculære 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 på helt spesielle indikasjoner hos eldre pasienter hvis kirurgisk behandling vanskelig lar seg gjennomføre.

#### PREMALIGNE TILSTANDER

Premaligne tilstander kjennetegnes ved at det er histologisk tegn på unormal proliferativ aktivitet enten i gangsystemet (ductalt) eller i de terminale kjertelendestykker



(lobulært), men at det ikke er tegn til at epitelceller har brutt gjennom basalmembranen. I det øyeblikk den observeres, har man med et infiltrerende carcinom å gjøre, og behandlingen skal være deretter. Normalt har kjertelen to cellelag. Tre eller flere cellelag er uttrykk for en unormal proliferativ aktivitet. Avhengig av proliferasjonsgrad, cellens atypi og vevsarkitektur kan en skille ut følgende premaligne tilstander:

- \* lobulær og ductal epitelhyperplasi uten atypi
- \* lobulær og ductal epitelhyperplasi med atypi
- \* lobulært og ductalt carcinoma in situ

Det er en glidende overgang mellom de forskjellige typer, noe som gjør at en må regne med stor interobservatør variasjon i de histologiske diagnoser.

## EPITELHYPERPLASIER

Således med og uten atypi gir epitelproliferasjoner i en mammabiopsi øket risiko for senere utvikling av infiltrerende carcinom. Dupont og Page har ved å revidere vel 10 000 mammabiopsier mer enn 17 år etter at de var tatt, funnet følgende kumulative absolutte risiko for mammacarcinom i prosenter:

Biopsisvar:	Etter 10 år	Etter 20 år	Relativ risiko
Epitelproliferasjon u/atypi	3%	5%	1.6
Epitelproliferasjon m/atypi	7%	13%	4.4
Epitelproliferasjon m/atypi samt førstegradsslektning med cancer mammae	11%	32%	8.9

Normalbefolkningens risiko for å utvikle mammacarcinom over en 20-årsperiode fra 35–55 år er ca. 2,5 %, og i perioden 50–70 år 4,8 %. De med epitelproliferasjoner uten atypi har altså ubetydelig større risiko enn gjennomsnittet. Det synes således ikke å være grunnlag for spesiell oppfølging.

Risikoen er atskillig høyere for kvinner med atypi, og særlig dersom de kan fortelle om førstegradsslektning som har cancer mammae. En må derfor i denne situasjonen sterkt overveie å starte systematisk oppfølging. Som et minimum bør den bestå i mammografi en gang årlig til fylte 50 år, deretter annethvert år. Årlig klinisk undersøkelse vil gi øket sikkerhet, og kvinnene bør oppfordres til og instrueres i selvundersøkelse.

## LOBULÆRT CARCINOMA IN SITU

Lobulært carcinoma in situ (LCIS) er kjennetegnet ved at de terminale kjertelstykkene er helt overfylt av epitelceller som imidlertid etter ovenstående definisjon, respekterer basalmembranen. Tilstanden danner så godt som aldri en klinisk erkjennbar tumor, diagnosen stilles tilfeldig i en biopsi gjort for palpabel tumor av annen karakter. Den absolutte risiko for utvikling av infiltrerende carcinom ved LCIS er ca. 10 % etter 10 år, 20 % etter 20 år, og er som oftest et vanlig ductalt carcinom. Risikoen er imidlertid like stor i det kontralaterale som i det biopserte brystet.



Ensidig ablatio reduserer derfor kun risikoen til det halve, og har dermed lite for seg. Bilateral subkutan mastektomi har også vært anbefalt. Ved et slikt inngrep blir imidlertid gangsystemet i mammillen og ca. 10 % av de øvrige brystkjertellev stående tilbake. I en dyremodell reduseres ikke risikoen proposjonalt med fjernet brystkjertellev. Dermed vil sannsynligvis de gjenstående 10 % av kjertellev opprettholde risiko for senere carcinomutvikling. Bilateral subcutan mastektomi bør derfor ikke anbefales. Behandlingsvalget står dermed mellom bilateral total mastektomi (axilletoilette er unødvendig) eventuelt med primær eller sekundær rekonstruksjon, og langvarig systematisk oppfølging etter biopsi alene.

Klinisk og mammografisk kontroll med tanke på ductalt carcinom, samt selvundersøkelse er det mest aktuelle alternativ, særlig hvis det ikke foreligger alvorlig slekts-historie. Av Haagensens 297 pasienter som han fulgte med klinisk kontroll alene, fikk 63 (21 %) carcinom etter en midlere oppfølgingstid på 16 år. Bare 11 (4 %) døde av sin cancer. Med dagens mulighet til å supplere klinisk undersøkelse med mammografi, bør dette tall i alle fall ikke bli høyere ved observasjon etter biopsi alene.

### **DUCTALT CARCINOMA IN SITU**

Ductalt carcinoma in situ (DCIS), også betegnet intraductalt carcinom, må ikke forveksles med invasivt carcinom av ductal type. DCIS er en premalign tilstand med langt høyere risiko for lokalt residiv i brystet etter reseksjon enn for de over nevnte. Risiko for residiv ser ut til å avhenge av flere faktorer. Den er større for:

- \* Palpable enn for ikke palpable
- \* Comedotype (med nekroser) enn for ikke-comedo
- \* Storcellet enn for småcellet
- \* Diffust utbredt enn mikrofokale

Risiko for lokalt residiv etter reseksjon alene er vanskelig å angi. Materialer med lang observasjonstid skriver seg for det meste fra perioden hvor DCIS ble påvist i palpable tumores. Residivfrekvensen var da opp mot 50 %. I dag vil de fleste DCIS være mammografisk påviste ikke-palpable forandringer og residivfrekvensen er da langt lavere. I tre studier med få pasienter, fant man 10, 17 og 18 % residiv. Studien med 10 % residiv hadde meget strenge seleksjonskriterier; størrelse mindre enn 25 mm, oppdaget ved mammografi alene, histologisk frie marginer, og ingen tegn til nekroser (comedotype, oftest storcellet). Er det mye nekroser eller stor utbredelse i vevet, må man regne med en residivfrekvens i størrelsesorden 30 – 40 %.

