

Brystkreft

Diagnostikk og behandling

En veiledning

6. utgave, 2000

Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG)
Norsk Kirurgisk Forening
Norsk Onkologisk Forening
Den Norske Kreftforening

INNHALDSFORTEGNELSE

TNM-KLASSIFIKASJON	2
Klinisk TNM:	2
Histologisk pTNM:	2
INNHALDSFORTEGNELSE	4
FORORD	5
FOREKOMST AV BRYSTKREFT	7
STADIUM	8
OVERLEVELSE	9
MAMMOGRAFI-SCREENING	11
BRYSTKREFT OG ARVELIG DISPOSISJON	12
UTREDNING AV PASIENTER MED MAMMATUMORES	17
REGISTRERING	20
BRYSTKREFTSYKDOMMEN	23
Operabel brystkreftsykdom	23
Primært inoperabel brystkreftsykdom	23
PREMALIGNE TILSTANDER	25
Epitelhyperplasier	25
Lobulært Carcinoma in Situ (LCIS)	27
Ductalt Carcinoma in Situ (DCIS)	28
Invasiv brystkreft	30
LOKAL OG REGIONAL BEHANDLING	33
KIRURGI	35
BEHANDLING AV BRYSTKREFT HOS ELDRE KVINNER	38
BEHANDLING AV BRYSTKREFT HOS MENN	48
STRÅLEBEHANDLING	39
ADJUVANT SYSTEMISK BEHANDLING	42
HORMONBEHANDLING	42
KJEMOTERAPI	44
PRIMÆRBEHANDLING AV CANCER MAMMAE STADIUM III	49
AVSLUTTEDE OG PÅGÅENDE PROTOKOLLERTE ADJUVANTE STUDIER	51
KONTROLL OG REHABILITERING	53
FYSIOTERAPI	56
FORENINGEN FOR BRYSTKREFTOPERERTE	58
FOLKETRYGDEN	58
FORSLAG TIL REGISTRERINGSSKJEMA VED BRYSTKREFT	65
STADIEINNLEDNING I HENHOLD TIL TNM-SYSTEMET	66
STIKKORDSREGISTER	67
KJEMOTERAPI VED CA. MAMMAE (SKJEMA FOR FEC KUR)	70
ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT (FLYTDIAGRAM)	72
NYTTIGE ADRESSER OG TELEFONNUMMER	74

FORORD

Norsk Brystcancer Gruppe (NBCG) utgir nå 6. reviderte utgave av denne praktisk og klinisk rettede veilederen, som første gang ble distribuert i 1981. Hensikten er å bedre kvaliteten og øke engasjementet innen diagnostikk, behandling og omsorgsarbeid i forbindelse med brystkreftsykdommen i vårt land.

Skandinavisk og internasjonalt samarbeid gir oss muligheter for å tilpasse egne behandlingsprogrammer i tråd med det vi opplever er beste klinisk praksis hos våre samarbeidspartnere. Utveksling av slike erfaringer sammen med andre forskningsresultater innen brystkreftdiagnostikk, -behandling og -omsorg har gjort at innholdet i den foreliggende utgaven av «Blåboka» er blitt oppjustert og endret på flere områder.

Denne publikasjonen er 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. Dette viktige arbeidet må skje på en faglig god og gjennomtenkt måte med basis i oppdatert kunnskap, der også viktige aspekter som livskvalitet og ressursbruk naturlig hører med.

Mange avdelinger behandler få pasienter. 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 blant andre Den Norske Kreftforenings omsorgs-sentre og Foreningen for brystkreftopererte bidrar også positivt i dette viktige arbeidet.

Arbeidsutvalget i Norsk Bryst Cancer Gruppe har fungert som redaksjonskomite og er ansvarlige for den foreliggende utgaven. Vi har mottatt innspill og bidrag fra flere, men vil i særlig grad takke alle medlemmer av Styringsgruppen i NBCG for deres hjelp og medvirkning.

Denne utgaven av «Blåboka» vil bli lagt ut på Den Norske Kreftforenings inter-nettadresse www.kreft.no i løpet av første halvår 2000. NBCG vil oppdatere inter-nettutgaven en gang i året.

Arbeidsutvalget i
Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG)

Seksjonsoverlege dr.med. Bjørn Erikstein (*leder av NBCG*), Onk. avd., DNR, Oslo
Seksjonsoverlege dr.med. Hans E. Fjøsne, Kir. avd., RIT, Trondheim
Professor dr.med. Per Eystein Lønning, Onk. avd., Haukeland sykehus, Bergen
Avd.overlege dr.med. Jon Arne Søreide (*red.*), Kir. avd., Sentralsjukehuset
i Rogaland, Stavanger

