

CANCER MAMMAE

Diagnostikk og behandling

4. utgave, 1994



Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG)

Norsk Kirurgisk Forening

Norsk Onkologisk Forening

Den Norske Kreftforening

TNM-klassifikasjon

Basert på Hermanek and Sobin (ed.): TNM Classification og Malignant Tumours (4. Edition, 2. Revision, Springer Verlag, 1992)

Klinisk TNM:

T-Primærtumor

T-størrelse vurdert klinisk eller mammografisk. Ved flere primær tumores klassifiseres T etter den største.

- Tis Carcinoma in situ, ikke infiltrerende intraductalt carcinom, eller lobulært in situ. Pagets sykdom uten tumor.
- T0 Ingen erkjent primær tumor.

Hud eller papilleinndragning eller annen hudforandring, unntagen direkte tumorinnvekst (T4), kan sees ved T1, T2 eller T3 uten at det endrer på T-klassifikasjonen.

- T1 Tumor ≤ 2 cm
T1a $\leq 0,5$
T1b $> 0,5 \leq 1$ cm
T1c > 1 cm ≤ 2 cm
- T2 Tumor $> 2 \leq 5$ cm
- T3 Tumor > 5 cm
- T4 Tumor uavhengig av størrelse, men med direkte innvekst i hud eller brystvegg.
- T4 a Innvekst til brystvegg (ribber, intercostalmusker, serratus anterior, men ikke pectoralis).
- T4 b Med ødem, infiltrasjon eller ulcerasjon av huden på brystet inkludert peau d'orange eller satellitt hudtumores til samme bryst.
- T4 c Både a og b.
- T4 d Inflammatorisk karsinom.
- Tx T-klassifikasjon ikke mulig pga. manglende informasjon.

N-Regionale lymfeknuter

- N0 Ingen palpable ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser.
- N1 Bevegelige ipsilaterale lymfeknutemetastaser.
- N2 Ipsilaterale lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller til andre strukturer.
- N3 Ipsilateral metastasering til mamma interna lymfeknuter. (*Obs: Ipsilateral supraclavicular spredning klassifiseres som M1*).
- Nx N-klassifikasjon ikke mulig pga. manglende informasjon.

M-Fjernspredning

- M0 Ingen fjernspredning påvist.
- M1 Fjernspredning påvist (se også N3).
- Mx M-klassifikasjon er ikke mulig pga. manglende informasjon.

Histologisk pTNM:

pT eller T som ovenfor, men målt i preparatet.

pN baseres på histologisk undersøkelse av lymfeknuter.



CANCER MAMMAE

Diagnostikk og behandling

4. utgave, 1994

Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG)

Norsk Kirurgisk Forening

Norsk Onkologisk Forening

Den Norske Kreftforening

INNHALDS- REGISTER

Forord	5	STADIUM III - PRIMÆRBEHANDLING	36
FOREKOMST AV BRYSTKREFT			
Stadium	6	ETTERKONTROLL OG REHABILITERING	38
Overlevelse	8	Kontrollhyppighet og -måter	39
MAMMAOGRAFI-SCREENING	9	Informasjon	40
BRYSTKREFT OG ARVELIG DISPOSISJON			
10	Foreningen for brystkreft- opererte	42	
Praktisk håndtering	12	Folketrygden	42
UTREDNING AV PASIENTER MED MAMMATUMORES			
13	Plastisk-kirurgisk rekonstruksjon	43	
Primærundersøkelse	13	LITTERATUR	
Trippeldiagnostikk	14	Registreringsskjema	47
Andre undersøkelser	15	NBCGs praktiske stadieinndeling	49
Registrering	15		
BRYSTKREFTSYKDOMMEN			
17	TNM-Klassifikasjon, se omslagssiden foran.		
PREMALIGNE OG MALIGNE FORANDRINGER I BRYSTET			
18	Premaligne tilstander	18	
Epitelhyperplasier	18		
Lobulært carcinoma in situ	19		
Ductalt carcinoma in situ	20		
Behandlingsforslag	22		
Invasivt karsinom	23		
LOKAL OG REGIONAL BEHANDLING			
24	Kirurgisk teknikk og taktikk i hovedpunkter	25	
STRÅLEBEHANDLING			
30	ADJUVANT SYSTEMISK BEHANDLING	32	
Hormonbehandling	32		
Kjemoterapi	33		
Dosering	34		

FORORD

Den foreliggende reviderte utgave av heftet om diagnostikk og behandling av pasienter med brystkreft, har nå blitt oppdatert og revidert for fjerde gang siden første utgivelsen kom i 1981. Flere viktige endringer i de anbefalte behandlinglingsprogrammer har skjedd underveis, og det er også grunnen til at en relativ omfattende revisjon var nødvendig allerede nå.

Publikasjonen er ment å skulle være et veiledende handlingsprogram til praktisk bruk for leger og andre som har ansvar og oppgaver innenfor mammadiagnostikk og behandling. Som den hyppigst forekommende kreftsykdom hos kvinner, vil både diagnostikk, behandling og oppfølging av denne pasientgruppen være krevende, men også givende og meningsfull. Vi er opptatt av at dette viktige arbeidet skjer på en faglig god og gjennomtenkt måte, med basis i oppdaterte kunnskaper, der også viktige aspekter som livskvalitet og ressursbruk hører naturlig med i en helhet.

Mange avdelinger behandler forholdsvis få pasienter. Vi tror at et samlet godt resultat forutsetter et strukturert og gjensidig samarbeid mellom de ulike leger som er involvert; vanligvis primærlege, kirurg, radiolog, onkolog og patolog. Den pasientnære kontakten og hjelpen som sykepleiere, fysioterapeuter og andre bidrar med er ikke mindre viktig. Ulike tiltak fra bl.a. Den Norske Kreftforenings omsorgssentre og Foreningen for brystkreftopererte vet vi også bidrar positivt i dette viktige arbeidet.

Vi håper den foreliggende framstilling kan være til praktisk hjelp og på den måten være både stimulerende og kvalitetsforbedrende i dette viktige kreftbehandlings og -omsorgsarbeidet.

Arbeidsutvalget i Norsk Bryst Cancer Gruppe har fungert som redaksjonsgruppe og er ansvarlige for den foreliggende utgaven. Innspill og forslag har vi mottatt med glede fra flere hold. Vi vil likevel spesielt takke for de konkrete bidrag som er mottatt fra Mona Bøhn - Radiumhospitalet, Per Bøhler - Radiumhospitalet, Einar Hannisdal - Radiumhospitalet, Pål Møller - Radiumhospitalet, Eli Marie Sager - Ullevål sykehus, Steinar Ø. Thoresen - Kreftregisteret og Jan Erik Varhaug - Haukeland sykehus.

Arbeidsutvalget i Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG)

Professor Stener Kvinnsland, Radiumhospitalet, **Leder NBCG**
Sjeflege Rolf Kåresen, Ullevål sykehus
Professor Per Eystein Lønning, Haukeland sykehus
Seksj. overlege Jon Arne Søreide, Sentr.sh. i Rogaland, **Red.**

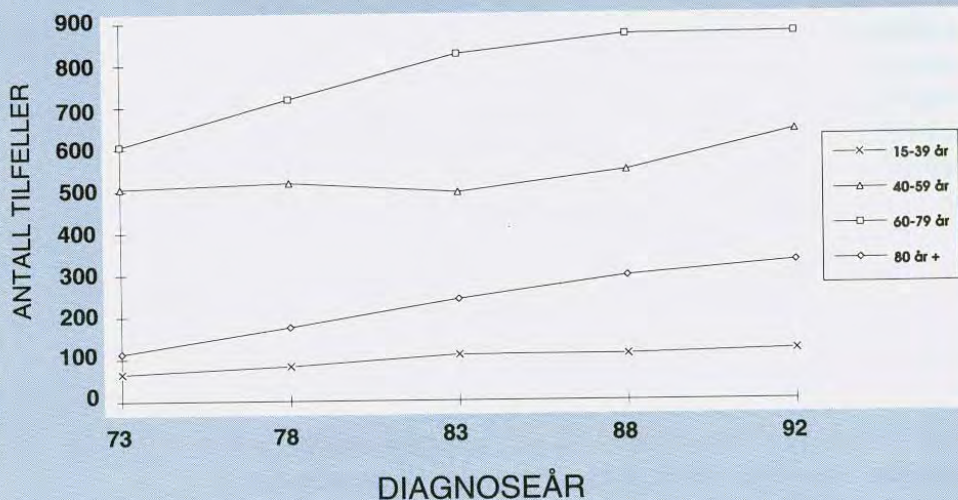
FOREKOMST AV BRYSTKREFT

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 1976 kvinner denne diagnosen. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersjusterte incidens 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. Nesten 2/3 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 incidens av sykdommen finnes i Oslo (94,5 pr. 100 000), mens de nordligste fylkene ligger lavest. Finnmark har en aldersjustert incidens på 51,3 pr. 100 000. Vi tror at denne incidensforskjellen på 84 % er reell, og ikke skyldes forskjeller i diagnostikk eller andre forhold innen sykehus/helsevesen.

INSIDENS AV BRYSTKREFT - NORGE 1973-92



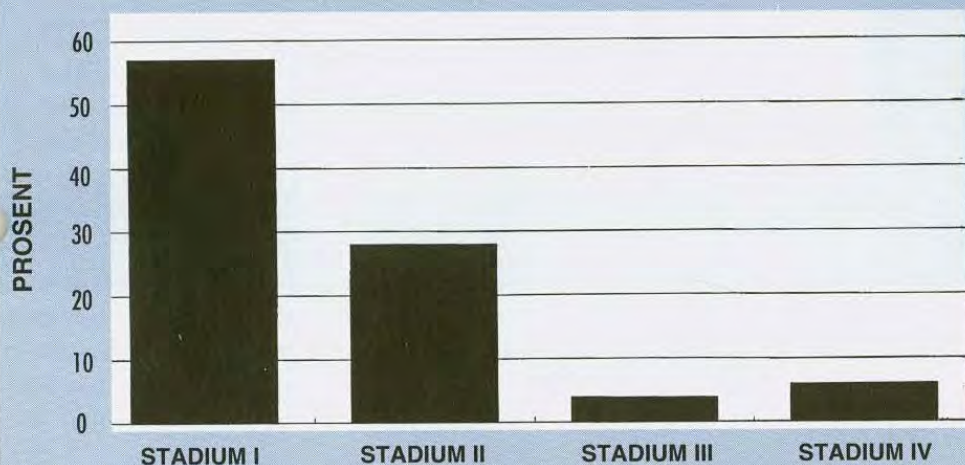
Tabell 1. Antall nye tilfeller av brystkreft i Norge

Aldersgruppe	1973	%	1978	%	1983	%	1988	%	1990	%
15-34 år	23	2	36	2	41	2	38	2	42	2
35-44 år	121	9	111	7	156	9	203	11	226	11
45-54 år	281	22	271	18	251	15	278	15	352	16
55-64 år	338	26	359	24	358	21	320	18	356	18
65-74 år	304	24	377	25	425	24	464	25	466	24
75 år +	222	17	399	23	438	26	519	28	534	27
Sum	1289	100	1524	100	1669	100	1861	100	1976	100

Nesten 60 % av kvinnene har på diagnosetidspunktet 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 (screening) og i diagnostisk utredning (klinisk mammografi) ytterligere vil øke andelen svulster i Stadium I. Derimot synes andelen i Stadium IV å være lite endret over tid. Det er verdt å merke seg at mesteparten av den insidensøkning man har sett i hele den vestlige verden de senere år, synes å diagnostiseres i Stadium I.