Det er en viss sammenheng mellom mammografiske funn og histologiske subtyper. Den småcellete varianten er oftest assosiert med fine granulære mikroforkalkninger, mens comedotypen har mere stavformede forkalkninger i en lineær forgrenet utbredelse og/eller grove uregelmessige granula. Utbredelsen histologisk er imidlertid, særlig for den småcellete typen, oftest atskillig større enn den en ser av mammogrammet. Hele 44 % viste større avvik enn 2 cm mellom mammografisk og histologisk mål i en undersøkelse på mastektomipreparat. For comedotypen var avviket større enn 2 cm i 5 % av tilfellene.

Residivene kan komme lang tid etter reseksjon. I et materiale med 100 måneders median oppfølging kom residivene hos 5/13 pasienter mellom 29 og 97 måneder.

Axillemetastaser forekommer praktisk talt aldri ved DCIS. I en serie på 100 pasienter hvor axilledisseksjon var utført, hadde ingen metastaser. Axilledisseksjon skal derfor ikke utføres.



Behandles DCIS med mastektomi vil selv de med utbredte og palpable tumores oppnå nær 100 % 10 års residivfri overlevelse. Dette skaper et klinisk dilemma da pasienter som er behandlet med reseksjon etter strenge indikasjoner (2,5 cm, ikke palpabel), vil få mellom 10 og 20 % residiv hvorav ca. halvparten vil være DCIS, resten infiltrerende carcinom. Grundig langtidsoppfølging vil være nødvendig, og bør kunne oppdage de infiltrerende carcinomer på et så tidlig stadium at minst 50 % kan helbredes ved mastektomi. Likevel vil en sitte igjen med en mortalitet på mellom 2 og 5 % mot nær 0 ved mastektomi primært. Mastektomi må derfor fortsatt betraktes som den mest aktuelle behandling. For små ikke-palpable, ikke-comedo carcinomer, bør kvinnene informeres om muligheten for reseksjonsbehandling og delta i beslutningen. Et annet åpent spørsmål er om stråleterapi reduserer risiko for residiv etter reseksjon av DCIS. Flere små undersøkelser indikerer at dette muligens er tilfelle, idet residivfrekvensen da ligger mellom 5 og 25 % med en median oppfølgingstid på 39 – 92 måneder. Bekreftelser fra randomiserte studier foreligger ennå ikke.

## PREMALIGNE TILSTANDER – BEHANDLINGSFORSLAG

Tilstand	Behandling	Reseksjonsrand	Oppfølging
Epitelproliferasjon uten atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Selvundersøkelse
Epitelproliferasjon med atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Selvunders. Mammografi Klin. us.
Lobulært carcinoma in situ	Biopsi eller Total bilateral mastektomi	Fri eller affisert	Selvunders. Mammografi Klin. us.
Ductalt carcinoma in situ, unifokalt < 25 mm	Reseksjon eller Total unilaterale mastektomi uten axilledisseksjon	Fri	Stråleterapi etter reseksjon? Selvunders. Mammografi Klin. us.
Ductalt carcinoma in situ: multifokalt/diffust/ > 25 mm/comedotype	Total unilaterale mastektomi uten axilledisseksjon	Fri	Selvunders. Mammografi Klin. us.



## INVASIVT CARCINOM

Histologisk forekommer en rekke undertyper av invasivt carcinom. Noen av disse har bedre prognose enn gjennomsnittet (tubulært carcinom, medullært carcinom, mucinøst carcinom), og noen har dårligere prognose (anaplastiske ductale carcinomer, signetringcellecarcinom, inflammatoriske carcinomer). Andre typer er: invasivt ductalt, lobulært, papillært, adenoid cystisk, sekretorisk (juvenilt), apokrint og metaplastisk carcinom. Paget's sykdom er nesten alltid forbundet med ett underliggende ductalt carcinom. Prognosen ved mammaecarcinomer har ensidig vært relatert til spredningsfaren, og tumortype har ikke influert på valg av behandling. Invasivt carcinom behandles i prinsipp likt uansett histologisk type. Ved brystkonserverende behandling vil en vurdering av risikoen for lokale residiv, ut fra histologiske forandringer i primærtumor og i tumors omgivelser, være meget viktig.

Histologisk utbredelse av ductalt carcinoma in situ i og omkring den infiltrerende cancer, alder under 35 år og tumor i reseksjonsflaten, synes å indikere øket risiko for lokalt residiv i brystet, mens tumorstørrelse synes å være av mindre betydning.

## KIRURGISK TEKNIKK OG TAKTIKK I HOVEDPUNKTER

Operative metoder som anvendes i diagnose og behandlingen av cancer mammae er:

1. Biopsi
2. Modifisert radikaloperasjon (ablatio mammae med axilletoilette).
3. Brystbevarende kirurgi (med axilletoilette og postoperativ strålebehandling mot brystet)

Super-radikale inngrep har ingen plass innenfor dagens primærbehandling av brystkreft. Ved behandlingen av cancer mammae i Norge er modifisert radikaloperasjon fortsatt det vanligste inngrep. Brystkonserverende behandling vil sannsynligvis etter hvert velges av flere pasienter. Hos eldre pasienter og andre med begrensede leveutsikter 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 reseksjons-grense i tilsynelatende friskt vev). Snittføringen velges i forhold til den videre kirurgi som måtte bli aktuell. Vev til reseptorbestemmelse må tas samtidig. Resttumor 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 svulster, 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-suspek te forandringer uten palpabel tumor. Merkebiopsi må derfor foregå ved avdeling der mammografiservice er tilgjengelig.