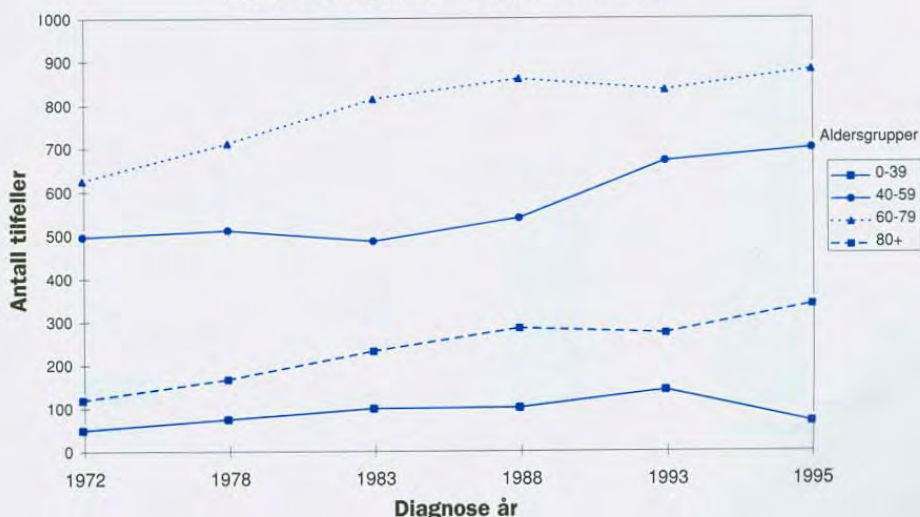
Forekomst av brystkreft

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør omlag 23 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Hver 12. kvinne vil utvikle brystkreft. I 1995 fikk 2021 kvinner denne diagnosen. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersjusterte insidensen har økt fra omlag 60 pr. 100 000 til omlag 92 pr. 100 000 på 25 år, som tilsvarer en reell insidensøkning på 55 % i denne tidsperioden.

Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 60 år. Over 50 % av de

nye tilfellene forekommer i denne aldersgrupper. Bare 4% (77) nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år. Likevel utgjør brystkreft omlag 35% av nye krefttilfeller i denne aldersgrupper. Den høyeste insidensen av sykdommen finnes i Oslo (97,0 pr. 100 000), mens de nordligste fylkene ligger lavest. Finnmark har en aldersjustert insidens på 61,8 pr. 100 000. Vi tror at denne insidensforskjellen på 57 % er reell, og ikke skyldes forskjeller i diagnostikk eller andre forhold innen helsevesenet.

Insidens av brystkreft - Norge 1972 - 1995



Tabell 1. Antall nye tilfeller av brystkreft i Norge

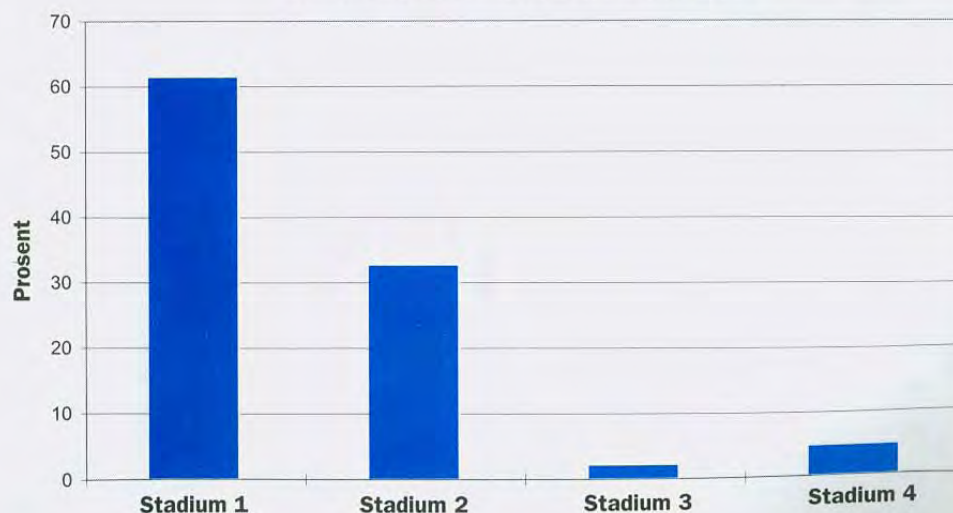
Aldersgrupper	1973	%	1978	%	1983	%	1988	%	1993	%	1995	%
0-39	65	5	82	5	107	6	109	6	150	8	77	4
40-49	220	17	182	12	211	13	271	15	369	19	350	17
50-59	285	22	336	23	282	17	275	15	309	16	357	18
60-69	351	27	365	24	425	26	417	23	380	19	409	20
70-79	255	20	353	24	397	24	451	25	463	24	480	24
80+	113	9	175	12	240	14	293	16	282	14	348	17
Sum:	1289	100	1493	100	1662	100	1816	100	1953	100	2021	100

Stadium

Seksti prosent av kvinnene har på diagnosetidspunktet påvisbar sykdom kun 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 mam-

mografi) ytterligere vil øke andelen svulster i Stadium I. Derimot synes andelen pasienter med brystkreftsykdom i Stadium IV å være lite endret over tid. Det er verdt å merke seg at mesteparten av den observerte incidensøkningen de senere år utgjøres av kvinner med med brystkreftsykdom i Stadium I.