STADIUM

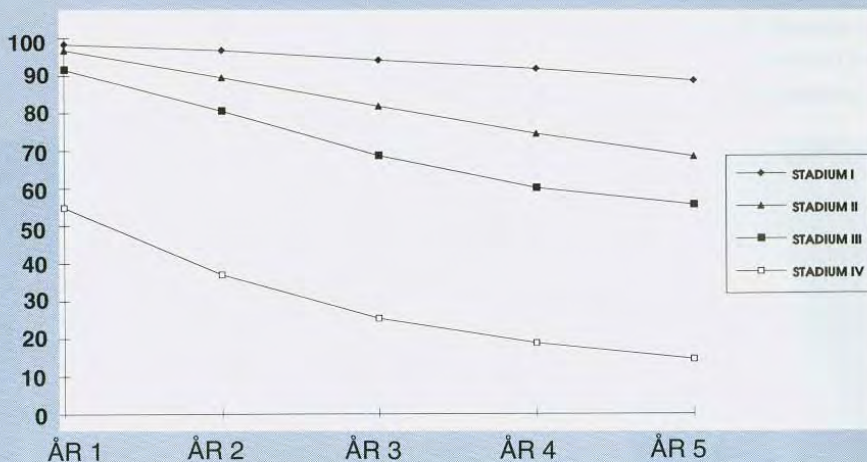
STADIUMFORDELING - BRYSTKREFT - NORGE 1992



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 i Norge 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 88,3 %, mot 14,5 % i Stadium IV. Det er kjent at brystkreftpasienter har en klar overdødelighet i mer enn 20 år etter at diagnosen er stillet. Overlevelsen bedømt etter relativ overlevelse har endret seg svært lite de siste 30 årene.

BRYSTKREFT 84-87 - RELATIV OVERLEVELSE



MAMMOGRAFI-SCREENING

Mammografi brukes som screeningundersøkelse for å finne brystkrefttilfeller i tidlig stadium, i den hensikt å redusere dødeligheten av sykdommen. Begrepet mammografiscreening brukes om en systematisk organisert screeningundersøkelse av **symptomfrie kvinner** hvor det sendes ut invitasjon om deltagelse til kvinner i en bestemt aldersgruppe. Mammografi av symptomfrie kvinner utenfor et slikt screeningprogram kalles «vill-screening» eller «rutinemammografi».

Pr. idag er det i de fleste land i Europa og i USA enighet om at tilbud om mammografiscreening til aldersgruppen 50-69 år kan redusere dødeligheten av brystkreft med ca 30 %. I populasjonsbaserte studier er det ikke vist signifikant dødelighetsreduksjon av brystkreft når screeningtilbudet gis til kvinner 40-49 år. Det er idag enighet om at aldersgruppen 40-49 år bare bør screenes hvis screeningen er knyttet til en randomisert studie.

Case-control studier viser en høyere dødelighetsreduksjon av brystkreft når man sammenligner «ever-screened» med «never-screened». Her er det dødelighetsreduksjon av brystkreft på 43-68 % hos dem som har gått til screening.

Mammografiscreening er en komplisert prosess som omfatter innkalling av kvinner i en gitt aldersgruppe, primærbilledtaking, -fremkalling og -tyding, i noen tilfeller også oppfølgingsmammografi med supplerende cytologi og ultralyd, kirurgiske biopsier og behandling. Mange av de diagnostiserte svulstene vil være svært små, hvilket setter strenge kvalitetskrav til radiolog, patolog og kirurg. Effekten av mammografiscreening er avhengig av høy kvalitet på alle ledd i prosessen.

Det finnes ulemper ved mammografiscreening og blant de viktigste må nevnes: Falske positive etter primærscreeningen, kreftdiagnose hos kvinner med lesjoner som ikke ville ha utviklet seg til klinisk kreft, kvinner som må leve lengre med kreftdiagnosen, og økt angst i befolkningen som en følge av fokuseringen på brystkreft.

En referansegruppe har i juni 1994 avgitt en innstilling om snarlig oppstart av mammografiscreening i 3-4 prøvetylker i Norge, der man ønsker å samle erfaringer med de organisatoriske og tekniske forhold ved mammografiscreening.

BRYSTKREFT OG ARVELIG DISPOSISJON

Med arvelig brystkreft forstår vi kreftsykdom som overveiende sannsynlig skyldes arvefaktorer. Slike tilstander kjennetegnes ved opphopning av (unge) syke i slekten, og/eller pasienten kan ha flere svulster (spesielt kombinasjon av eggstokk-kreft og brystkreft). Snart vil en kunne undersøke dette med gentester hos pasienten.

Gen som opphav til brystkreft er lokalisert til den lange arm av kromosom 17. Dette kan påvises ved indirekte gendiagnostikk (genetisk kobling) i store familier med mange syke. Dette svarer for mindre enn halvparten av arvelig brystkreft, og gir også øket risiko for eggstokk-kreft. Vi regner med mellom 50 og 100 nye pasienter hvert år i de norske familiene med dette arveanlegg. Ved mistanke om slik sykdom, bør familien henvises avdeling for medisinsk genetikk til utredning og veiledning. Oppfølging krever samarbeid med gynekolog. Gendiagnostikk (= påvise arveanlegg direkte i blodprøve fra én person) finnes ikke pr. 1994.

Ser en bort fra de familiene som har arvelig bryst-eggstokk-kreft, synes det ikke å være noen sikker økt risiko for andre kreftformer i familiene. Arvelig tykktarmskreft skyldes andre gener.

Det betyr at gen(ene) som er ansvarlige for hovedparten av arvelig brystkreft, ikke er lokalisert. Ingen direkte gentester er tilgjengelige for vanlig bruk.

OPPFØLGING AV KVINNER MED RISIKO FOR ARVELIG BRYST- KREFT

Nytten av tidligdiagnostikk er å finne og fjerne svulsten før den har spredd seg. Arvelig brystkreft synes å ha like god prognose som ikke-arvelig brystkreft. Anamnestiske opplysninger som tilsier arvelig risiko må få betydning for den årvåkenhet også unge og friske familiemedlemmer møtes med.

Klinisk undersøkelse av erfaren lege er basis, og bør gjøres årlig. Denne legen må samarbeide med erfaren røntgenolog, og man bør gjøre FNAC på liberale indikasjoner (se neste kapittel om utredning). Unge kvinner med vesentlig økt risiko for brystkreft må derfor undersøkes ved poliklinikker som har trippeldiagnostikk tilgjengelig. Undersøkelsene bør starte ved 35 år, ved tidlig sykdomsdebut fra 25 år, og gjøres årlig til 55 års alderen. Utredende avdeling for medisinsk genetikk gir veiledning for dette i hver enkelt familie.

I motsetning til screening av en stor befolkning med lav sykdomsrisiko, vil alle kvinner i høyrisikogruppen ha opplevd sykdom hos nære slektninger. Erfaringen er at de - uten unntak - ønsker størst mulig sikkerhet. «Falske positive» prøvesvar er ikke noe problem i en liten gruppe med høy sykdomsrisiko. Det er sikkerheten for den enkelte som er avgjørende. Sensitivitet ved undersøkelsen kan

derfor presses uten bekymring for en liten reduksjon i spesifisitet.

Utsagnskraften av prøveresultatet blir uansett svært høy på grunn av den høye risiko for sykdom som ligger til grunn.

Behandlingen av pasientene utføres etter vanlige retningslinjer, med ett unntak:

På bakgrunn av teoretiske modeller og klinisk erfaring må vi kunne slutte at kombinasjonen av arvelig disposisjon og påvisning av pre-maligne mammalesjoner (hyperplasi med atypi, in situ cancer) gir en spesiell øket risiko for utvikling av infiltrerende karsinom hos kvinner i denne gruppen. De premaligne lesjoner i brystet hos kvinner som tilhører familier med arvelig brystkreft, bør derfor behandles som infiltrerende kreft i tidlig stadium. Aksillekirurgi er ikke nødvendig.

Seksjon for medisinsk genetikk, Det Norske Radiumhospital, har engasjert seg i opplegget. Det er viktig å evaluere virksomheten, og genetisk utredning bør derfor foregå hos dem så lenge det kapasitetsmessig er hensiktsmessig. På sikt bør genetisk veiledning regionaliseres, uten at en mister muligheten for en samlet vurdering.

Slektene er spredt over hele landet. Likeverdig tilbud uavhengig av bosted forutsetter samordning av utredning og likeverdig undersøkelsestilbud ved alle mammadiagnostiske sentra. Det er avgjørende å vinne raskest mulig erfaring for å begrunne kontrollintervall og -metode hos de yngste, og riktig behandling ved pre-maligne funn.

Kjennetegn på familier med arvelig brystkreft

Følgende situasjoner gir mistanke om arvelig brystkreft, og bør henvises avdeling for medisinsk genetikk til utredning. Seksjon for medisinsk genetikk, DNR tar inntil videre imot henvisninger fra hele landet.

- Fire nære slektninger med brystkreft
- Mor og datter, eller to søstre som begge har fått brystkreft før fylte 55 år
- Pasient med brystkreft før 60 år, og der pasienten enten i tillegg selv eller nær slektning har eggstokk-kreft
- Bilateral brystkreft før 60 år
- Brystkreft før 45 år

BRYSTKREFT- BEHANDLING VED ARVELIG BRYST- KREFT

PRAKTISK GJENNOMFØRING. EVALUERING AV TILTAK

OVERSIKT: SPESIELLE FOR- HOLD VED ARVE- LIG BRYSTKREFT

Praktisk håndtering av familiene

Mistanke om arvelig kreft:

- > Henvisning til genetisk utredning
 - > Etablering av kontrollopplegg for den enkelte
 - > Henvisning for hver enkelt undersøkelse

Ved 25 % eller høyere livstidsrisiko tilrettelegges opplegg for den enkelte. Koordinerende avdeling for medisinsk genetikk rekvirerer hver enkel undersøkelse, og revurderer kontrollopplegget hver gang epikrise om utført undersøkelse kommer. Ved samtidig risiko for eggstokk-kreft samordnes den gynekologiske undersøkelsen. Undersøkelsene rekvireres etter bosted ved nærmeste sykehus med tilstrekkelige ressurser.