## 2. Modifisert radikaloperasjon

Denne operasjonen innbefatter mastektomi, disseksjon av axille med bevaring av m.pectoralis major. Snittføringen vil være avhengig av tumors beliggenhet og eventuelle arr etter forutgående biopsier. Prinsippielt er tverrsnitt å foretrekke. Hudexcisjonen må omfatte papillen og det bør være 1-2 cm normal hud til hver side for tumor. Det er viktig å dissekere subcutant godt rundt alt mammavev, medialt mot sternum, cranialt mot clavicula og caudalt mot costalbuen. Overflødig hud i lengderetningen kan fjernes ved V-formede insisjoner. Hudlappene bør av kosmetiske grunner være jevntykke. Ablasjonen skal omfatte alt kjertelvev med underliggende pectoralis-fascie. Er fascien og pectoralmuskulaturen tumorinfiltrert, bør den sternale del av m.pectoralis major fjernes. M.latissimus dorsi, laterale kant av m.pectoralis major og v.axillaris vil være landemerker under axilledisseksjonen. Krysningen mellom v.axillaris og mediale side av coracoide del av m.pectoralis minor blir det mest proksimale og mediale området for disseksjonen. M.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 n. pectoralis med innervasjonen til m. 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

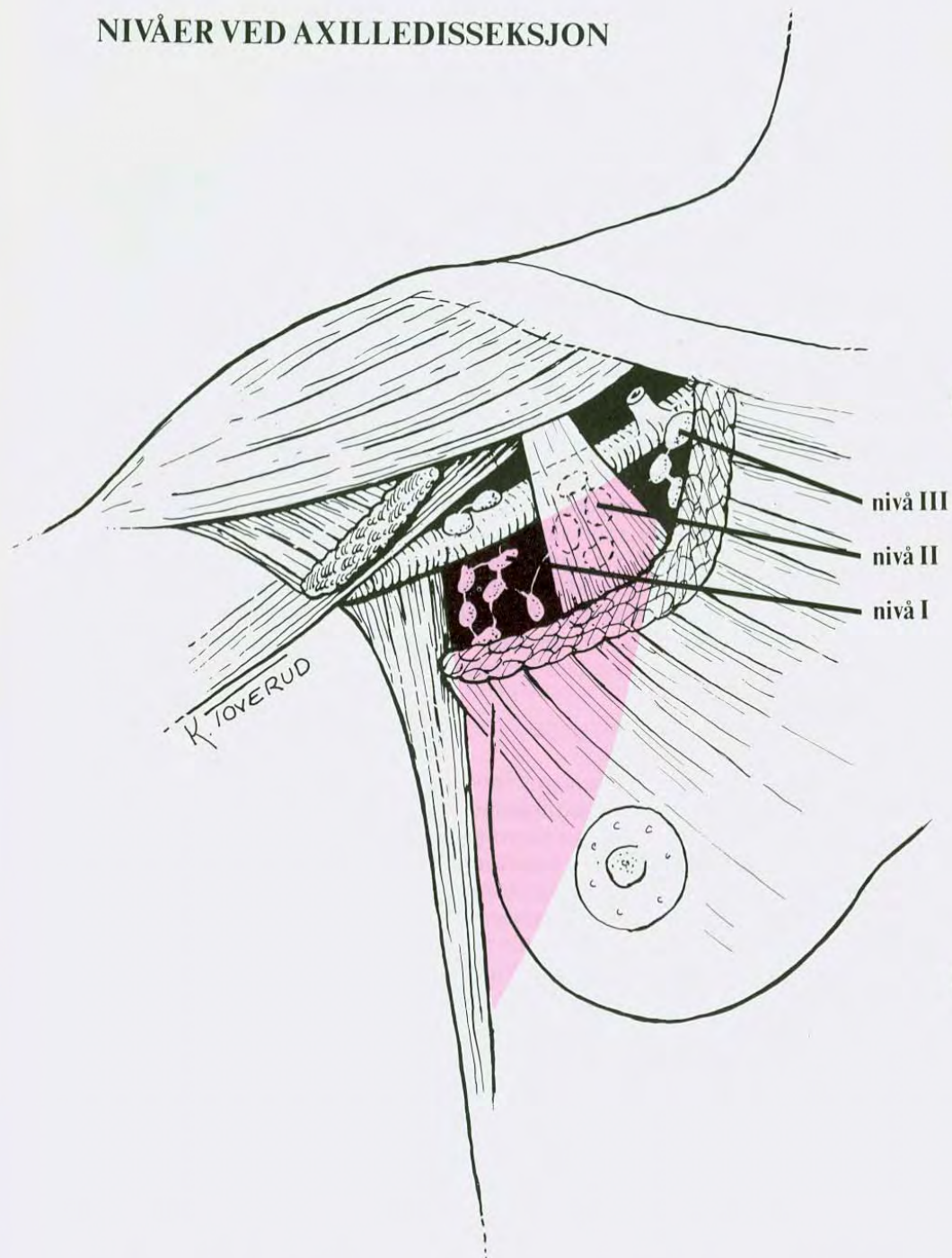
Ved valg av slik behandling, er mammografi nødvendig for å bedømme tumorutbredelse, og for å utelukke erkjennbar multifokalitet.

Reseksjonen må gjøres slik at patologen har mulighet for å identifisere reseksjonsrendene. Reseksjonsrendene må være frie både for invasive og in situ forandringer. Slik vurdering er vanskelig å gjøre på frysensnitt, som derfor ikke bør benyttes til dette formål. Innstøpt materiale kan gi overraskende svar og pasienten bør være forberedt på dette. Behandlingsalternativet bør tilbys alle pasienter som egner seg, og gjennomføres hos de som foretrekker en slik operasjon med tilhørende strålebehandling. Målet er et godt kosmetisk resultat og færrest mulig lokale residiv. Tumors størrelse i relasjon til brystkjertelens størrelse er av stor betydning både for det kosmetiske resultat og for muligheten til å oppnå frie reseksjonsrender. Mindre svulster med perifer beliggenhet er best egnet. Ved sentrale svulster bør papillen fjernes og disse er således mindre egnet for brystbevarende kirurgi.

*Teknikk:* Ved excisjonen orienteres snittet bueformet. Fjernelse av tumor med 1-2 cm tumorfritt mammavev omkring bør tilstrebes. Preparatet må merkes for patologens orientering. Multiple flate, tangentielle 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 tverrsnitt i nedre hårgrense.

En skisse som viser nivåene ved axilledisseksjon er gjengitt på neste side.

## NIVÅER VED AXILLEDISSEKSJON



FORMELL AXILLEDISSEKSJON OMFATTER NIVÅ I+II



#### 4. Preparatet

Samarbeidet mellom kirurg 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. Reseksjonsflaten bør bevares intakt. Om kirurgen skjærer i et mastektomi-preparat, bør incisjonen legges fra forsiden, og ikke gå gjennom til preparatets bakflate. Axille-innholdet sendes fortrinnsvis for seg i eget glass. Er patologen i tvil om hva som er reelle reseksjonsflater, bør kirurgen kontaktes.