Stadiumfordeling - Brystkreft i Norge 1995



Overlevelse

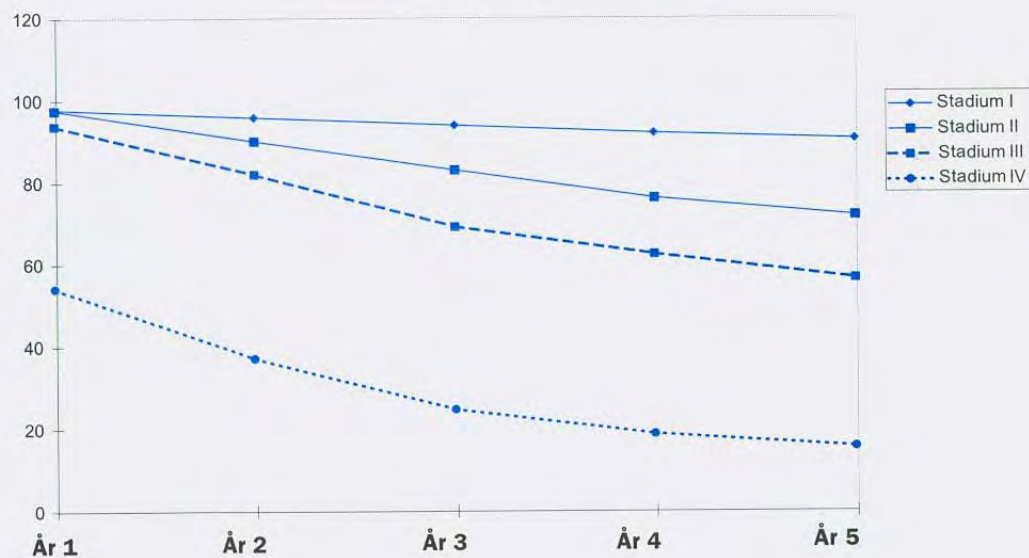
Årlig dør 750-800 kvinner av brystkreft i Norge. Dødeligheten har vært relativt konstant i mange år.

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 88 - 92 - Relativ overlevelse



Mammografi-screening

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

Resultater fra studier i Skandinavia, Europa forøvrig og USA viser at mammografiscreening av kvinner i aldersgruppen 50-69 år kan redusere dødeligheten av brystkreft med ca 30 %. I enkelte populasjonsbaserte screeningstudier med kvinner i aldersgruppen 40-49 år er det også påvist en vesentlig dødelighetsreduksjon av brystkreft. I Norge har man valgt å prioritere innføring av mammografiscreening for aldersgruppen 50-69 år fordi gevinsten er vist å være så stor og vitenskapelig godt dokumentert for denne aldersgruppen.

Fra januar 1996 startet man organisert screening i Akershus, Hordaland, Oslo og Rogaland. Kvinner i

alderen 50-69 år er invitert til undersøkelse hvert annet år i prosjektperioden som er planlagt å vare i fire år. Prøveprosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Sosial- og Helsedepartementet, Kreftegisteret (som har den nasjonale prosjektledelse), Statens helseundersøkelser, Statens strålevern og fylkeskommunene. I den første screeningrunden i de fire prøvefylkene ble omlag 160 000 kvinner invitert. Frammøteprosenten var ca. 80%, med noe variasjon mellom fylkene. Det ble påvist 1 000 tilfeller av brystkreft, inklusive in-situ karsinomer. Hos kvinner med screeningpåviste invasive svulster var tumordiameter ≤ 15 mm i 70% av tilfellene, og bare 20 % av kvinnene hadde lymfeknutemetastaser til aksillen.

Det er vedtatt (Stortingsvedtak, juni 1998) landsdekkende utbygning av mammografiscreening for kvinner i aldersgruppen 50-69 så snart personellsituasjonen tillater det. I løpet av kommende år vil Agderfylkene, Telemark, Troms og Finnmark starte opp med screeningtilbud.

Brystkreft og arvelig disposisjon

Mellom 15-20% av de nydiagnostiserte brystkreftpasientene vil kunne ha én eller flere mer eller mindre perifere slektninger med brystkreft («familiær brystkreft»). En egentlig arvelig risiko for brystkreft («arvelig brystkreft»), forenlig med autosomal arvegang, finner vi imidlertid kun hos 5-7% av brystkreftpasientene. Mutasjoner i enkeltgener er påvist som årsak til denne arvelige disposisjonen. Noen av mutasjonene kan medføre en betydelig øket livstidsrisiko, angitt å være opp i mot 50-60%, for utvikling av brystkreft hos enkelte av disse kvinnene. Arvelig betinget brystkreft oppfattes å ha like god prognose som brystkreft forøvrig. Så langt, men også i overskuelig framtid, vil vurdering av om det foreligger en arvelig disposisjon i hovedsak måtte basere seg på familieopplysninger. Identifisering av predisponerende mutasjoner hos de affiserte kvinnene kan være et hjelpemiddel i håndteringen av familiene.

Kjennetegn på familier med arvelig brystkreft

I denne vurderingen vektlegges antall tilfeller med brystkreft i familien,

forekomst i flere generasjoner, alder ved diagnose, bilateralitet, ovarialkreft hos andre familiemedlemmer og brystkreft hos menn i familien. Både mors og fars slekt må vurderes.

Ved mistanke om arvelig brystkreft i familien bør de familiemedlemmer som ønsker det henvises til utredning og genetisk veiledning ved en av de regionale avdelinger¹ for medisinsk genetikk.

Kontaktpersonen/pasientens adresse vil være veiledende for hvilken av de regionale avdelinger som skal utføre den klinisk-genetiske utredning og veiledning. Kvinner med følgende familiehistorie bør henvises:

1. Brystkreft før 45 år hos førstegradsslektning
2. Brystkreft før 55 år hos 2 førstegradsslektninger (mor-datter, søstre)
3. Fire nære slektninger med brystkreft
4. Brystkreft hos førstegradsslektninger før 60 år dersom slektningen selv, eller annen slektning har ovarialkreft
5. Bilateral brystkreft før 60 år

¹Avd. for medisinsk genetikk, Haukeland sykehus, 5021 Bergen — Avd. for medisinsk genetikk, Ullevål sykehus, 0407 Oslo — Seksjon for medisinsk genetikk, Onkologisk avd., DNR, Montebello, 0310 Oslo og Avdeling medisinsk genetikk, RiTø, 9038 Tromsø.