Anbefalt undersøkelsesopplegg pr. 01.08.94.:

- Undersøkelsen starter ved fylte 35 år,- ved 25 år i enkelte familier.
- Årlig undersøkelse fram til 55 år, deretter hvert annet år
- Kombinert klinisk og mammografisk undersøkelse med liberal indikasjon for bruk av FNAC. Det er spesielt viktig med erfaren kliniker.
- Ved graviditet erstattes mammografiundersøkelsen med annen billediagnostikk

Konsekvenser av unormale funn :

- Påvisning av infiltrerende karsinom behandles etter vanlige retningslinjer.
- Atypisk hyperplasi eller in situ lesjoner anbefales behandlet som infiltrerende karsinom Stadium I, men uten aksilledisseksjon.

UTREDNING AV PASIENTER MED MAMMATUMORES

Anamnesen bør inneholde opplysninger om:

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

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

Systematisk inspeksjon og palpasjon av mammae, aksiller 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 millimeter), konsistens og bevegelighet i forhold til omliggende strukturer.

Screening mammografi er beskrevet under eget avsnitt (se side 9). 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 <35 år bør mammografi bare utføres på strenge indikasjoner; f.eks. ved sterk klinisk kreftmistanke eller ved familiær høy risiko.

Klinisk mammografi er aktuelt ved:

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

ANAMNESE

PRIMÆR- UNDERSØKELSE

KLINISK UNDER- SØKELSE AV MAMMAE

MAMMOGRAFI

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) og ultralydveiledet FNAC av lesjoner 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.

ULTRALYD- UNDERSØKELSE AV MAMMAE

Denne undersøkelsen kan gi tilleggsinformasjon ved følgende kliniske problemstillinger:

- Non-konklusivt mammografifunn og usikkert palpasjonsfunn
- Hos kvinner <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 ultralydsundersøkelse av mammae bør drives i nært samarbeid med mammografivirksomheten, og gjerne ved at disse undersøkelser utføres ved samme diagnostiske enhet.

TRIPPEL- DIAGNOSTIKK

- Klinisk-undersøkelse
- Mammografi (klinisk)
- FNAC

Trippeldiagnostikken er basis for trygg og rasjonell mammautredning. Samarbeidet mellom kliniker (kirurg), røntgenolog og cytolog (patolog) bør etableres på en slik måte at man til enhver tid kan kommunisere med hverandre om enkeltkasus. Kirurgen er klinisk ansvarlig 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 for midlet på en slik måte at kirurgen blir adekvat informert.

I noen tilfeller vil det bli påvist mammografisk suspekter forandringer i mamma, uten at man klinisk kan palpere noe galt. Selv om stereotaktisk og ultralydveiledet FNAC er i bruk noen steder, vil det da ofte være aktuelt å gjøre merke-mammografi med åpen biopsi.

MERKE-MAMMOGRAFI MED ÅPEN BIOPSI

ANDRE UNDER-SØKELSER

Ved hjelp av mammografi eller ultralyd, plasseres en stålstreng i eller nær den påviste mammalesjonen. 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 (ductalt carcinoma in situ, lobulært carcinoma in situ), med en spesielt god prognose.

Faktorer som kan gi prognostisk informasjon:

Histologisk gradering gir viktig prognostisk tilleggsinformasjon, spesielt for pasientgruppen uten metastaser til aksillære lymfeknuter. Gradering er blitt en viktig faktor hva gjelder indikasjoner for adjuvant systemisk behandling (se kapittel om adjuvant systemisk behandling, side 32). Det anbefales at alle patologisk-anatomiske avdelinger følger NBCG's retningslinjer for rutinemessig rapportering av histologisk gradering.

Hormonreseptoranalyse av tumorvev. 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 immunhisto- eller immuncytologiske 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 tilgjengelige lokoregionale tumorresidiv eller metastaser senere i forløpet. Se forøvrig side 32, om hormonreseptorer.

Det er fortsatt ingen serum-markører som gir vesentlig informasjon til praktisk nytte i diagnostikk, valg av behandling eller evaluering av behandlingseffekt hos kvinner med brystkreft.

Ulike tumor-markører (onkogener, proliferasjonsmarkører, ploiditetsvurdering) 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 i vanlig rutine i Norge er det så langt ikke grunnlag for.

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 brystkreftbehandling, 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 på side 47. Diagnostikk- og behandlingsenhetene anbefales å registrere en del nøkkeldata for sine pasienter, for på den måten å kunne dokumentere kvantitet og kvalitet.

BRYSTKREFTSYKDOMMEN

- Operabel brystkreftsykdom (Stadium I & II)
- Primært inoperabel brystkreftsykdom (Stadium III & IV)

Når brystkreftdiagnosen er verifisert, er det viktig å selektere ut de pasienter som har en primært ikke-operabel brystkreftsykdom (se egen tabell for TNM-systemet og Stadium-inndeling). Dette har betydning for de undersøkelser som er aktuelle før behandlingsstart, og for de behandlingsvalg som må overveies.

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

• blodprøver (preoperative rutineprøver + SR, ALP, γ GT)

- rgt. thorax

Mammografi forutsettes tatt som ledd i diagnostikken. Hvis bryst-konserverende behandling er aktuelt, må pre-operativ mammo-grafi utføres.

Hos kvinner i Stadium III eller IV vil det være aktuelt med en mer omfattende utredning før man tar stilling til behandlingsoptimaliteter. Det er viktig at man diskuterer hvert enkelt tilfelle med onkolog før behandlingstiltak iverksettes, slik at rasjonell utredning og adekvat behandling i størst mulig grad kan tilbys. Denne pasientgruppen (Stadium III & IV) er relativt heterogen, og individuelle behandlingsvalg er derfor ofte nødvendig, noe den onkologiske avdelingen i regionen vil være ansvarlig for.

Som basisutredning vil det være nødvendig med:

- Blodprøver (rutine som ovenfor, inkl. s-Ca⁺⁺)

• Rgt. thorax

• Ultrasonografi av hepar

- Skjelettscintigrافي (rtg. L/S columna + bekken hvis alder \geq 60 år)

• Mammografi

(også for ev. responsevaluering av systemisk behandling)

- Biopsi fra primærtumor for hormonreseptoranalyse

• Andre us. (CT, MRI, skjelett-røntgen etc.) på individuelle indikasjoner.

**OPERABEL
BRYSTKREFT-
SYKDOM**

**PRIMÆRT
INOPERABEL
BRYSTKREFT-
SYKDOM**

PREMALIGNE OG MALIGNE FORANDRINGER I BRYSTET

PREMALIGNE TILSTANDER

Premaligne tilstander kjennetegnes ved at det er histologisk tegn på unormal proliferativ aktivitet enten i gangsystemet (duktalt) eller i de terminale kjertelendestykker (lobulært), men at det *ikke* er tegn til at epitelceller har brutt gjennom basalmembranen. I det øyeblikk gjennombrudd observeres, har man med et infiltrerende karsinom 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, cellenes atypi og vevsarkitektur kan en skille ut følgende premaligne tilstander:

- lobulær og duktal epitelhyperplasi uten atypi
- lobulær og duktal epitelhyperplasi med atypi
- lobulært (LCIS) og ductalt carcinoma in situ (DCIS)

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

EPITELHYPER- PLASIER

Både med og uten atypi gir epitelproliferasjoner i en mammabiopsi øket risiko for senere utvikling av infiltrerende karsinom. Det største og beste materialet har fortsatt Dupont og Page som fant følgende kumulative absolutte risiko for mammacarcinom i prosent etter revisjon av vel 10 000 mammabiopsier med mer enn 17 års oppfølgingstid:

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, og slik samletabellen s. 22 viser, synes det ikke å være grunnlag for spesiell oppfølging.

Risikoen er atskillig høyere for kvinner hvor det er påvist epitelprofilerasjon med atypi, og særlig dersom de kan fortelle om en førstegradsslektning som har brystkreft. Disse kvinner bør tilbys oppfølging som bør bestå i mammografi en gang årlig til fylte 50 år, eventuelt til 55 år ved arvelig disposisjon. Deretter anbefales annethvert år.

Årlig klinisk undersøkelse vil gi øket sikkerhet, og kvinnene bør oppfordres til og instrueres i selvundersøkelse (se tabellen s. 22).

Lobulært carcinoma in situ (LCIS) er kjennetegnet ved at de terminale kjertelstykkene er helt overfylt av epitelceller som ikke infiltrerer gjennom basalmembranen. Tilstanden oppdages praktisk talt alltid i en tilfeldig biopsi gjort for palpabel tumor, som oftest viser seg å være av en annen histologisk type.

Den absolute risiko for utvikling av infiltrerende karsinom ved LCIS er ca. 10 % etter 10 år, 20 % etter 20 år, og ved livstidsobservasjon henimot 30 %. Som oftest er det infiltrerende karsinom av vanlig duktal type. Risikoen for utvikling av infiltrerende karsinom er 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 mamillen og ca. 10 % av det øvrige brystkjertelvevet stående tilbake. I en dyremodell reduseres ikke risikoen proporsjonalt med mengde fjernet brystkjertellev, og en må regne med at gjenstående 10 % av kjertellev etter subkutan mastektomi vil opprettholde risiko for senere karsinomutvikling. Bilateral subkutan mastektomi kan derfor *ikke* anbefales. Behandlingsvalget står dermed mellom bilateral total mastektomi (aksilletoilette skal ikke utføres), eventuelt med primær eller sekundær rekonstruksjon, eller langvarig systematisk oppfølging etter biopsi alene.

Klinisk og mammografisk kontroll supplert med cytologisk undersøkelse synes å være det mest aktuelle alternativ. Haagensen fulgte 297 pasienter med klinisk kontroll alene, og fant at 63 (21 %) utviklet karsinom etter en median oppfølgingstid på 16 år. Bare 11 (4 %) døde av sin cancer. Med dagens mulighet til å supplere klinisk undersøkelse med mammografi, bør mortaliteten bli enda lavere.

Dersom det ikke foreligger en særlig tung slektshistorie (se kapittel om arvelig disposisjon), bør man generelt anbefale oppfølging (screening) etter biopsi alene for lobulært carcinoma in situ (LCIS).