#### 5. Prøve til reseptoranalyse

Det er nå flere forskjellige metoder tilgjengelig for måling av østradiol- og evt. progesteronreseptormengden i tumorvev. Valg av metode må skje ut fra den kliniske situasjon og i samarbeid med det laboratorium som skal utføre undersøkelsen.

Nedenfor følger en kort omtale av alternativene. Utførlig veiledning om prøvetaking og forsendelse fås fra de respektive laboratorier.

- a. Innsending av frosne vevsprøver til immunhistokjemisk eller «biokjemisk» reseptoranalyse. Prøvene må fryses ned innen 15 minutter ved hjelp av tørris, flytende nitrogen, eller i frysebad ved  $-40^{\circ}$  eller lavere, og transporteres til laboratoriet på tørris eller i flytende nitrogen.

Til «biokjemisk» reseptorbestemmelse må det innsendte preparatet representere renskåret tumorvev (minst 300 mg, ca.  $7 \times 7 \times 7$  mm).

- b. Immunhistokjemisk semikvantitativ bestemmelse av østradiolreseptorer i vanlig formalinfiksert og innstøpt preparat gir vanligvis tilstrekkelig informasjon om tumors hormonavhengighet. Enkelte svak reseptor positive tumores kan bli klassifisert som negative; prediksjonsverdien av slike resultater er i alle fall lav.

I enkelte situasjoner kan det være aktuelt å supplere med måling av progesteronreseptorer i samme preparat.

Hvis operasjonspreparatet sendes inn helt, bør tumor skjæres igjennom (fra utsiden, kfr. punkt 4 ovenfor) før det legges i bufret formalin, for å sikre en rask fiksering.

- c. Immuncytokjemisk reseptorbestemmelse på materiale fra finnålbiopsi. Strykes ut umiddelbart og fryses på tørris; sendes inn frosset. Lufttørkede preparater gir redusert sensitivitet.



# STRÅLEBEHANDLING

Strålebehandling er, liksom kirurgi, vesentlig av betydning for å få lokal/regional kontroll. Strålebehandling kan gis pre- eller postoperativt, eller som eneste form for lokalbehandling.

Postoperativ strålebehandling er mest vanlig her i landet. Som regel gis slik behandling mot selve operasjonsfeltet og regionale lymfeknuter. Verdien av postoperativ strålebehandling, som supplement til modifisert radikaloperasjon er vurdert i mange kontrollerte kliniske undersøkelser. Ved disse har ulike former for kirurgi og bestrålingsteknikk (strålekvalitet, dose, fraksjoner, felt) vært anvendt. Postoperativ stråleterapi reduserer hyppigheten av lokale og regionale residiv, spesielt hos pasienter som har mange lymfeknutemetastaser til axillen. Som kjent er det en relasjon mellom antall metastaser til de axillære lymfeknuter peroperativt og hyppigheten av lokale/regionale residiv. De fleste kontrollerte kliniske studier har ikke kunnet vise at postoperativ strålebehandling vil forlenge levetiden. Tvertimot har meta-analyser fra en rekke kontrollerte kliniske studier vist at postoperativ strålebehandling kan ha en negativ effekt på langtidsoverlevelsen (mer enn 15 år etter primær behandling). Hos pasienter med god prognose bør man derfor være meget tilbakeholdende med å gi postoperativ strålebehandling, så fremt det kirurgiske inngrep har vært adekvat utført. Postoperativ strålebehandling kan imidlertid i enkelte tilfeller være aktuelt etter modifisert radikaloperasjon dersom det er mange metastatiske axillære lymfeknuter (pasienter med dårlig prognose). Hensikten med behandlingen er da å hindre at pasienten får et intraktabelt lokalt residiv, som man av og til kan se.

Foruten antall axillære lymfeknutemetastaser, vil andre prognostiske faktorer og pasientens alder, ha betydning når man skal ta standpunkt til eventuell strålebehandling.

Postoperativ strålebehandling er alltid indisert etter brystkonserverende kirurgi fordi brystkreft ofte opptrer multifokalt. Således vil ca. 30 % av pasientene få residiv i brystet etter bare tumorektomi, dersom man ikke gir strålebehandling.

Kombinasjonen av axillært glandeltoilette og bestråling av den axillære region øker risikoen for ødem i overekstremiteten og dysfunksjon i skulderen, særlig ved sårinfeksjoner, dermatitt, lymfangitt.

Preoperativ strålebehandling brukes fortrinnsvis ved lokalt avansert svulstvekst (T3-T4 tumor).

Bestråling som eneste form for lokalbehandling brukes hos pasienter som avslår kirurgisk behandling eller hvor tumor er så lokalavansert at den er inoperabel.

## INDIKASJONER

### 1. Strålebehandling etter brystkonserverende kirugi.

Brystkreft opptrer ofte multifokalt. Etter tumorektomi må derfor hele brystkjertelen strålebehandles. Denne behandling gjennomføres best med to tangentielle felt hvor hele brystkjertelen er definert som et målvolum. Det mediale feltet vil da gå omtrent til midtlinjen på dette feltet. Stråleretningen må være slik at laterale del av brystkjertelen blir med i feltet. Oppad vil feltet gå til sternoclavicularleddet. Nedad legges grensen 1 cm under den inframammære fold. Hele brystkjertelen gis 50 Gy, med 2 Gy per fraksjon, 5 fraksjoner per uke. Til selve tumorområdet (tumorsengen)

1) Måltid-  
studier  
2) Fisher  
3) Debevo-  
studier  
NSABP



gies eventuelt en tilleggsdose på 10 Gy, 2 Gy per fraksjon. Behandlingen vil således bli gjennomført i løpet av en seks ukers periode.