Oppfølging etter at genetisk risiko er vurdert

Klinisk undersøkelse + mammografi er basisundersøkelser. FNAC, eller om nødvendig annen biopsimetode, bør benyttes på liberale indikasjoner. Kvinnene selv bør oppfordres til regelmessig egenundersøkelse. Omfanget av og innholdet i kontroll-opplegget for denne gruppen kvinner er under løpende evaluering og justering.

Kvinner med høy risiko (>25% livstidsrisiko) for arvelig brystkreft

1. Regelmessige undersøkelser igangsettes generelt ved 30 års alderen, og ved spesiell tidlig sykdomsdebut i familien 10 år før tidligste debut, men ikke før 25 år.
2. Årlig klinisk undersøkelse og mammografi til fylte 55 år.
3. Gynekologisk årlig undersøkelse vil være aktuelt hos kvinner med ovarialkreft i familien.
4. Etter fylte 55 år anbefales rutinemessig mammografikontroll hvert annet år. Postmenopausale predisponerte kvinner har fortsatt en høyere kreftrisiko enn jevnaldrende kvinner, og supplerende diagnostiske tiltak bør utføres på liberale indikasjoner.

Genetisk disposisjon for brystkreft gir øket risiko også for andre kreftformer enn bryst- og eggstokk kreft. Likevel er det ut fra litteraturen ikke

indikasjon for spesielle screeningtiltak.

Behandling

Pasienter med arvelig brystkreft behandles etter de samme retningslinjer som pasienter med sporadisk brystkreft. Profylaktisk mastektomi og/eller ovarektomi kan vurderes hos enkelte høyrisikopasienter. Slike tiltak kan redusere risikoen for utvikling av kreft, men fjerner ikke risikoen helt. Kirurgisk/klinisk informasjon og god medisinsk genetisk veiledning er en forutsetning for pasientens medvirkning til å velge behandlingsstrategi.

Molekylærbiologisk gentesting er fortsatt på utprøvningsstadiet. Man kan anta at individuell molekylærbiologisk kunnskap i noen sammenhenger vil kunne bedre grunnlaget for individuell veiledning med hensyn til risikoanalyser. Vanligvis vil det være gunstig og nødvendig at kvinnen får god tid til å vurdere sin situasjon før behandlingsvalg tas.

Det er i dag ikke grunn til å fraråde P-piller som prevensjon til kvinner med brystkreft i familien, spesielt ikke dersom det samtidig er tilfeller av ovarialkreft i familien.

Hormonell substitusjonsbehandling postmenopausalt bør vurderes individuelt og inkludere vurdering av andre risikofaktorer som osteoporose og hjertesykdom.

I forskningssammenheng pågår det nå en registrering og evaluering av kvinner og familier med arvelig brystkreft og bryst-/eggstokk kreft. Videre informasjon om inklusjonskriterier og opplegg kan fås ved hen-

vendelse til Seksjon for medisinsk genetikk, DNR, avdeling for medisinsk genetikk, Ullevål sykehus, Avdeling for medisinsk genetikk, Regionsykehuset i Tromsø og Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland sykehus i Bergen.

Adgang til oppsøkende genetisk virksomhet i forhold til gjeldende helselovgivning.

Disse forhold er belyst i rundskriv IK-7/98; sak 98/424 fra Statens Helsetilsyn. I dette rundskrivet oppsummeres følgende:

De tilfeller hvor pasienten på eget initiativ selv ønsker å gi opplysninger til slektningene, reguleres ikke av helselovgivningen. Det vil her være opp til den en-

kelte pasient om pasienten ønsker å gi denne type opplysninger om seg selv til sine slektninger, og i såfall om pasienten finner det riktig å informere disse om risiko for at de kan være disponert for arvelig sykdom. Legen vil kunne utarbeide skriftlig informasjonsmateriell om den arvelige sykdom som pasienten kan utlevere til berørte slektninger.

I de tilfeller hvor det finnes berettiget og akseptabelt å gi informasjon til pasientens slektninger, er det Helsetilsynets erfaring at pasienten i all hovedsak selv ønsker å gi slik informasjon. Dersom pasienten ikke kan eller vil informere berørte slektninger, eller pasienten er død, må legen etter en konkrete vurdering ta stilling til hvorvidt legeloven § 31, 2.ledd eller § 37 gir adgang til slik informasjon.

Utredning av pasienter med mammatumores

Anamnese

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 menopause
- alder ved første fødsel
- tidligere mamma-sykdommer, evt. med biopsisvar
- aktuell tumor/funn oppdaget av pasienten selv, egen lege eller tilfeldig (dvs. ved mammografi)

Klinisk undersøkelse av mammae

Systematisk inspeksjon og palpasjon av mammae, aksiller og fossae supra- og infraclaviculares 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.

Klinisk undersøkelse av mammae hører med til enhver generell helsekontroll for kvinner > 35 år.

Mammografi

Screening mammografi er beskrevet under eget avsnitt (se side 11). Klinisk mammografi gjøres hos kvinner som har symptomer eller funn i mammae.

Det tas minst to projeksjoner av hvert bryst, og bildene kan suppleres med forstørrelsesbilder (konbilder). Hos unge kvinner bør mammografi bare utføres på strenge indikasjoner; f.eks. ved klinisk kreftmistanke og ved familiær høy risiko etter genetisk rådgivning.