LOBULÆRT CARCINOMA IN SITU

DUCTALT CARCINOMA IN SITU

Ductalt carcinom in situ (DCIS), også betegnet intraduktalt karsinom, må ikke forveksles med invasivt karsinom av ductal type. Tidligere var DCIS en sjelden tilstand og utgjorde kun mellom 1,4 og 5,3% av alle nydiagnostiserte brystkrefttilfeller. Etter hvert som mammografi er blitt mer utbredt, påvises mistanke om slike forandringer hyppigere (mellom 5-10%), og i områder med etablert mammografiscreening utgjør DCIS mellom 25-30% av nye brystkrefttilfeller i første screeningrunde. I senere screeningrunder vil frekvensen være mellom 10-18%.

Hovedproblemet med DCIS er at risikoen for lokalt residiv i brystet etter reseksjon alene er betydelig større enn ved andre pre-maligne lesjoner i brystkjertelvevet. Risiko for residiv avhenger av flere faktorer, og er **større** for:

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

I et pasientmateriale fra Dansk Bryst Cancer Gruppe, med en median oppfølging på nesten 6 år, var residivfrekvensen 9% i ikke-palpable lesjoner med diameter <5mm, 26% ved diameter 10-19mm, og 40% ved diameter > 20mm. For de med små celler var residivfrekvensen 6%, intermediær cellediameter 24% og store celler 44%. For de som hadde comedonekrose var residivraten 48% mot 14% hvor dette ikke kunne påvises. Histologisk subklassifisering ga ingen informasjon hva angår residivfrekvens. Av de 25 som fikk residiv, var fem infiltrerende karsinomer, og 20 fikk nye in situ karsinomer. Andre rapporter har vist en jevn fordeling mellom infiltrerende og in situ karsinomer hos residivpasienter med primært DCIS. De fleste residiv kommer lokalt i nær tilslutning til det primære arret. Den primære mamma-biopsi må derfor ha fri histologisk margin, og mange anbefaler ca. 10 mm fri avstand til tumorområdet.

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 (< 10mm, ikke palpabel), vil få mellom 10 og 15 % residiv hvorav ca. halvparten vil være DCIS, resten infiltrerende karsinomer. Strukturert langtidsoppfølging vil være nødvendig, og en slik kontroll bør kunne oppdage de infiltrerende karsinomer på et så tidlig tidspunkt at minst 50 % kan helbredes ved mastektomi. Likevel vil en sitte igjen med en mortalitet på mellom 2 og 4 % mot nær ingen mortalitet ved mastektomi

primært. Mastektomi må derfor fortsatt betraktes som den mest aktuelle behandling.

For små ikke-palpable, ikke-comedo karsinom, bør kvinnene informeres om muligheten for reseksjonsbehandling og delta i beslutningen. Aksillemetastaser forekommer praktisk talt aldri (<1%) ved DCIS, og aksilledisseksjon skal derfor ikke utføres.

Et annet åpent spørsmål er om stråleterapi reduserer risiko for residiv etter brystbevarende operasjon ved DCIS. Resultater fra enkelte mindre studier indikerer at dette muligens er tilfelle, idet residivfrekvensen da ligger mellom 5 og 25 % med en median oppfølgingstid på 39 - 92 måneder. Kun en randomisert studie er til nå publisert (NSABP B-17), og i denne studien var det en signifikant reduksjon i residivfrekvensen hos de pasienter som fikk postoperativ strålebehandling [28(7%)] versus [64(16%)] uten strålebehandling. Dette omfattet både residiv av in situ-karsinomer og nye infil-
terende karsinomer.

Med den lave residivfrekvens en ser ved mikrofokale, småcellede DCIS er det trolig fortsatt helt forsvarlig å la være postoperativ strålebehandling. Velger man brystbevarende kirurgi til pasienter med tumordiameter >5mm, eller der hvor det finnes comedoforandringer, bør strålebehandling anbefales.

**PREMALIGNE
TILSTANDER
- BEHANDLINGS-
FORSLAG**

Tilstand	Behandling	Reseksjonsrand	Oppfølging
Epitel-profilerasjon uten atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Selvundersøkelse, 1
Epitel-proliferasjon med atypi - se s. 19	Biopsi	Fri eller affisert	Selvundersøkelse, 1 Mammografi, 2 Klinisk undersøkelse, 3
Lobulært carconoma in situ	Biopsi eller total bilateral mastektomi	Fri eller affisert	Selvundersøkelse, 1 Mammografi, 2 Klinisk undersøkelse, 3
Ductalt carcinoma in situ unifokalt < 5 mm	Reseksjon eller total mastektomi uten aksille-disseksjon	Fri	Stråle-terapi etter reseksjon? Selvundersøkelse, 1 Mammografi, 2 Klinisk undersøkelse, 3
Ductalt carcinoma in situ 5-19 mm	Reseksjon eller total mastektomi uten aksille-disseksjon	Fri	Stråleterapi p.o. Selvundersøkelse, 1 Mammografi, 2 Klinisk undersøkelse, 3
Ductalt carcinoma in situ multifokalt/diffust/ > 20 mm comedotype	Total unilateral mastektomi uten aksille-disseksjon	Fri	Selvundersøkelse, 1 Mammografi, 2 Klinisk undersøkelse, 3

1; - Hver 2. måned

2; - Årlig < 50 år, deretter hvert annet år

3; - Årlig

Mellom 70 og 80% av invasive karsinomer i mamma er histologisk av såkalt infiltrerende dukтал type, også kalt carcinoma UNS (uten nærmere spesifikasjon) eller carcinoma NST (of no specific type). Ca. 10% er av infiltrerende lobulær type, mens resten utgjøres av en rekke spesielle typer. Noen av disse har bedre prognose enn gjennomsnittet, f.eks. tubulært karsinom, medullært karsinom, mucinøst karsinom og adenoid cystisk karsinom. Andre typer (uten spesielt god prognose) er papillært, sekretorisk, apokrint og metaplastisk karsinom. Pagets sykdom er nesten alltid forbundet med et underliggende dukтал karsinom.

Den store gruppen av infiltrerende duktale karsinomer er svært variabel, både når det gjelder utseende og prognose. I denne gruppen har det vist seg at tumorstørrelse og histologisk gradering er viktige prognostiske faktorer, spesielt når det gjelder stadium I.

Patologgruppen i NCBG har derfor anbefalt innføring av histologisk gradering av alle infiltrerende duktale karsinomer. Denne anbefaling, med veldefinerte kriterier for histologisk gradering, er sendt alle landets patologilaboratorier.

I stadium I har tumores med diameter større enn 2 cm (målt klinisk) og med histologisk grad II eller III, omtrent lik prognose som stadium II, og disse pasientene < 55 år bør få adjuvant kjemo- og/eller hormonterapi (se side 32). Når det gjelder den kirurgiske behandlingen, er den i prinsipp lik for alle invasive karsinomer.

Ved brystkonserverende behandling vil en vurdering av risikoen for lokale residiv, ut fra histologiske forandringer i primærtumor og tumors omgivelser, være meget viktig. Utbredt dukтал carcinoma in situ (DCIS) i og omkring det infiltrerende karsinom, alder under 35 år og tumor i reseksjonsflaten, synes å indikere øket risiko for lokalt residiv i brystet, mens tumors størrelse synes å være av mindre betydning.

Den patologisk-anatomiske undersøkelse bør inneholde informasjon om:

- **Tumors lokalisasjon, størrelse/diameter(mm) og utbredelse (eventuelt multifokalitet)**
- **Histologisk type**
- **Histologisk gradering**
- **Tumors relasjon til reseksjonskanter, eventuelt til hud og til brystvegg**
- **Antall lymfeknuter med metastaser og totalt antall undersøkte lymfeknuter**

KIRURGI

Målet for primærbehandlingen er å skaffe loko-regional kontroll over brystkreftsykdommen. I dette ligger intensjonen om å forhindre plager av lokal svulstvekst, forebygge lokale residiv og forhindre videre metastasering. Behandlingsmulighetene er kirurgisk fjernelse av svulstvevet 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 aksillen.

Begrensede inngrep («brystbevarende») på brystkjertelen er blitt mer aktuelt, men må kombineres med bestråling mot gjenværende del av mamma. I randomiserte forsøk på utvalgte pasientgrupper er det vist at prognosen (residivfri overlevelse og overlevelse) etter brystkonserverende 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.

Hvis enkel ablatio mammae utføres på pasienter uten klinisk påvisbare aksillemetastaser, vil mellom 15-30% av pasientene få klinisk påvisbare aksillemetastaser i løpet av 5 år. Kirurgisk behandling av mammae bør omfatte et aksilletoilett både i terapeutisk og diagnostisk/prognostisk hensikt.

Aksille-disseksjonens omfang har vært mye diskutert. Desto flere lymfeknuter som fjernes, desto bedre blir grunnlaget for å bedømme spredning til aksillelymfeknutene være. Formell aksilledisseksjon av nivå I og II (se figur side 28) bør gjøres, og da vil minst 6 lymfeknuter være tilgjengelige for histologisk undersøkelse. Eksensive disseksjoner øker risikoen for lymfødem, spesielt hvis aksillen strålebehandles i tillegg. Fjernelse av kun få og tilfeldige lymfeknuter til histologisk undersøkelse gir usikkerhet om hva som er tilbake i aksillen.

Kirurgisk fjernelse av parasternale lymfeknuter gir betydelig morbiditet, og svulstvekst i parasternale lymfeknuter bør eventuelt behandles med stråleterapi. 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 lokal kontroll.

Primær endokrin behandling hos eldre.

Selv om de fleste er best tjent med primær kirurgisk behandling,

kan primær endokrin behandling være aktuelt hos enkelte eldre kvinner (gjerne >75 år) på tross av operabel brystkreft (Stadium I eller II) som ikke vil eller kan opereres av ulike årsaker. Indikasjonen styrkes ved reseptor positivitet og lang sykehistorie (>1 år). Behandlingen er tamoxifen 20 mg x 1 inntil tegn på loko-regional progresjon. Første kliniske evaluering må gjøres innen 2-3 mnd. fra behandlingsstart. Disse pasientene bør følges nøye (kontroll hver 2-3 måneder av lege) for tidlig å fange opp tegn til videre progresjon av loko-regional tumorsykdom.

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

1. Biopsi
2. Modifisert radikaloperasjon
(ablatio mammae med aksille-disseksjon av nivå I+II).
3. Brystbevarende kirurgi
(med aksille-disseksjon av nivå I+II med tillegg av postoperativ strålebehandling mot brystet)

Super-radikale inngrep har ingen plass innenfor dagens primærbehandling av brystkreft. Ved behandlingen av brystkreft i Norge er modifisert radikaloperasjon fortsatt det vanligste inngrepet. Brystkonserverende behandling vil sannsynligvis etter hvert velges av flere pasienter. Hos eldre pasienter og andre med klart begrensede leveutsikter kan en vid eksisjon i lokal anestesi vurderes. For pasienter med sterke kontraindikasjoner mot generell anestesi kan eventuelt ablatio simplex eller en vid eksisjon vurderes utført i lokal anestesi.