## **2. Stråleterapi etter modifisert radikaloperasjon.**

- a T1-2, pN0 (stadium I). Strålebehandling gies kun i de tilfeller hvor det er foretatt ablatio mammae uten frie reseksjonsreider. Målvolumet er thoraxveggen. Behandlingen vil vanligvis bli gjennomført i løpet av en 4-5 ukers periode.
- b T1-2, pN+ (stadium II). Hos disse er det vanligvis gjort modifisert radikaloperasjon (ablatio mammae med axillært glandeltoilette). Pasienter med relativt god prognose (1-3 positive lymfeknuder) bør ikke ha strålebehandling. Derimot bør pasienter som har dårlig prognose (4 eller flere axillære lymfeknutemetastaser) henvises til den regionale onkologiske avdeling for vurdering med henblikk på postoperativ strålebehandling for om mulig å redusere hyppigheten av intraktable lokale residiv. Aktuelt målvolum er thoraxvegg, parasternale og axillære lymfeknuteområde på samme side. Man må ved valg av felt og fraksjonering være oppmerksom på at kombinasjonen av axillært glandeltoilette og axillebestråling kan øke risikoen for ødem i overekstremitetene.
- c Strålebehandling etter ablatio mammae og axilleglandeltoilette kan være aktuelt hvor det er tumorrester tilbake (mikro-/makroskopisk).

## **3. Strålebehandling for T3-T4 svulster.**

(stadium III), dvs. svulster >5 cm eller innvekst i brystvegg eller hud). Pasienter med N2 og N3 er også stadium III og følger opplegget for T3-T4 tumores. Gruppen er i øvrig meget heterogen. Det er svært vesentlig at pasienten vurderes av både kirurg og onkolog før behandlingsopplegget fastlegges. Disse pasienter bør henvises til den regionale onkologiske avdeling for vurdering. Strålebehandling etter ablatio mammae og axilleglandeltoilette kan være aktuelt hvor det er tumorrester tilbake (mikro-/makroskopisk). I enkelte tilfeller vil det 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.

## **4. Strålebehandling alene.**

Brukes ved meget store tumores, mastitis carcinoma, eller hvor pasienten ikke egner seg for operativ behandling av medisinske grunner eller pasienten avslår operativ behandling.





## DJUVANT SYSTEMISK BEHANDLING

### HORMONBEHANDLING

Brystkjertelvevets vekst og funksjon er avhengig av et komplekst samspill mellom mange hormoner. Denne følsomhet for hormoner vil et svulstvev beholde i varierende grad.

Muligheten for behandling med hormoner ved langt kommet kreft har vært kjent i snart 100 år. Ny forskning har bidratt til bedre forutsetninger for endokrin behandling. Hormonreseptorer i et tumorvev indikerer økt sannsynlighet for respons på hormonell påvirkning. Nye medikamenter har tilkommet, de viktigste har vært anti-østrogener (tamoxifen). Anti-østrogener har en klar anti-tumoreffekt. Tamoxifen har i tillegg en rekke østrogene effekter, spesielt hos postmenopausale kvinner, dette synes å gi positive «bivirkninger» på skjelettet og lipidstoffskiftet. Videre synes tamoxifen å motvirke tendensen til kontralateral brystkreft.

De siste 30 år har en rekke studier vært gjennomført for å undersøke verdien av adjuvant hormonbehandling. Resultatene fra en stor samleundersøkelse (meta-analyse) av en rekke studier fra mange land der mer enn 33.000 pasienter har inngått, ble publisert i januar 1992. Konklusjonene baserer seg på 10 års oppfølgingstid.

**Adjuvant hormonbehandling anbefales til alle pasienter med svulster som er reseptor positive (estrogen og/eller progesteron, ( $\geq 10$  pmol/g) og reseptor ukjente og som har:**

1. spredning til regionale lymfeknuter (pN+, stadium II)
2. store primærsvulster (T3 og T4), klinisk bedømt

Fortsatt gjenstår en rekke ubesvarte spørsmål som varighet av tamoxifen behandling (2 år?), betydningen av kombinasjons- behandling med kjemoterapi sammen med hormonbehandling, og nytten av hormonell behandling hos pasienter i stad. I. Videre er det fortsatt diskusjon om betydningen av reseptormålinger.

Disse ubesvarte spørsmål kan kun besvares ved fortsatte kliniske undersøkelser. Pasientene bør så ofte som mulig inngå i disse studiene.

### TAMOXIFEN BEHANDLING.

Denne anbefales til både pre- og postmenopausale, 20mg x 1 daglig i 2 år. Ved residiv i behandlingsperioden seponeres preparatet. Bivirkninger er vanligvis moderate, hyppigst rapporteres kvalme og abdominelt ubehag (tabl. kan forsøksvis tas om kvelden), og hetetokter (spesielt premenopausale kvinner). Andre bivirkninger er



vaginalblødninger (også ved seponering), lett vektøkning, kolpitt og pruritus vulvae. En alvorlig, men sjelden bivirkning er hypercalcemi (kan være livstruende). Hos premenopausale kvinner vil 50% miste menstruasjonen (obs. graviditet må unngås), 20% får uregelmessig menstruasjon og 30% beholder en normal menstruasjon ved hormonell behandling alene.

## **KASTRASJONSBEHANDLING**

Denne er kun aktuell hos premenopausale kvinner. Medikamentell kastrasjon (LH-RH analog) utprøves for tiden, irreversibel kastrasjon (kirurgisk eller radiologisk) kan være aktuelt.

## **PRIMÆRBEHANDLING HOS ELDRE.**

Selv om de fleste vil være tjent med primær kirurgisk behandling, kan hormonbehandling være aktuelt hos eldre kvinner ( gjerne over 75 år) med operabel kreft som ikke vil eller kan opereres. Indikasjonen styrkes ved reseptor positivitet og lang sykehistorie (>1 år). Behandlingen er tamoxifen 20 mg x1 inntil residiv eller progresjon. Behandlingen bør vare 2-3 mndr. før objektiv evaluering. *Disse pasienten bør følges nøye (hver 2-3 måneder for å unngå utvikling av stort lokalt problem.*

## **KJEMOTERAPI**

Halvparten av alle pasienter som opereres får residiv innen 10 år. Pasientene dør på grunn av metastaser. Dette indikerer at de hadde mikrometastaser som ikke var påvisbare ved vanlige diagnostiske metoder og som ikke ble fjernet gjennom den lokale behandling. Immunhistokjemiske metoder med monoklonale antistoffer mot benmargslokaliserde tumorceller har bekreftet denne antagelse.