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)

Noen kommentarer til mammografi- bruk og -henvisning:

1. Kvinner i aldergruppen 50-69 år, som bor i de aktuelle prøvefylker (antallet er planlagt utvidet allerede fra 1999/2000) bør stimuleres til å møte fram til den offentlige screening når de blir innkalt. Kvinner utenom denne aldersgruppen, og kvinner som bor i fylker uten «prøveprosjekt-screening», og som ikke har en klinisk eller genetisk indikasjon for mammografi må, om de selv ønsker det, henvises til et privat røntgen institutt for egen regning for å få utført mammografi-undersøkelse (screening utenom det offentlig organiserte Mammografi-prosjektet). Det er idag ingen dokumentasjon på at kvinner <40 år har nytte av årlig mammografi som en del av en generell helsekontroll. For aldersgruppen 40-49 år er det ut fra enkelte nyere studier reist spørsmål om en mulig gevinst i form av redusert dødelighet. Denne gevinsten er likevel betydelig mindre enn tilsvarende for aldersgruppen 50-69 år. Hvor vidt kvinner <50 år bør anbefales mammografiscreening, er derfor fortsatt et åpent spørsmål.

2. Lege henviser til klinisk mammografi etter retninglinjer som er presentert ovenfor. Hos pasienter med palpabel mammatumor/sterk kreftmistanke vil det, alt etter de lokale ordninger som finnes rundt i landet, være aktuelt å henviser til «Kirurgisk poliklinikk»,

«Brystpoliklinikk» eller «Mamma-diagnostisk senter» som kan tilby adekvat trippeldiagnostikk. Vi anbefaler sterkt at primærleger og sykehusavdelingen etablerer gode samarbeidsordninger som sikrer kvalitet, kapasitet og god pasientflyt med korte ventetider.

3. Mammografi - noen kjøreregler :
- Tett og knudret fibroadenomatose er ingen grunn for mammografiundersøkelse i seg selv. Disse kvinnene har ingen overhyppighet av brystkreft, og bør bare henvises hvis spesifikke kliniske symptomer/funn finnes.
 - Oppstart med p-piller eller hormonsubstitusjon er ingen indikasjon for mammografi i seg selv. Vedvarende østrogen-substitusjon er heller ikke indikasjon. Mammografi er aktuelt ved kliniske symptomer/funn.
 - Brystkreft hos unge kvinner er svært sjelden. Forandringer i brystene hos kvinner <35 år oppfattes ofte som nyoppståtte kuler eller klumper. Disse varierer ofte med menstruasjonssyklus. Ofte forsvinner disse forandringene spontant. Det er derfor god grunn til å se an situasjonen 1-2 mnd/menstruasjonssyklus hos disse unge kvinnene. Mammografi som undersøkelse er mindre sensitiv hos yngre kvinner med tett kjertelstruktur. Hvis videre undersøkelse er aktuelt og ønskelig, anbefaler vi heller at kvinnen henvises direkte til den lokale «Brystpoliklinikk»-

/«Mammadiagnostiske senter» for relevante diagnostiske tiltak.

- Arvelig risiko. Ved mistanke om genetisk problemstilling bør ikke henvisning til mammografiundersøkelse og etablering av regelmessige oppfølgingsundersøkelser gjøres før kvinnen/familien er vurdert av spesialist i medisinsk genetikk. Se eget avsnitt om problemstillingen (side 13).

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 (mammografi-veiledet) og ultralydveiledet FNAC av lesjoner som ikke kan erkjennes klinisk.

Et nært samarbeid mellom patolog/cytolog, ansvarlig kliniker og radiolog er nødvendig for at denne metoden skal fungere trygt.

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 brystkreftdiagnosen, er tilstrekkelig for videre behandlingstiltak.

Ultralydundersøkelse av mammae

Denne undersøkelsen kan gi tilleggsinformasjon ved følgende kliniske problemstillinger:

- Non-konklusivt mammografi-funn og usikkert palpasjonsfunn
- Påvisning av abscess ved akutt mastitt
- Ultralydveiledet FNAC ved non-palpable lesjoner
- Pre-operativ merking av non-palpable fortetninger
- Hos pasienter hvor mammografi ikke kan gjennomføres

Ultralydundersøkelse av mammae er et supplement til mammografivirk-somheten, og disse to undersøkelsene bør 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 enkelt-kasus. Kirurgen er ansvarlig overfor den enkelte pasient, og skal trekke de nødvendige kliniske konsekvenser av de funn som blir gjort. Det er derfor nødvendig at mammografi-funn og cytologisvar blir besvart og formidlet på en slik måte at kirurgen blir adekvat informert.

I noen tilfeller vil det bli påvist mammografisk suspekter forandring-er i brystkjertelen uten at man klinisk kan palpere noe galt. Malignitet bør utelukkes/bekreftes på basis av FNAC eller «sylinderbiopsi», som

hos noen utføres stereotaktisk under mammografi- eller ultralydveiledning.

Diagnostisk merkebiopsi er en annen hyppig anvendt metode for dette formålet. Ved hjelp av mammografi eller ultralyd, plasseres en stålstring i eller nær den påviste mammalesjonen. Dette vil være en veileder for kirurgen når eksisjonsbiopsien utføres (i generell- eller lokal-anestesi). Biopsipreparatet undersøkes med preparatmammografi 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. Er FNAC utført på forhånd, slik at de cytologisk «sikre benigne / sikre maligne» svulstene er sortert ut, er andelen maligne svulster i disse biopsiene enda høyere.

Andre undersøkelser

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). Det anbefales at alle patologisk-anatomiske avdelinger følger NBCGs retningslinjer for rutinemessig rapportering av histologisk gradering.