1. Biopsi

Biopsi bør utføres med fjernelse av hele tumor (tumorekstirpasjon med reseksjonsgrense i makroskopisk friskt kjertelvev). Snittføring 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.

Merkebiopsi er aktuelt ved mammografisk påviste malignitets-suspekte funn uten palpabel tumor. Merkebiopsi må derfor foregå ved avdeling der mammografiservice er tilgjengelig.

Ved større svulster (T3), ved fikserte eller adherente svulster (T4), fjernes gjerne kun en mindre del av tumor til histologi og reseptorbestemmelse før det endelige behandlingsopplegg bestemmes. (Se s. 36) om Stadium III: Behandling.)

KIRURGISK TEKNIKK OG TAKTIKK I HOVEDPUNKTER

2. Modifisert radikaloperasjon

Denne operasjonen innbefatter mastektomi, disseksjon av aksillen med bevaring av m.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 det bør være 1-2 cm normal hud til hver side for tumor. Det er viktig å dissekere subkutant godt rundt alt mammavev, medialt mot sternum, cranialt mot clavícula 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 pectoralisfascie. Er fascien og pectoralismuskulaturen 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 (se figur side 28). 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 Maddens operasjon og muskelen fjernes ved Pateys modifikasjon. De interpectorale lymfeknuter fjernes med varsomhet idet nervus 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. Aksillen dreneres med vakumdren.

3. Brystbevarende kirurgi

Ved valg av slik behandling, er pre-operativ mammografi nødvendig for å bedømme tumorutbredelse, og for å utelukke multifokalitet. Hovedforutsetning for å bruke brystbevarende kirurgi er at :

- **Kosmetisk resultat etter kirurgi og stråleterapi blir bra**
- **Risikoen for residiv/ny tumor i samme bryst skal være lav; d.v.s. ikke høyere enn lokalresidiv etter mastektomi.**

Reseksjonen må gjøres slik at patologen har mulighet for å identifisere reseksjonskantene. Disse må være frie både for invasive og in situ-forandringer. Slike vurderinger er vanskelige å gjøre på frysesenitt, som derfor ikke bør benyttes til dette formål. Innstøpt materiale kan gi overraskende svar og pasienten bør være forberedt på dette. Tumors størrelse i relasjon til brystkjertelens størrelse er av stor betydning både for det kosmetiske resultat og for muligheten til å oppnå frie reseksjonskanter. Mindre svulster med

perifer beliggenhet er best egnet. Ved sentrale svulster bør papillen fjernes og disse er således mindre egnet for brystbevarende kirurgi.

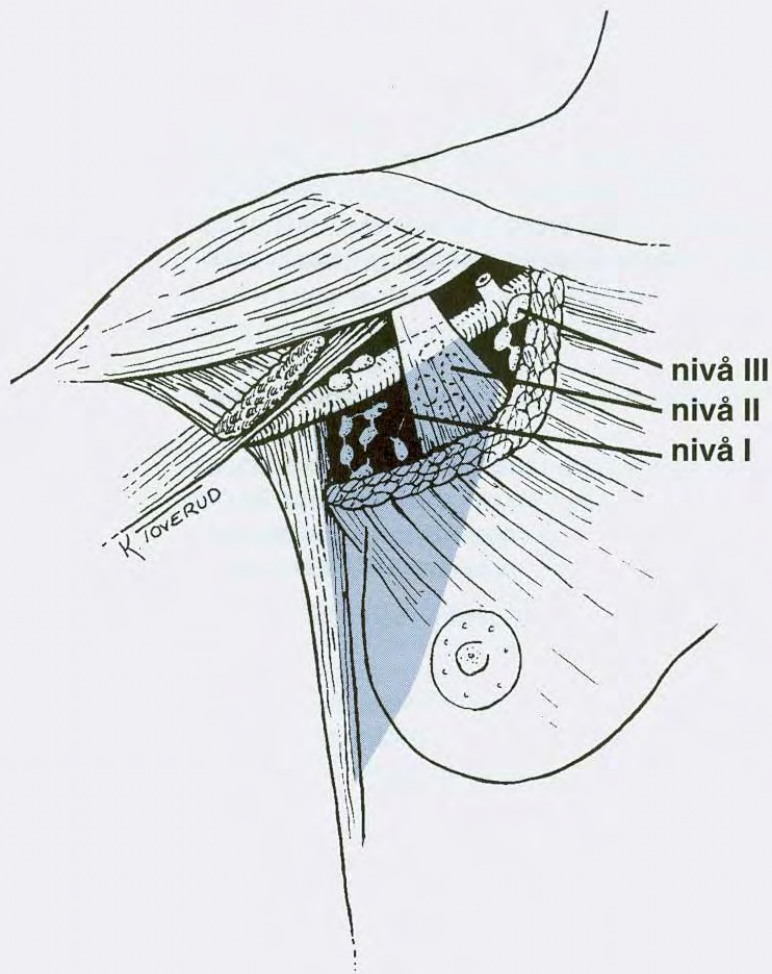
Teknikk

Ved eksisjonen orienteres snittet bueformet. Fjerning av tumor med 1-2 cm tumorfritt mammavev omkring bør tilstrebes. Preparaet 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. Aksilledisseksjonen utføres ved brystkonserverende kirurgi via et separat tverrsnitt i nedre hårgrense, men i samme omfang som ved modifisert radikaloperasjon. Minst 6-8 lymfeknuder bør kunne være identifiserbare i aksillepreparatet for histologisk undersøkelse.

Relative kontraindikasjoner mot brystbevarende behandling:

- **Stor tumor.** Må vurderes i forhold til brystets størrelse, og med tanke på en fri sone på 1-2 cm omkring tumor. Tumor størrelse vurderes klinisk/mammografisk. Tumor diameter > 3-4 cm egner seg sjelden for brystbevarende behandling.
- **Spredte mikroforkalkninger eller andre tegn til multisentrisitet.**
- **Reseksjonskanter ved makro- eller mikroskopisk påvist karsinom (invasivt eller in-situ) eller uttalt hyperplasi med atypi.** Slike funn bør føre til re-reseksjon eller mastektomi.
- **Uttalte DCIS forandringer i eller utenfor den invasive tumorigir i praksis øket risiko for residiv i brystet, og mastektomi bør overveies.**
- **Det synes å være øket risiko for ny tumor/residiv i brystet hos unge (< 35 år).**
- **Kvinner som etter informasjon om alternative operasjonsmetoder, selv ønsker mastektomi.**
- **Kvinner som ikke ønsker, eller klarer å gjennomføre postoperativ strålebehandling.**

NIVÅER VED AKSILLEDISSEKSJON



Standard aksilledisseksjon omfatter nivå I og 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 (f.eks. lang tråd lateralt i preparatet).

Reseksjonsflaten bør bevares intakt. Om kirurgen skjærer gjennom tumor i et mastektomipreparat, bør incisjonen legges fra forsidene, og ikke gå gjennom til preparatets bakflate. Aksilleinnholdet sendes fortrinnsvis på eget glass. Er patologen i tvil om hva som er reelle reseksjonsflater, bør kirurgen kontaktes.

5. Prøve til hormonreseptoranalyse

Det er nå flere forskjellige metoder tilgjengelig for måling av østradiol- og progesteronreseptormengden i tumorvev. Valg av metode må skje 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 umiddelbart og senest innen 15 minutter ved hjelp av tørris, flytende nitrogen, eller i frysebad ved $\pm 40^{\circ}\text{C}$ 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, eller ca. 7x7x7 mm).
- b. Immunhistokjemisk semikvantitativ bestemmelse av østradiol- og progesteron-reseptorer i vanlig formalinfiksert og innstøpt preparat gir vanligvis tilstrekkelig informasjon om tumors hormonavhengighet. Enkelte svakt reseptor positive tumores kan bli klassifisert som negative; prediksjonsverdien av slike resultater er i alle fall lav.
- c. Immuncytokjemisk reseptorbestemmelse på materiale fra finnålpunksjon. Materialet (aspiratet) strykes ut umiddelbart på objektglass, fryses på tørris, og sendes inn frosset. Lufttørkede preparater gir redusert sensitivitet.

Strålebehandling er på samme måte som kirurgi, først og fremst av betydning for å få lokal/regional kontroll over brystkreftsykdommen. Strålebehandling kan gis pre- eller postoperativt, eller som eneste form for lokalbehandling.

Det vanligste er at strålebehandlingen gis postoperativt. Verdien av denne behandlingen er en reduksjon i antall lokale og regionale residiv. Det har ikke vært vist at postoperativ stråleterapi forlenger levetiden. Tvertimot har samleanalyser vist at postoperativ strålebehandling kan ha negativ effekt på langtidsoverlevelsen (mer enn 15 år etter primær behandling).

Det er en klar sammenheng mellom antall positive lymfeknuter (med metastaser) i aksillen og sannsynligheten for lokoregionalt tilbakefall. Hos pasienter med god prognose bør man derfor være tilbakeholden med å gi postoperativ strålebehandling når adekvat kirurgi er utført. Er det påvist 4 eller flere metastatiske lymfeknuter i aksillepreparatet, vil en vanligvis gi strålebehandling. Hensikten er å redusere risikoen for de intraktable lokale residiv.

Postoperativ strålebehandling mot brystet skal alltid gis etter brystbevarende kirurgi for å redusere risikoen for residiv i selve brystet. Dette gjelder også for de fleste in situ cancere (se tabell side 22) - med unntak av de minste (< 5 mm).

Kombinasjon av aksillært glandeltoilette og strålebehandling mot aksillen vil øke risikoen for ødem i overekstremiteten og dysfunksjon i skulderen.

Strålebehandlingen starter vanligvis ikke før det er gått 4-6 uker etter primæroperasjonen.

INDIKASJONER

1. Strålebehandling etter brystkonserverende kirurgi.

Brystkreft opptrer i mange tilfeller multifokalt i brystet. Etter at tumor er fjernet må derfor hele brystkjertelen strålebehandles. Denne behandlingen gjennomføres best med to tangentielle felt hvor hele brystkjertelen er definert som et målvolum. Det mediale feltet vil da gå omtrent til midtlinjen på pasienten. 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 vinkel. Hele brystkjertelen gis 50 Gy, med 2 Gy per fraksjon, 5 fraksjoner per uke. Til selve tumorområdet (tumorsengen) kan man gi en tilleggsdose på 10 Gy, 2 Gy pr. fraksjon. Behandlingen blir gjennomført i løpet av 5-6 uker.