Verdien av adjuvant behandling fremkommer nå gjennom de oversikter som er utarbeidet av Early Breast Cancer Trialists Collaborative Study Group (EBCTCSG). De omfatter 90.000 kvinner hvorav 19.000 er inkludert i 43 *randomiserte* studier vedrørende kjemoterapi versus ingen kjemoterapi og fulgt opp i 10 år eller mer. I analysen etter 10 års observasjonstid har en kun innkalkulert de 11.000 pasientene som fikk lengre tids (i motsetning til perioperativ kjemoterapi) polykjemoterapi (i motsetning til monokjemoterapi). Forskjellen i dødelighet mellom pasienter som fikk adjuvant cytostatica sammenlignet med kontrollpasientene, ble regnet ut for hver enkelt studie, hvoretter de enkelte forskjeller ble addert. I den endelige statistiske bearbeidelse, tok en hensyn til spredningen av resultatene og undersøkelser av forskjellig størrelse ble veiet mot hverandre. De anbefalinger som gis bygger utelukkende på disse data med unntak av korttids eller perioperativ kjemoterapi. Antall studier og pasienter er her relativt lite og konklusjonene må derfor i hovedsak funderes på en vurdering av enkeltstudier. Perioperativ kjemoterapi har i Norge vært basert på en skandinaviske undersøkelse koordinert av Nissen-Meyer. Hypotesen bak denne behandling var at kjemoterapi gitt i umiddelbar tilslutning til operasjon skulle være mer effektivt enn behandling gitt på et senere tidspunkt. En senere studie av Ludwig gruppen har ikke kunnet verifisere denne hypotese. Mer avgjørende er imidlertid hittil upubliserte data fremskaffet av Cancer Research Campaign som nøyaktig har gjentatt den skandinaviske undersøkelsen uten å finne noen sikker effekt av den perioperative kjemoterapi.



**Perioperativ kjemoterapi anbefales derfor ikke lenger gitt rutinemessig til pasienter som opereres for ca.mammae.**

Lymfeknutestatus i axillen er den viktigste prognostiske faktor ved operabel ca.mammae. Gjennomsnittlig 5 års overlevelse for pasienter uten lymfeknutemetastaser (stadium I) er nær 90% mot ca.60% for pasienter med lymfeknutemetastaser (stadium II). Det er derfor naturlig å omhandle adjuvant kjemoterapi for stadium I og II hver for seg.

**Stadium I**

Av alle pasienter i stadium I vil ca.1/3 få residiv eller metastaser. For pasienter med svulster mindre enn 1 cm vil mindre enn 10% få residiv etter 10 år og skal ikke ha adjuvant systemisk behandling.

For de resterende pasienter vil det være av avgjørende betydning å identifisere de ca. 30% som har en dårligere prognose. Dette er konklusjonene fra en «concensus» konferanse i 1990. Det ble da foreslått å bruke nukleær og/eller histologisk gradering som underlag for prognostisk inndeling slik det fremkommer annet sted i dette heftet. Hvilken gevinst som kan påregnes gjennom å behandle høyrisikogruppen i stadium I med kjemoterapi er imidlertid fortsatt usikkert, og bør være gjenstand for kliniske undersøkelser.

**Stadium II**

Basert på de data som er fremkommet gjennom EBCTCSG gruppen er det klart at 6 måneders polykjemoterapi (cyclofosfamid, methotrexat, 5-fluorouracil, **CMF**) etter 10 års observasjonstid reduserer mortaliteten med 16% ( ± 3%) og risikoen for residiv med 28% ( ± 3%) uansett alder.

Blant kvinner < 50 år er reduksjonen i mortalitet 25% ( ± 5%).

Blant kvinner ≥ 50 år er reduksjonen i mortalitet 12% ( ± 4%).

Med hensyntagen tileffekt, alder og behandlingsindusert morbiditet anbefales derfor:

**Adjuvant kjemoterapi med CMFx9 (9 kurer, 6 måneders behandling) med 3 ukers intervaller til pasienter under 55 år med lymfeknutemetastaser i axillen.**

**Behandlingen bør starte innen 6 uker postoperativt.**

**Kjemoterapi gis uavhengig av om det samtidig gis hormonbehandling. Enkelte pasienter vil altså få både kjemoterapi og hormonbehandling.**

**Dosering**

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate (vekt over 60 kg legges til høyde ; f.eks. 1,60 cm høy og 65 kg tung,  $5 + 1,60 = 1,65$  m (=1,7), samme høyde og 55 kg,  $5 + 1,60 = 1,55$  m (=1,6m).

Dag 1	Cyclofosfamid	600 mg/m <sup>2</sup> i.v.
	Methotrexat	40 mg/m <sup>2</sup> i.v.
	5-fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup> i.v.



Ny kur gis dag 22.

Doser av cyclofosfamid og 5-fluorouracil avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 50, dosen av methotrexat avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 5.

### Dosereduksjonskjema

Blodprøver tas før hver kur.

Leukocytter (LPK)		Trombocytter (TPK)	Dosering (samtlige stoffer) i % av full dose
$\times 10^9/l$		$\times 10^9/l$	
> 3.0	og	> 100	100%
2.0-3.0	eller	50-100	50%
< 2.0	eller	< 50	0%

Ved LPK lavere enn 2,0 og/eller TPK lavere enn 50, utsettes kur 1 uke av gangen til LPK 2,0 og TPK 50. Om kuren blir utsatt mer enn 2 uker av disse grunner hopper man over denne kur (betrakter den som gitt med dosering 0%). Om LPK måles til lavere enn 1,0 eller TPK lavere enn 25, gis neste kur med 50% dose uansett om verdiene da er normale.

### Øvrige bivirkninger og behandling av disse

\* Cyclofosfamid kan gi håravfall, av og til parykkrevende. Pasienten må informeres om dette og om at håret kommer tilbake etter behandling.

\* Cyclofosfamid og 5-fluorouracil gir kvalme og brekninger blant minst 50% av pasientene. Symptomene kan komme fra 1 til flere timer etter infusjonen. Vanlige kvalmedempende medikamenter er prochlorperazin og diazepam, mens mange unge pasienter synes metoclopramid gir ubehagelig uro. Ondansetron (Zofran) er det mest effektive antiemetikum, men gis vanligvis som 2.linjes antiemetisk behandling. Vanlig dosering er 8mg som 15 min. infusjon før kjemoterapi og deretter 8 mgx2 peroralt 1-2 dager.