Hormonreseptoranalyse av tumorvev. Dette er viktig informasjon med tan-

ke på behandlingsvalg, både i den adjuvante situasjonen og hvis pasienten senere får residiv.

Undersøkelsen har vært etablert i mange år, og har blitt utført ved at frosset vev er blitt analysert biokjemisk. Den biokjemiske analysen er imidlertid for en stor del erstattet av reseptoranalyse direkte på histologiske snitt og cytologiske preparater, noe som er blitt mulig ved hjelp av immunohisto- og immunocytologiske teknikker. Det er grunn til å understreke nødvendigheten av at reseptoranalyse blir forsøkt gjort både av primærtumor og eventuelt av lokoregionalt tumorresidiv eller metastaser senere i forløpet.

Det er fortsatt ingen serummarkører som gir nyttig informasjon i klinisk diagnostikk, valg av behandling eller evaluering av behandlingseffekt hos kvinner med brystkreft.

Ulike tumormarkører (onkogener, proliferasjonsmarkører, ploiditetsvurdering) fra svulstvevet 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 idag ikke funnet grunnlag for.

REGISTRERING

Avdelinger som har ansvar for primærutredning og behandling av kvinner med brystkreft skal ha en journal som inneholder relevante opplysninger som er 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. Mange kirurgiske avdelinger er bidragsyttere til prospektive adjuvante studier. Dette er positivt for den generelle kliniske brystkreftbehandling i vårt land. I vårt oversiktlige land er mulighetene for denne kliniske forskningsaktiviteten et

fortrinn som vi bør søke å utnytte best mulig til glede for en stor gruppe med kreftpasienter.

Forslag til et enkelt registrerings-skjema for noen viktige primærdata finnes på side 65. Diagnostikk- og behandlingsenhetene anbefales å registrere en del nøkkeldata for sine pasienter, for på den måten å kunne dokumentere både kvantitet og kvalitet.

Videre
Utredning ved

Se neste
side

ikke for delt.

Utredning og diagnose Brystkreftsykdommen

- **Operabel brystkreftsykdom** (T₁₋₂, N₀₋₁, M₀; Stadium I & II)
- **Primært inoperabel brystkreft sykdom** (T₁₋₄, N₀₋₂, M₁; Stadium III & IV)

Når brystkreftdiagnosen er verifisert, er det viktig å identifisere pasienter som har en primært ikke-operabel sykdom (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.

Operabel brystkreftsykdom

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

- blodprøver (preoperative rutineprøver + event. ALP, gGT)
- rtg. thorax

Mammografi forutsettes tatt som ledd i diagnostikken. Hvis brystbevarende behandling er aktuelt, må preoperativ mammografi utføres.

Primært inoperabel brystkreftsykdom

Hos kvinner i Stadium III eller IV vil

det være aktuelt med en mer omfattende utredning før man tar stilling til behandlingsalternativer. 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 nødvendige, noe den onkologiske avdelingen i regionen vil være ansvarlig for.

Som basisutredning vil det være nødvendig med:

- Blodprøver (rutine som ovenfor, inkl. s-Ca ++)
- Rtg. thorax
- Ultrasonografi av lever
- Skjelettscintigrafi (rtg. L/S columna + bekken hvis alder ≥ 60 år)
- Mammografi (også for ev. responsevaluering av systemisk behandling)
- Biopsi fra primærtumor for hormonreseptoranalyse
- Andre us. (CT, MR, skjelettrøntgen etc.) på individuelle indikasjoner

+ Wendy

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. Hvis et gjennombrudd av basalmembranen identifiseres, er det et infiltrerende karsinom, 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 interobservervariasjon i de histologiske diagnoser.

Epitelhyperplasier

Både med og uten atypi gir epitelhyperplasier 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, jfr. skjema på neste side.

Risiko for brystkreft etter påvist epitelhyperplasi med og uten atypi

Biopsisvar	Risiko for brystkreft		
	Etter 10 år	Etter 20 år	Relativ risiko
Epitelhyperplasi uten atypi	3%	5%	1,6
Epitelhyperplasi med atypi	7%	13%	4,4
Epitelhyperplasi med atypi, samt førstegradsslekting med brystkreft	11%	32%	8,9

Risiko for brystkreft etter påvist pre-maligne mammalesjoner¹

Histologisk lesjon	Økt risiko for brystkreft	Risiko-lokalisering
	Moderat	
Atypisk duktal hyperplasi	3-5 x	generell (begge bryst)
Atypisk lobulær hyperplasi	4-5 x	generell (begge bryst)
Papilom med atypi	4-5 x	lokalt (aktuelt bryst)
	Øket	
LCIS	9-11 x	generell (begge bryst)
Non-comedo DCIS	9-11 x	lokalt (aktuelt bryst)
	Betydelig øket risiko	
Comedo DCIS	10-15 x	lokalt (aktuelt bryst)

¹JA Simpson & D Page. Pathology of preinvasive and excellent-prognosis breast cancer. Curr Opin Oncol 1997; 9: 512-19

Normalbefolkningens risiko for å utvikle mammakarcinom over en 20-årsperiode fra 35 - 55 år er ca. 2,5 %, og i perioden 50 - 70 år 4,8 %.

Kvinner med epitelproliferasjoner uten atypi har knapt noen høyere risiko enn gjennomsnittet. Det synes derfor ikke å være grunnlag for spesiell oppfølging.