2. Stråleterapi etter modifisert radikaloperasjon, T1 og T2 svulster.

- a. T1-2, pN0 (Stadium I). Strålebehandling anbefales kun i de tilfeller hvor det er foretatt ablatio mammae uten frie mikroskopiske reseksjonskanter. Målvolumet er thoraxveggen. Behandlingen vil vanligvis bli gjennomført i løpet av 5 uker.
- b. T1-2, pN+ (Stadium II). Hos disse pasientene er det vanligvis gjort modifisert radikaloperasjon (ablatio mammae med aksillær disseksjon). Manglende frie reseksjonskanter er også en indikasjon for denne gruppen. Dessuten bør pasienter som har en antatt dårlig prognose (4 eller flere aksillære lymfeknutemestaser i operasjonspreparatet) henvises til den regionale onkologiske avdeling for vurdering med henblikk på postoperativ strålebehandling. Aktuelt målvolum er thoraxvegg, parasternale og aksillære lymfeknuteområder på samme side. Man må ved valg av felt og fraksjonering være oppmerksom på at kombinasjon av aksillært glandeltoilette og aksillebestråling kan øke risikoen for ødem i overekstremitetene.

3. Strålebehandling for T3 -T4 svulster.

(Stadium III; dvs. svulster > 5 cm eller med innvekst i brystvegg eller hud). Pasienter med N2 og N3 er også stadium III og følger opplegget for T3-T4 tumores. Denne pasientgruppen er meget heterogen. Det er svært viktig at den enkelte pasient vurderes både av kirurg og onkolog før behandlingsopplegget fastlegges. Pasientene bør henvises til den regionale onkologiske avdeling for vurdering.

Se forøvrig anbefalinger under avsnitt om generell behandling av Stadium III pasienter (side 36).

4. Strålebehandling alene.

Brukes en sjelden gang ved meget store tumores som mastitis carcinomatosa, eller hvor pasienten selv helt avslår operativ behandling. Kan være et alternativ hvis pasienten ikke kan gjennomføre kombinasjonsbehandling av medisinske grunner.

Adjuvant systemisk behandling gis til pasienter for å redusere risikoen for tilbakefall. Prognostiske faktorer som spredning til lymfeknuter i aksillen og karakteristika ved primærtumor vil kunne indikere øket risiko for residiv. Basert på norske studier med meget lang oppfølgingstid, anbefales nå at adjuvant systemisk behandling også gis til en pasientgruppe uten lymfeknutemetastaser til aksillen. Ut fra størrelsen på primærtumor og den histologiske karakteristikk (gradering) selekteres en gruppe med like stor residivrisiko som pasientene med lymfeknutemetastaser til aksillen.

Adjuvant systemisk behandling gis først og fremst basert på risikovurdering for tilbakefall. Bruken av disse behandlingsmåtene påvirkes av kunnskap om sannsynlighet for effekt av de aktuelle medikamenter. Her legges vekt på sannsynlighet for hormonfølsomhet (reseptorstatus) og alderens betydning for effekt (kjemo-terapi til kvinner under 55 år).

HORMON- BEHANDLING

Brystkjertelvevets vekst og funksjon er avhengig av et komplekst samspill mellom mange hormoner. Denne følsomheten 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-østrogenene (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 operert brystkreftsykdom, og med svulster som er reseptor positive (østrogen og/eller progesteronreseptor verdi ≥ 10 pmol/g), og reseptor ukjente og som har:

1. metastaser til aksillære lymfeknuter (pN+)

2. pas. uten lymfeknutemetastaser(pNo), men med primærtumor 2-5 cm og histologisk grad II eller III.

Fortsatt gjenstår en rekke ubesvarte spørsmål som varighet av tamoxifen behandling, betydningen av kombinasjons-behandling med kjemoterapi sammen med hormonbehandling, og nytten av hormonell behandling hos pasienter uten aksillelymfeknutemetastaser. Disse ubesvarte spørsmål kan kun besvares gjennom prospektive kliniske studier. Pasientene bør så ofte som mulig inngå i disse studiene.

Behandling med tamoxifen 20mg x 1 daglig i 2 år anbefales til både pre- og postmenopausale kvinner. Ved residiv i behandlingsperioden seponeres preparatet. Bivirkninger er vanligvis moderate, og hyppigst rapporteres kvalme og abdominelt ubehag (tabl. kan da 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 hyperkalsemi (kan være livstruende). Hos premenopausale kvinner vil 50% miste menstruasjonen (obs. graviditet må unngås), 20% får uregelmessig menstruasjon og 30% beholder en normal menstrusjon ved hormonell behandling alene.

Det forhold at flere studier indikerer en viss effekt av tamoxifen også ved reseptor negative svulster, samt at tamoxifen synes å ha en gunstig «bivirkningsprofil» blant annet på blodlipidene, reiser spørsmålet om tamoxifen også bør gis til reseptor negative pasienter. De cost-utility analyser som pr. i dag foreligger støtter ikke en slik strategi, og man vil derfor ikke anbefale en slik generell behandling til alle pasienter.

Denne er kun aktuell hos premenopausale kvinner. Medikamentell reversibel kastrasjon (LH-RH analog) er under evaluering (NBCG, adj. protokoll 2). Irreversibel kastrasjon (kirurgisk eller radiologisk) er sjelden aktuelt i adjuvant situasjon.

En omfattende gjennomgang av verdien av kjemoterapi er gjort av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Study. Den omfatter 90,000 kvinner behandlet for brystkreft og der 19,000 er inkludert i 43 randomiserte studier vedrørende adjuvant kjemoterapi, og der pasientene er fulgt opp i 10 år eller mer.

Basert på denne omfattende litteraturen om betydningen av adju-

TAMOXIFEN BEHANDLING

KASTRASJONS- BEHANDLING

KJEMOTERAPI

vant kjemoterapi, anbefales *ikke* perioperativ kjemoterapi lenger som rutinebehandling for kvinner med operabel brystkreftsykdom.

Med bakgrunn i de samme anbefalingene, betydningen av prognostiske faktorer og sannsynligheten for effekt tilrås følgende:

Stadium I (pNo)

Ved tumor størrelse over 20 mm(pT2) og histologisk gradering II eller III, gis adjuvant kjemoterapi til kvinner < 55 år.

Stadium II (pN+)

Adjuvant kjemoterapi gis til alle pasienter < 55 år.

Behandlingen som tilrås er CMF kurer gitt med 3 ukers intervaller til pasienter <55 år (9 kurer i løpet av 6 måneder). Behandlingen bør starte innen 6 uker fra operasjonstidspunkt.

Kjemoterapi gis uavhengig av om det samtidig gis hormonbehandling.

DOSERING

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

**Dag 1 Cyclofosfamid 600mg/m² i.v.
Methotrexat 40mg/m² i.v.
5-fluorouracil 600mg/m² 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.

Det er svært viktig å holde fast ved den intensiteten i behandlingen som tilrås.

Dosereduksjonskjema

Dosering (samtlige stoffer) i % av full dose

Leukocytter (LPK)	Trombocytter (TPK)	
$\times 10^9/l$	$\times 10^9/l$	
>3,0	og	>100 100 %
2,0-3,0	eller	50-100 50 %
<2,0	eller	<50 0 %

Ved LPK <2,0 og/eller TPK <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 <1,0 eller TPK <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 at behandlingen er avsluttet.
- 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. De nyere antiemetika (5HT₃-reseptorblokkere) har god klinisk effekt, og kan brukes på disse pasientene i forbindelse med kjemoterapi.
- 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, der dette starter 24 timer etter infusjonen. Bare ved uttalte symptomer bør cytostaticadosene 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 tas i så fall ut av behandlingen. For å forebygge denne mer vanlige komplikasjon kan en oppfordre pasientene til å drikke rikelig første døgn etter infusjonen (minst 2 l væske).

PRIMÆRBEHANDLING AV CANCER MAMMAE STADIUM III

Stadium III i NBCG omfatter brystkreftsvulster klassifisert som T3 eller T4 og/eller brystkreftsykdom med lokalavansert lymfeknute-metastasering (N2) til aksillen, uten at fjernmetastaser er påvist (se side 49). Denne pasientgruppen er derfor nokså heterogen. Prognosen er alvorlig, med en 5-års residiv-fri overlevelse på rundt 30% for pasientgruppen som helhet. Likevel er det store forskjeller, idet pasienter med T3 svulster synes å ha en vesentlig bedre prognose enn de med T4 svulster. Lokoregionale (ofte diffuse) residiv utgjør et betydelig terapeutisk problem.

Det er ingen generell konsensus vedrørende behandlingen av brystkreftpasienter med stadium III ved diagnosetidspunkt. De fleste er enige om at denne pasientgruppen har behov for multimodal terapi. Begrepet «neo-adjuvant behandling» er de senere år blitt innarbeidet i den medisinske litteratur. Begrepet er kanskje noe misvisende, men brukes om kjemoterapi gitt som primærbehandling, det vil si før applikasjon av lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling).

Responsraten ved bruk av kjemoterapi i denne sammenheng synes å være høyere enn hva man ser ved metastatisk sykdom. Dette synes å være uavhengig av behandlingsregime. Generelt synes det å være høyest responsrate ved de «aggressive» regimer (tilsvarende det man ser ved metastatisk sykdom), men også mildere kjemoterapiregimer kan gi en høy responsrate brukt mot primærtumores.

Status om primær «neo-adjuvant» kjemoterapi ved stadium III kan oppsummeres som følger:

1. Samtlige kjemoterapiregimer som er vist å være effektive ved metastatisk brystkreftsykdom synes å gi gode responsrater også ved primærbehandling av stadium III pasienter. Responsratene synes å være minst like høye som ved metastatisk sykdom.
3. Primær kjemoterapi etterfulgt av adekvat lokal behandling (kirurgi, strålebehandling eller fortrinnsvis begge i kombinasjon) synes å gi bedre lokal kontroll enn kirurgi/stråleterapi uten primær kjemoterapi. Det foreligger lite data fra randomiserte studier.
3. Primær hormonterapi synes ikke å gi de samme responsrater ved Stadium III som primær kjemoterapi.

4. Det er ikke klarlagt hvorvidt kombinasjonsbehandling (kjemoterapi og endokrin terapi) bedrer responsraten ved stadium III, sammenlignet med kjemoterapi alene.
5. En fordel med primær kjemoterapi iverksatt før kirurgi, er at behandlingseffekten kan evalueres, og dermed unngå overbehandling av pasienter der behandlingen ikke viser seg å ha effekt. Dette er også et argument mot å kombinere kjemo- og endokrin-terapi før kirurgi.
6. Teoretisk skulle det være en fordel å sette inn systemisk behandling så tidlig som mulig med tanke på effekt på mikro-metastaser. Så langt mangler vi data som i denne sammenheng kan vise at tidlig systemisk behandling har innvirkning på fjernmetastasing, og dermed for overlevelse.