\* Methotrexat og 5-fluorouracil kan gi konjunktivitt, stomatitt/faryngitt/øsofagitt. Pasienter som har plagsomme symptomer fra slimhinner bør få Leukovorin tbl. 15 mg hver 6.time x 6, startende 24 timer etter infusjonen. Bare ved uttalte symptomer bør cytostatica dosene reduseres og da til 75%.

\* Methotrexat og 5-fluorouracil kan gi diarre. Ved uttalte besvær kan dosene reduseres til 75%.

\* Methotrexat må ikke gis ved forhøyet serum kreatinin.

\* Cyclofosfamid kan gi hemorragisk cystitt med dys- og hematuri. Diagnosen bør verifiseres gjennom cystoskopi og cyclofosfamid i så fall tas ut av behandlingen. For å forebygge denne mer uvanlige komplikasjon kan en oppfordre pasientene til å drikke rikelig første døgn etter infusjonen (minst 2l væske).



# KONTROLL OG REHABILITERING

Oppfølging etter gjennomført primærbehandling for brystkreft har mange aspekter, både medisinske, økonomiske og funksjonelle. Pasientenes individuelle behov for støtte vil variere. Alle pasienter trenger noe praktisk veiledning.

Pasienter som er operert for brystkreft bør kontrolleres 3-5 uker etter utskrivningen. De fleste pasienter har da behov for å få en samlet informasjon om sykdommen og behandlingen. For pasienter som trenger adjuvant systemisk behandling, og som gjerne da er inkludert i prospektive studier, vil informasjonsbehovet være stort på dette tidspunktet. Generelt er det viktig at sårtilheling, skulderbevegelighet, ødemtendens, protesebruk og kvinnens arbeidssituasjon vurderes. Det er hevdet at komplikasjoner og tilpassningsproblemer 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. Pasientene må gjøres oppmerksom på muligheten av kreftutvikling i det gjenværende bryst, og instrueres om selvundersøkelse av brystet. Mammografi annet hvert år anbefales. Etter brystbevarende kirurgi bør kontrollene fortsette ved den behandlende kirurgiske avdeling.

## INFORMASJON

Informasjonen til pasienter med mammacancer sykdommen skal være realistisk. Opplysninger om behandlingsalternativer bør være så detaljert som pasienten ønsker og ingen pasient bør overtales til å velge en bestemt behandlingsform. Konserverende mamma-kirurgi bør tilbys til egnede pasienter. Spørsmålet om adjuvant systemisk behandling krever at behandlende lege bruker tid på å formidle nødvendig informasjon om behandlingens hensikt og mål, samt mulige bivirkninger.

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 en brosjyre som er beregnet for slik bruk. Kreftforeningen har også etablert «Omsorgssentra» i flere byer i landet. Adresser og tlf.nr. finnes i brosjyren.

## FYSIOTERAPI

Mange pasienter frykter behandlingskomplikasjoner med redusert skulderfunksjon og hevelse i armen. Lymfødem kan oppstå mange år etter primærbehandling, men er etter dagens behandlingsopplegg meget sjelden. Kombinasjonen av axilletoilette og



strålebehandling mot axillen gir størst risiko for senere lymfødemutvikling. 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 har fått utført axilletoilette bør begrense statiske belastninger av muskulaturen på den opererte side. 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 hun instruksjon og ytterligere fysikalsk behandling. Pulsator kan fås til utlån ved henvendelse til Den Norske Kreftforening og enkelte kommunale utlånsentraler.

### **FORENINGEN FOR BRYSTKREFTOPERERTE**

Foreningen for brystkreftopererte er 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 denne foreningen, eller til Den Norske Kreftforening, som foreningen samarbeider med, kan enhver pasient få hjelp med slik veiledning. De tilbyr også besøkstjeneste i sykehuset til pasienter som opereres for brystkreft og gir informasjon om proteser, protesebruk, klesdrakt m.v. Foreningen har en gratis 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 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 plastisk kirurg, vanligvis 1 år etter den primære operasjon for cancer mammae. Strålebehandlingen 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 cancer-risikoen ved semimaligne og potensielt maligne tilstan-



der, vil for mange pasienter sannsynligvis være mer akseptabelt dersom rekonstruksjon også kan tilbys.  
Et skjematisk forslag til kontroll er gjengitt på de neste sider.

### Etterkontroll av kvinner med operabel brystkreft stadium I- II.

Tiltak	Mnd.		postop.						
	4	8	12	18	24	30	36	48	60
Klinisk us.	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mammografi			x		(x)		x	(x)	x
Blodprøver*			x		x		x	x	x

\* blodprøver: SR, ALP og GT

#### Kommentar:

Det viktigste ved kontrollkonsultasjonene er en **grundig klinisk undersøkelse** av de loko-regionale forhold, og at **anamnesen** fokuserer på symptomer og tegn på mulige fjernmetastaser.

#### Mammografi-kontroll:

Etter **brystbevarende behandling** anbefales årlig klinisk mammografi i minst 10 år, uansett alder, **ved avdeling som har erfaring med klinisk mammografi etter brystbevarende behandling**. Etter gjennomført **ablatio mammae/modifisert radikaloperasjon**, anbefales årlig mammografi for kvinner inntil fylte 50 år, og mammografi annet hvert år til kvinner over 50 år.

#### Blodprøver:

Rutineblodprøver utover de tre anbefalte (SR, ALP, GT) anses ikke å være nødvendig eller rasjonelt.

#### RTG thorax:

Rutine rtg. thorax hos ellers klinisk friske og symptomfrie kvinner synes ikke å gi gevinst.

Noen kvinner vil bli inkludert i **prospektive studier med ulike former for adjuvant behandling**. Detaljer i etterkontrollopplegget vil da kunne være noe forskjellig fra det som er skissert ovenfor, og disse pasientene vil vanligvis bli kontrollert ved de respektive kirurgiske (eller onkologiske-) poliklinikker.



# LITTERATUR

## ● GENERELLT

1. Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the breast. 3rd. Ed. WBSaunders, Philadelphia 1988.
2. Fentiman IS. Detection and treatment of early breast cancer. London, Martin Dunetz 1990. ISBN 1-85317-010-0.
3. Bland KI, Copeland EM, III (eds.): The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. WB Saunders, Philadelphia 1991.
4. Harris JR, Hellman J, Henderson IC, Kinne DW. Breast diseases. JBLippincot Co, Philadelphia, 2nd. Ed., 1991.
5. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer. N Engl J Med 1992; Vol 327, no.5-7, pp.319-28, 390-98, 473-80.