Risikoen er atskillig høyere for kvinner hvor det er påvist epitelproliferasjon med atypi, og særlig hvis de har en førstegradsslektning med brystkreft. Disse kvinnene bør tilbys oppfølging som består i årlig mammografi-undersøkelse til fylte 50 år, eventuelt til 55 år ved arvelig disposisjon. Deretter anbefales mammografi annet hvert år.

Årlig klinisk undersøkelse vil kunne gi økt sikkerhet, og kvinnene bør oppfordres til og instrueres i selvundersøkelse.

Lobulært carcinoma in situ (LCIS)

LCIS er kjennetegnet ved at de terminale kjertelstykkene er helt overfylt av epitelceller som ikke infiltrerer gjennom basalmembranen. Tilstanden oppdages praktisk talt alltid tilfeldig i en biopsi gjort for palpabel tumor som er av en annen histologisk type.

Den absolutte risiko for utvikling av infiltrerende karsinom ved LCIS er ca. 10 % etter 10 år, 20 % etter 20 år, og ved livstidsobservasjon henimot 30 %. Det infiltrerende karsinomet hos pasienter med LCIS er oftest av duktal type. Risikoen for utvikling av infiltrerende karsinom er like stor i det kontralaterale som i det biopserte brystet. Ensidig ablatio redu-

serer 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 det øvrige brystkjertelvevet stående tilbake. I en dyremodell reduseres ikke risikoen proposjonalt med mengde fjernet brystkjertelvev, og en må regne med at gjenstående 10 % av kjertelvev etter subkutan mastektomi vil opprettholde risiko for senere karsinomutvikling. Bilateral subkutan mastektomi kan derfor ikke anbefales.

Behandlingsvalget står dermed mellom bilateral total mastektomi (aksilettoilette skal ikke utføres), eventuelt med primær eller sekundær rekonstruksjon, eller langvarig systematisk oppfølging etter biopsi alene.

Klinisk og mammografisk kontroll supplert med cytologisk undersøkelse av mistenkelige forandringer 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).

Duktalt carcinoma in situ (DCIS)

DCIS, også betegnet intraduktalt karsinom, må ikke forveksles med invasivt karsinom av duktal 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%). I områder med etablert mammografiscreening utgjør DCIS 25-30% av de nye brystkrefttilfeller i første screeningrunde. I senere screeningrunder vil andelen være 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 DCIS svulster
- Comedotype (med nekroser) enn for ikke-comedo
- Storcellet enn for småcellet
- Diffust utbredt enn for mikrofokale

I et pasientmateriale fra Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG), med en median oppfølging på nesten 6 år, ble følgende observasjoner gjort:

DCIS: lesjonens størrelse/type	Residiv frekvens
Ikke-palpabel, diameter < 5 mm	9%
Diameter 10-20 mm	26%
Diameter > 20 mm	40%
Små celled type	6%
Intermediær celle-type	24%
Storcellet type	44%
Ikke-comedo nekrose	14%
Comedo nekrose	44%

De fleste residiv kommer lokalt i nær tilslutning til det primære arret. Den primære mammabiopsi må derfor ha fri histologisk margin, og mange anbefaler en fri avstand til tumorområdet på ≥ 10 mm.

Behandles DCIS med mastektomi vil selv pasienter 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 (≤ 10 mm, 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 mortaliteten være mellom 2-4 %, sammenlignet med nærmest ingen mortalitet ved primær mastektomi. Mastektomi må derfor fortsatt betraktes som den mest aktuelle behandling.

Kvinner med små ikke-palpable, ikke-comedo karsinomer, bør informeres om muligheten for reseksjonsbehandling og delta i beslutningen. Lymfeknutemetastaser 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 infiltrerende karsinomer.

Med den lave residivfrekvens en ser ved mikrofokale, småcellede DCIS lesjoner er det trolig fortsatt helt forsvarlig å la være postoperativ strålebehandling.

Velger man brystbevarende kirurgi til pasienter med tumordiameter >10mm, eller finnes det comedoforandringer, bør strålebehandling anbefales.

PREMALIGNE TILSTANDER: BEHANDLINGSFORSLAG

Lesjon	Kirurgi	Reseksjonskant	Strålebehandling
Epitelproliferasjon uten atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Nei
Epitelproliferasjon med atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Nei
LCIS	Biopsi eller Ablatio mammae bilateralt*	Fri eller affisert	Nei
DCIS, unifokalt, Grad I, ≤ 10 mm	Vid eksisjon	Fri**	Nei
DCIS, unifokalt, Grad I, 11-20 mm	Vid eksisjon eller Ablatio mammae*	Fri**	Ja, etter vid eksisjon
DCIS, unifokalt, Grad II + III, 0 - 20 mm	Vid eksisjon eller Ablatio mammae*	Fri**	Ja, etter vid eksisjon
DCIS, multifokalt, og alle > 20 mm	Ablatio mammae*	Fri	Nei

* uten aksilledisseksjon

** hvis vid eksisjon er utført, anbefales minst 5 mm fri reseksjonskant

For kvinner som ved biopsi har fått påvist LCIS, eller som er behandlet for DCIS, bør oppfølging for kvinner < 50 år inkludere årlig mammografi. For kvinner ≥ 50 år anbefales mammografi annet hvert år (som i det offentlige screeningprogrammet).

INVASIV BRYSTKREFT

Mer enn 80% av brystkjertelens invasive karsinomer er histologisk av infiltrerende duktal type. Omlag 10% er av infiltrerende lobulær type, mens ulike andre typer utgjør resten. 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 dukalt 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 for pasienter med brystkreftsykdom i stadium I.