Enhver pasient med brystkreftsykdom i stadium III burde inngå i en prospektiv studie med tanke på å kunne få mer informasjon om de problemstillinger som er nevnt ovenfor. Pasienter som behandles utenfor trials bør, med bakgrunn i en sannsynlig bedret lokal kontroll, ha primær kjemoterapi. Vi anbefaler at man alltid konsulterer det regionale onkologiske senter før behandlingsvalg tas for stadium III pasienter med primært inoperabel brystkreftsykdom.

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. Det er ikke vist at tidlig diagnostikk av residiv bedrer overlevelsen. Omkring 60% av pasientene har symptomer ved residiv, og ca. 25% av residivene diagnostiseres mellom to planlagte kontroller (intervall residiv). Symptomatiske eller intervall residiv er ikke uavhengige prognostiske faktorer, de er kun korrelert til andre kjente prognostiske faktorer ved residiv.

Hensikten med etterkontroll bør derfor være:

- Informasjon om sykdommen, behandlingen og eventuelle komplikasjoner og funksjonsreduksjon etter primærbehandling
- Sørg for at anbefalt adjuvant behandling gis
- Følge opp pasienter i kliniske studier
- Diagnostikk av residiv/ny tumor, særlig i gjenværende bryst
- Diagnostikk av residiv «i tide» for å unngå unødig morbiditet
- Rådgivning og veiledning (f.eks. om arvelige risikofaktorer i familien, svangerskap, bruk av østrogener.)

Pasienter som er operert for brystkreft bør ha en konsultasjon hos kirurgen 3-5 uker etter utskrivning fra sykehus. De fleste pasienter har da behov for å få en samlet informasjon om sin sykdom og nødvendig behandling. For pasienter som trenger adjuvant systemisk behandling, og som gjerne da er inkludert i prospektive studier, vil informasjonsbehovet være ekstra stort på dette tidspunktet. Generelt er det viktig at sårtilheling, skulderbevegelighet, ødemtendens, protesebruk og kvinnens arbeidssituasjon vurderes. Det er hevdet at komplikasjoner og tilpasningsproblemer som kan følge etter diagnose og behandling av brystkreft, undervurderes og ofte oversees. De første årene etter operasjonen vil det være naturlig at pasienten kontrolleres hos behandleren kirurg eller onkolog, iallfall hva gjelder de pasienter som gis adjuvant systemisk behandling. Etter brystbevarende kirurgi bør kontrollen fortsette i 10 år ved den behandleren kirurgiske avdeling. Alle pasienter bør gjøres oppmerksom på fortsatt mulighet for residiv, og også for kreftutvikling i motsatte/gjenværende bryst.

Kontrollhyppigheten bør stå i forhold til residiv risiko. Residivraten er lav det første postoperative året, og øker i perioden 2-5 år

postoperativt. Fra 5 år faller residivraten igjen. Pasienter med minst 4 positive lymfeknutemetastaser ved operasjonstidspunkt har langt større residivrisiko 2-5 år etter operasjonen. Kontrollene vil måtte tilpasses ulike forhold og individuelle behov. Oppfølgingen vil derfor kunne planlegges ut fra følgende ;

0-3 pos. lymfeknuter, inkludert den brystbevarende gruppen

-> 2 ggr. pr. år i 5 år, deretter årlig

4+ pos. lymfeknuter eller Stadium III

-> 3 ggr. pr. år i 5 år, deretter årlig

Brystbevarende gruppe, uansett alder

-> 2 ggr. første postop.år, deretter årlig i 10 år

Etter mod. rad op. alder <50 år, Stadium I eller II,

-> 1 gang årlig til fylte 50 år

Etter mod. rad. op. alder ≥50 år, Stadium I eller II,

-> annet hvert år

I forbindelse med primærdiagnostikk og -behandling, anbefales følgende referanseblodprøver (preoperative blodprøver + SR, γ GT, ALP).

Ved senere kontroller analyseres kun SR, γ GT og ALP hos pasienter med upåfallende anamnese og klinisk undersøkelse. Det er den grundige kliniske undersøkelse av loko-regionale forhold som er viktigst. Rtg. thorax er ingen rutine undersøkelse og rekvireres kun på kliniske indikasjoner.

Ved mistanke om residiv, anamnestisk eller klinisk, rekvireres utvidet blodprøveprofil, som ved primærbehandlingen. Ved kliniske funn vil aktuelle undersøkelser være rtg. thorax, rtg. L/S columna med bekken, ultrasonografi av lever. I tillegg vil skjelettscintigrafi være aktuelt (Obs! ofte usikker tolkning av positive funn ved skjelettscintigrafi hos kvinner ≥ 65år, eller yngre med kjent osteoporoseproblematikk). Andre undersøkelser retter seg etter de kliniske symptomer og funn.

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

KONTROLL- HYPPIGHET

MAMMOGRAFI- KONTROLL (ANDRE BRYST)

LABORATORIE- UNDERSØKELSE

KONTROLL AV BRYSTKREFT- PASIENTER HOS PRIMÆRLEGE

Det er svært viktig at primærleger også tar del i oppfølgingen av sine pasienter etter en kreftoperasjon. Man bør unngå dobbeltarbeide. I en rekke tilfeller er det både ønskelig og naturlig at primærlegen tar ansvar for kontrollene alene. Noen ganger vil det være praktisk at årskontrollene (f.eks. m/mammografi på sykehuset) skjer på kirurgisk poliklinikk, mens intervallkontroller gjøres av lege på hjemstedet. Pasienter som inngår i prospektive adjuvante studier bør kontrolleres i henhold til aktuell protokoll ved poliklinikk på sykehuset. Følgende anbefaling gis som veiledning;

Lav risiko pasienter (tumor <20 mm, ingen lymfeknutemetastaser) og som da ikke trenger adjuvant systemisk behandling, kan kontrolleres av primærlege etter at kirurgen har sett pasienten 6 mnd. postoperativt. Pasienter med tumor \geq 20 mm, men 0-3 pos. lymfeknuter, kan kontrolleres av primærlege etter 1 - 2 år, hvis pasienten ikke inngår i klinisk studie.

Av ulike årsaker bør kontrollene skje fortrinnsvis ved sykehuspoliklinikk for pasienter som er operert med brystbevarende operasjon, pasienter som har 4+ positive lymfeknuter, og pasienter som har Stadium III. Individuelle og geografiske hensyn bør likevel vurderes i enkelttilfeller.

INFORMASJON TIL PASIENTEN

Informasjonen bør fra første lege-pasient kontakt være saklig og realistisk, og tilpasset den individuelle pasient og situasjon. Opplysninger om behandlingsalternativer bør være så detaljert som pasienten ønsker og ingen pasient overtales til å velge en bestemt behandlingsform. Konserverende mammakirurgi 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 har vist at pasientene trenger mye 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 dette bruk. Kreftforeningen har også etablert «Omsorgssentra» i flere byer i landet. Adresser og tlf.nr. finnes i brosjyren.

FYSIOTERAPI

Fysioterapeuter med omfattende og variert erfaring fra kreftomsorgen, har utarbeidet systematiske rehabiliteringstiltak for kvinner som er behandlet for brystkreft. Disse tiltak skal være tilgjengelige over hele landet. Mange oppnår ønsket resultat etter 6-8 ganger hos fysioterapeut.

Målsetting for behandlingen er:

- normalisert arm/skulderfunksjon
- kunnskap om konkrete fysiske forhold i arm/skulderområdet etter kreftbehandling
- kjennskap til nyttige levereabler for å hindre plager i arm/skulder

Brystkreftererte kvinner bør ved behov få rekvisisjon til fysioterapi når de utskrives fra sykehuset etter primærbehandling. For å oppnå best mulig resultat, påføres rekvisisjonen;

Diagnose: Ca.mamma op. m/gland.toilette + operasjonsdato, og opplysninger om event. tilleggsbehandling

Behandling: Veiledning, bevegelsesterapi og lett massasje

Tid: 40 minutter

Antall: 6-12 ganger

Spesielle forhold :

Stramme lymfekar i aksillen kan opptre hos noen pasienter, oftest 6-10 dager postoperativt. Forsiktige strykninger og tøyninger vil hjelpe de fleste.

Fysioterapeuten må også være oppmerksom på muskelfunksjonene i skulder/arm regionen etter en operasjon, og tilrettelegge for en tilpasset opptrening av funksjon og styrke.

Hos kvinner som får kombinasjonsbehandling med kirurgi og postoperativ strålebehandling mot thorax- og/eller aksillefelt, kreves det ekstra årvåkenhet for å unngå utvikling av et permanent lymfødeme i armen. Tidlig oppfølging hos kvalifisert fysioterapeut med forsiktig manuell armbehandling, bevegelsesterapi, veiledende forholdsregler og eventuelt komprimerende armstrømpe, kan forhindre permanente plager.

Et plagsomt og permanent lymfødeme krever behandling etter massasjer og teknikker for fysikalsk lymfedrenasje. Trygdekontoret gir full refusjon etter honorartakst på rekvisisjon fra lege (Rikstrygdeverkets forskrifter 7/93 til kap. 1 § 4). Flere fysioterapeuter rundt om i landet er kyndige i lymfødembehandling. Et lymfødeme kan skyldes tilbakefall av brystkreftsykdommen. Dette må vurderes før drenasjebehandlingen starter. I enkelte tilfeller kan bruk av pulsator være et nyttig hjelpemiddel som et supplement til den øvrige lymfødembehandlingen. Pulsatoren prøves ut i samarbeid med fysioterapeut. Hvis terapeuten anbefaler denne til egenbehandling i hjemmet, søkes Trygdekontoret om bidrag til innkjøp. Pasienten betaler en egenandel som depositum, og pulsatoren er

FORENINGEN FOR BRYSTKREFT- OPERERTE

Trygdekontoets eiendom (Rikstrygdeverket 3/92 kap 02-13 pkt. 3.14).

Det vil være viktig at alle sykehus som har oppgaver innen brystkreftbehandling, også har kvalifiserte fysioterapeuter som deltar aktivt i behandlingsteamet. En god kommunikasjon til fysikalske institutt vil komme pasientene direkte til gode etter utskrivning fra sykehuset.