## OM BRYSTKREFTSYKDOMMENS NATURLIGE HISTORIE

1. Holmberg L, Pontén J, Adami HO. The biology and natural history of breast cancer from a screening perspective. World J Surg 1989;13:25-30.
2. Blamey R. Does biological understanding influence surgical practice. Br J Cancer 1989; 60:271-274.
- 3. Lynch HT, Fitzgibbons RJ, Lynch JG. Heterogeneity and natural history of hereditary breast cancer. Surgical implications. Surg Clin North Am 1990;70:753-774.
4. Tubiana M, Koscielny S. Natural history of breast cancer. Recent data and clinical implications. Breast Cancer Res Treat 1991;18: 125-140.

## FOREKOMST, UTREDNING, KIRURGI OG PATOLOGI.

1. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Eng J Med 1985; 312:12-146.
2. Andersen J, Blichert-Toft M, Dyreborg U. Carcinoma in situ mammae. Ugeskr Læger 1985; 147:3306-9.

3. Consensus meeting. Is fibrocystic disease of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:171-3.
4. Mammografiscreening i Norge. NOU 1987:7.
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. Stoll BA. Quantifying the risk of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:36-41.
9. Posner MC, Wolmark N. Non-invasive breast cancer. A review. *Breast Cancer Res Treat* 1992;21:155-164.
10. Page DL, Dupont WD. Benign breast disease: Indicators of increased breast cancer risk. *Cancer Detect Prev* 1992;16:93-97.
11. 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.
12. 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.
13. Kincaid SB: Breast reconstruction: A review. *Ann Plast Surg* 1984;12:431-448.
14. Page DL. The clinical significance of mammary epithelial hyperplasia. A review. *Breast* 1992;1:1-3.
15. Veronesi U, Volterrani F, Luini A et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:671- 673.
16. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al. Eight-years results of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1989;320:822-828.
17. Aas T, Valen B, Varhaug JE, Mella O. Brystbevarende kirurgi ved cancer mammae. Erfaringer fra Haukeland sykehus 1983-88. *Tidsskr Nor lægeforen* 1990;110:196-200.
18. Melsom H, Høie J. Brystbevarende behandling ved carcinoma mammae. Erfaringer etter 10 år. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991;111:677- 680.
19. Lønning PE. Treatment of early breast cancer with conservation of the breast. A review. *Acta Oncol* 1991;30:779-792.
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. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED et.al. Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma-is it indicated? *Cancer* 1987;59:1819-24.



22. 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.
23. Sachs NPM, Barr LC, Allan SM, Baum M. The role of axillary dissection in operable breast cancer. *Breast* 1992;1:41-49.
24. Malata CM, Sharpe DT. On the safety of breast implants. Review. *Breast* 1992;1:62-75.
25. Sobin LH. *Histological Typing of Breast Tumours*, second edition. Geneva:WHO, 1981.
26. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In.: Page DL, Anderson TJ: *Diagnostic histopathology of the breast*. Churchill Livingstone 1987:300-311.
27. Page DL. Prognosis and Breast Cancer; *Am J Surg Pathol* 1991; 15(4): 334-349.

### **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. 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.
3. 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.
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.

### **SYSTEMISK BEHANDLING**

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* 1896; 2:104-7.
2. 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.
3. Seibert K, Lippman M. Hormone receptors in breast cancer. *Clin Oncol* 1982; 1:735-94.
4. Buchanan RB, Williams CJ, Hall V, Blamey RW, Webster DJ. Tamoxifen versus surgical oophorectomy in premenopausal women with advanced breast cancer. *Proc. ASCO* 1985, abstract C-227.



5. 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.
6. 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.
7. Gazet JC, Ford HT, Bland JM, Markopulos 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. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988;108:546-7.
10. The Ludwig Breast Cancer Study: Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. Inadequacy of a single perioperative cycle. *N Engl J Med* 1988;319:677-83.
11. National Institutes of Health Consensus Conference: Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991, 265:391-395.
12. Powles TJ, Smith IE (eds.): *Medical management of breast cancer*. Martin Dunitz, London 1991.
13. Rapport fra konsensuskonferanse om brystkreft. National Institute of Health, Bethesda 1990. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991,111: 161.
14. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *The Lancet* 1992;339:1-15, 71-85.
15. CRC adjuvant Breast Trial Working Party: Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. Personlig meddelse.

## OPPFØLGING

1. Meyer L, Aspegren K. Long-term psychological sequelae of mastectomy and breast conserving treatment for breast cancer. *Acta Oncol* 1989;28:13-18.
2. Recht A, Sadowsky NL, Cady B. Clinical problems in follow-up of patients after conservative surgery and radiotherapy. *Surg Clin North Am* 1990;70:1170-1186.
3. Shapira DV, Urban N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA* 1991;265:380-382.
4. Hannisdal E, Gundersen S, Kvaløy S et al. Follow-up of breast cancer patients stage I-II: A minimalist strategy. *Eur J Cancer*. In press.



## Histopatologisk pT<sub>p</sub>N<sub>p</sub>M klassifikasjon

### pT-primærtumor

Klassifikasjonen forutsetter at makrotumor er tatt ut. Om det er mikrotumor i reseksjonsflaten influerer dette ikke på grunnlaget for pT. Patologisk klassifikasjonen 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 Tklassifikasjon. Se 2. omslagsside.

### pN-regionale lymfeknuter

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

- pN0 Ingen regionale lymfeknutemetastaser påvist.
- pN1 Metastase(r) påvist i bevegelige ipsilaterale lymfeknute(r).
- pN1a Bare mikrometastaser (ingen større enn 0,2 cm).
- pN1b Metastase(r) til lymfeknute(r), 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 lymfeknute(r) som er fiksert til hverandre eller til andre strukturer.
- pN3 Metastase(r) til ipsilaterale mamma interna lymfeknute(r).

### pM-fjernspredning

- pM0 Ingen fjernspredning påvist.
- pM1 Fjernspredning påvist (inkluderer spredning til lymfeknute(r) i ipsilaterale supraclaviculær region).