Foreningen for brystkreftopererte er en landsomfattende organisasjon med 40 lokalforeninger. Foreningens aktive medlemmer består av kvinner som selv er operert for brystkreft. Hovedoppgaven er å fremme de brystkreftoperertes interesser overfor helsemyndigheter, protese-/utstyrforhandlere og andre. Foreningen tar initiativ til å danne lokale selvhjelpgrupper, og den arrangerer temakvelder eller hyggekvelder for medlemmene. Foreningen tilbyr også besøkstjeneste i sykehuset til pasienter som nylig er operert for brystkreft. Mange pasienter vil ha nytte av de praktiske råd og den støtte som kan gis av kvinner som selv har vært i en tilsvarende situasjon tidligere. Foreningen, som er tilsluttet Den Norske Kreftforening, gir ut en vattprotese som er beregnet for bruk like etter operasjonen.

FOLKETRYGDEN

Folketrygden gir i tillegg til refusjon for sykehusoppholdet og arbeidsuførhet, støtte til fysikalsk behandling og anskaffelse av ekstern brystprotese.

Pasienter som opereres for brystkreft og får fjernet lymfekjertler i aksillen har ved behov rett til fysioterapi inntil 40 ganger, når fysioterapi begynner innen et halvt år fra avsluttet medisinsk behandling (Rikstrygdeverkets melding til kap. 2, nr. 26/92, § 4 pkt. 4). De færreste kvinner trenger så omfattende behandling.

Folketrygden godtgjør utgifter til anskaffelse av brystprotese mot at det fremlegges legeattest. Ved fornyelse av protese er ny legeerklæring ikke nødvendig. Folketrygden yter også godtgjørelse til spesielle klær under visse forhold for den som bruker brystprotese.

Medikamenter som inngår i adjuvante behandlingsopplegg skrives på blå resept hvis det ikke gis annen beskjed. Adjuvante kjemoterapibehandlinger belastes det enkelte sykehus som gir behandlingen. Generelt får pasienter med langtkommen kreft 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».

Selv om de aller fleste brystkreftopererte pasienter tilpasser seg bruken av ekstern protese, bør pasientene være kjent med mulighetene for rekonstruksjon, vanligvis et år etter at den primære operasjonen er utført. Strålebehandlingen er ingen kontraindikasjon mot rekonstruksjon. Kirurgisk rekonstruksjon med innleggelse av protese eller muskulokutan transposisjon (latissimus dorsi lapp) reduserer ikke leveutsiktene. 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 tilstander vil for mange pasienter sannsynligvis være mer akseptabelt dersom rekonstruksjon også kan tilbys pasientene.

LITTERATUR

GENERELT

1. Donegan WL Spratt JS. Cancer of the breast. 3rd. ed. WB Saunders, Philadelphia 1988.
2. Fentiman IS. Detection and treatment of early breast cancer. London, Martin Dunetz 1990.
3. Powles TJ, Smith IE (eds.). Medical management of breast cancer. London, Martin Dunetz 1991.
4. Bland KI, Copeland EM, III (eds.): The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. WB Saunders, Philadelphia 1991.
5. Harris JR, Hellman J, Henderson IC, Kinne DW. Breast diseases. JB Lippincott Co, Philadelphia, 2nd. Ed., 1991.
6. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer. A review. N Engl J Med 1992; 327, pp.319-28, 390-98, 473-80.
7. El-Ashry D, Lippman ME. Molecular biology of breast carcinoma. World J Surg 1994; 18: 12-20.
8. Lynch HT, Lynch J, Conway T et al. Hereditary breast cancer and family cancer syndromes. World J Surg 1994; 18: 21-31.

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. Tubiana M, Koscielny S. Natural history of breast cancer. Recent data and clinical implications. Breast Cancer Res Treat 1991; 18: 125-140.

SCREENING:

1. Consensus statement: Report of the European Society for Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Committee (1993). The Breast 1993; 2, 209-16.
2. Nystrom L, Rutquist LE, Wall S, et al: Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet 1993; 34: 973-78.

FOREKOMST, UTREDNING, KIRURGI OG PATOLOGI.

1. Consensus meeting. Is fibrocystic disease of the breast precancerous? Arch Pathol Lab Med 1986; 110:171-3.
2. Skjorten 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.
3. Stoll BA. Quantifying the risk of breast cancer. Eur J Surg Oncol 1991;17: 36-41.

4. Posner MC, Wolmark N. Non-invasive breast cancer. A review. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21:155- 64.
5. Page DL, Dupont WD. Benign breast disease: Indicators of increased breast cancer risk. *Cancer Detect Prev* 1992;16: 93-97.
6. 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.
7. Blichert-Toft M. Surgeon's dilemma: In situ carcinoma of the female breast with special reference to limited surgery. *Ann Med* 1993; 25: 3-4.
8. Ottesen GJ, Graversen HP, Blichert-Toft M. Ductal carcinoma in situ of the female breast. Short term results of a prospective nationwide study. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1183-93.
9. Page DL, Jensen RA. Evaluation and management of high risk and premalignant lesions of the breast. *World J Surg* 1994; 18: 32-38.
10. Frykberg ER, Bland KI. Management of in situ and minimally invasive breast carcinoma. *World J Surg* 1994; 18: 45-57.
11. Philip J, Harris WG, Wi jesinghe DP. The optimum extent of axillary surgery for the staging of breast cancer. *Surg Res Comm* 1987;1:57-61.
12. 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: 682-687.
13. Sachs NPM, Barr LC, Allan SM, Baum M. The role of axillary dissection in operable breast cancer. *Breast* 1992; 1: 41-49.
14. Blichert-Toft M. Brystbevarende terapi ved carcinoma mammae. Psykosociale aspekter, indikasjoner og begrensninger. *Ugeskr Læger* 1992; 154: 3670- 5.
15. 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- 8.
16. Aas T, Valen B, Varhaug JE, Mella O. Brystbevarende kirurgi ved cancer mammae. Erfaringer fra Haukeland sykehus 1983-88. *Tidskr Nor Lægeforen* 1990;110:196-200.
17. Melsom H, Høie J. Brystbevarende behandling ved carcinoma mammae. Erfaringer etter 10 år. *Tidskr Nor Lægeforen* 1991;111:677- 80.
18. Fisher B, Constantino J, Redmond C et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581- 6.

19. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. pp 300-311. In.: Page DL, Anderson TJ: Diagnostic histopathology of the breast. Churchill Livingstone 1987
20. Kincaid SB: Breast reconstruction: A review. *Ann Plast Surg* 1984; 12:431- 48.
21. Malata CM, Sharpe DT. On the safety of breast implants. Review. *Breast* 1992;1: 62-75.

STRÅLEBEHANDLING

1. Harris JR. Postmastectomy radiotherapy. In Harris JR, Hellman J, Henderson IC, Kinne DW. *Breast diseases*. JB Lippincott Co, Philadelphia, 2nd. Ed., 1991.
2. Auquier A, Rutquist LR, Høst H, et al. Post-Mastectomy megavoltage radiotherapy: The Oslo and Stockholm trials. *Eur J Cancer* 1992; 28 : 433- 7.
3. Cuzick J., Stewart H., Peto R., et al. Overview of Randomized Trials Comparing Radical Mastectomy without Radiotherapy Against Simple Mastectomy with Radiotherapy in Breast Cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 7-14.
4. Cuzick J., Stewart H., Rutquist J, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participate in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*, in press 1994.

SYSTEMISK BEHANDLING

1. National Institutes of Health Consensus Conference: Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991, 265: 391- 5.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992: 339: pp.1-15, 71-85.
3. Davidson NE, Abeloff MD. Adjuvant therapy of breast cancer. *World J Surg* 1994; 18: 112- 16.
4. Aas T, Varhaug JE, Kolnes J, Søreide JA, Lønning PE. Primærbehandling av lokalavansert brystkreft med bruk av neoadjuvant kjemoterapi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 668- 70.
5. Corry J, Lønning PE. Systemic therapy in breast cancer. Efficacy and cost utility. *Pharmaco Economics* 1994; 5: 198-212
6. 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.
7. Harbitz TB. Cancer mammae. Tamoxifen som primærbehandling av eldre kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988;108:546-7.
8. Gazet J-C, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Sutcliffe R, Quilliam J, Lowndes S. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 207- 14

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- 86.
3. Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB et al. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 55-60.
4. Mellink WAM, Holland R, Hendriks JHCL et al. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 1844- 8.
5. Hannisdal E, Gundersen S, Kvaløy S et al. Follow-up of breast cancer patients stage I-II: A baseline strategy. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 992- 7.

SIOTERAPI

1. Bøhn M. Kreftpasienter og fysioterapi. Kommuneforlaget 1990.
2. Engeset A, Petlund CF. Lymfødem - Klinikk og behandling, Tano 1988.
3. Tema « Brystkreft». *Fysioterapeuten* 1992; 5: 4-19.
4. Bøhn M, Engelstad R, Noer R, Skard R. Kvalitetsutvikling i fysioterapi - brystkreftererte kvinner. *Fysioterapeuten* 1994; 2: 11-15.

REGISTRERINGSSKJEMA VED BRYSTKREFT

Pasientnr.:

Fødselsnr.:

Etternavn:

Fornavn:

Egen lege: Navn:

Adresse:.....

MENOPAUSAL STATUS/TUMORKARAKTERISTIKA

Hvis postmenopausal,
alder ved menopause

Hvis ikke, dato for
siste menustrasjon

Side

Klinisk størrelse

Ipsilaterale aksillære knuter

Høyre

Ikke metastasesuspekter

Venstre

mm

Metastasesuspekter - mobile

- fikserte

PRIMÆRBEHANDLING

Operasjonsdato
(siste inngrep, primær beh.)

Bryst

Aksille

Vid excisjon

Ingen behandling

Ablatio mammae

Biopsi

Aksille toilette

PATOLOGISK ANATOMI & RECEPTORSTATUS

Største målte tumordiameter (mm) (pT)

Histologisk gradering (1 - 3):

Histologisk subklassifisering av primærtumor:.....

Reseksjonskanter: fri usikre med karsinom ikke unders.

Østrogen-reseptor:..... Progesteron-reseptor:.....

Antall us. aksille lymfeknuter: LK med metastaser:

ADJUVANT BEHANDLING

Start dato:

Endokrin behandling:

Kjemoterapi:

Strålebehandling:

NBCGs praktiske stadielinndeling:

Stadium I:	pT1	pN0	M0
	pT2	pN0	M0
Stadium II:	pT1	pN+ (<N2)	M0
	pT2	pN+ (<N2)	M0
Stadium III:	T1-2	N2-3	M0
	T3-4	N0-3	M0
Stadium IV:	Enhver T	Enhver N	M1

CANCER MAMMAE

**Norsk Bryst Cancer Gruppe
(NBCG)**

Norsk Kirurgisk Forening
Norsk Onkologisk Forening
Den Norske Kreftforening