Patologgruppen i NBCG har derfor

anbefalt innføring av histologisk gradering av alle infiltrerende duktales karsinomer. Denne anbefalingen med veldefinerte kriterier for histologisk gradering, er sendt til alle landets patologilaboratorier.

Pasienter uten lymfeknutemetastaser, men med tumordiameter > 2 cm (T₂, målt klinisk) og med histologisk grad II eller III, har omtrent samme prognose som pasienter i stadium II (pN+). Disse pasientene bør få adjuvant kjemo- og/eller hormonterapi etter gjeldende retningslinjer. Når det gjelder den kirurgiske behandlingen, er den i prinsippet lik for alle invasive karsinomer.

Ved brystbevarende behandling vil en vurdering av risikoen for lokale residiv ut fra histologiske forandringer i primærtumor og tumors omgivelser være viktig. Utbredt duktalet carcinoma in situ (DCIS) i og omkring det infiltrerende karsinom, alder under 35 år og tumor i reseksjonsflaten synes å gi en øket risiko for lokalt residiv i brystet. Tumor 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 reseksjonsskanter, eventuelt til hud og til brystvegg
- Antall lymfeknuter med metastaser og totalt antall undersøkte lymfeknuter
- Hormonreseptoranalyse basert på immunhistokjemi eller -cytologi

*disk ut Bphlet/Reed
lobulære vs grad*

Lokal og regional behandling

Kirurgi

Målsettingen for behandlingen er å etablere loko-regional kontroll over brystkreftsykdommen, samt å bedre muligheten for helbredelse. I dette ligger intensjonen om å forhindre plager av lokal svulstvekst, forebygge lokale residiv og forhindre videre metastasering.

Behandlingsmulighetene er kirurgisk fjerning av svulstvevet eller bestråling i tumoricide doser. Kirurgi og strålebehandling har 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 studier er det vist at prognosen (residivfri overlevelse og overlevelse) etter brystbevarende behandling er like god som etter mer omfattende kirurgiske inngrep.

Observasjonstidene i disse studier nærmer seg 20 år. Den årlige risiko for lokalt residiv er 1% de første 5 år etter brystbevarende kirurgi som innbefatter postoperativ strålebe-

handling av brystet.

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

Aksilledisseksjonens omfang har vært mye diskutert. Jo flere lymfeknuder som fjernes, desto bedre blir grunnlaget for å bedømme om spredning til aksillelymfeknutene har funnet sted. Formell aksilledisseksjon av nivå I og II bør gjøres. Da vil minst 6-8 lymfeknuder være tilgjengelige for histologisk undersøkelse. Ekstensive disseksjoner øker risikoen for lymfødem, spesielt hvis aksillen må strålebehandles i tillegg. Fjerning av få og tilfeldige lymfeknuder til histologisk undersøkelse gir usikkerhet om hva som er tilbake i aksillen.

Kirurgisk fjerning av parasternale lymfeknuder gir betydelig morbiditet, og svulstvekst i parasternale lymfeknuder bør eventuelt behandles med stråleterapi. Det samme gjelder svulstvekst i supraklavikulære lymfe-

knuter. Hos pasienter som har 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.

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 aksilledisseksjon av nivå I+II)
3. Brystbevarende kirurgi (med aksilledisseksjon av nivå I+II, med tillegg av postoperativ strålebehandling mot brystet)

Superradikale 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 som en hovedregel utføres ved at hele tumor fjernes (eksi-

sjons-biopsi = tumor-ektirpasjon med reseksjonsgrense i makroskopisk friskt kjertelvev). Snittføringen velges i forhold til den videre kirurgi som måtte bli aktuell. Vev til reseptorbestemmelse må tas samtidig, hvis ikke reseptorbestemmelse blir gjort immunhistokjemisk. Resttumor 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 malignitetssuspekterte funn uten palpabel tumor. Merkebiopsi må derfor foregå ved avdeling der mammografiservice er tilgjengelig.

Pasienter som har større svulster (T₃), eller fikserte og/eller ulcererende svulster (T₄), bør henvises til regional onkologisk avdeling for videre håndtering. Den morfologiske diagnosen stilles i første omgang cytologisk ved at FNAC utføres. Noen avdelinger vil også kunne få informasjon om hormonreseptor status basert på cytologiske preparat. Biopsi utføres ved at en mindre del av tumor (insisjonsbiopsi eller sylindربیopsi) ektirperes til histologisk undersøkelse og reseptorbestemmelse før det endelige behandlingsopplegg bestemmes. Kliniske studier som inkluderer biopsi kan være aktuelle, og onkolog bør derfor involveres før dette gjøres.

2. Modifisert radikaloperasjon

Denne operasjonen innbefatter mastektomi og 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 clavicula og caudalt mot costalbuen. Overflødig hud i lengderetningen kan fjernes ved V-formede insisjoner. Hudlappene bør av kosmetiske grunner være jevntynke. Ablasjonen skal omfatte alt kjertel-vev med underliggende pectoralis-fascie. Er fascien og pectoralismuskulaturen tumorinfiltrert, bør den sternale del av m. pectoralis major fjernes. M. latissimus dorsi, laterale kant av m. pectoralis major og vena axillaris vil være landemerker under aksilledisseksjonen. Krysningen mellom vena 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 thoracodorsale kar må bevares. De intercosto-brachiale nervegrener kan også bevares i mange tilfeller. Aksillen dreneres med vakumdren.

3. Brystbevarende kirurgi

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

Hovedforutsetning for å bruke brystbevarende kirurgi er at :

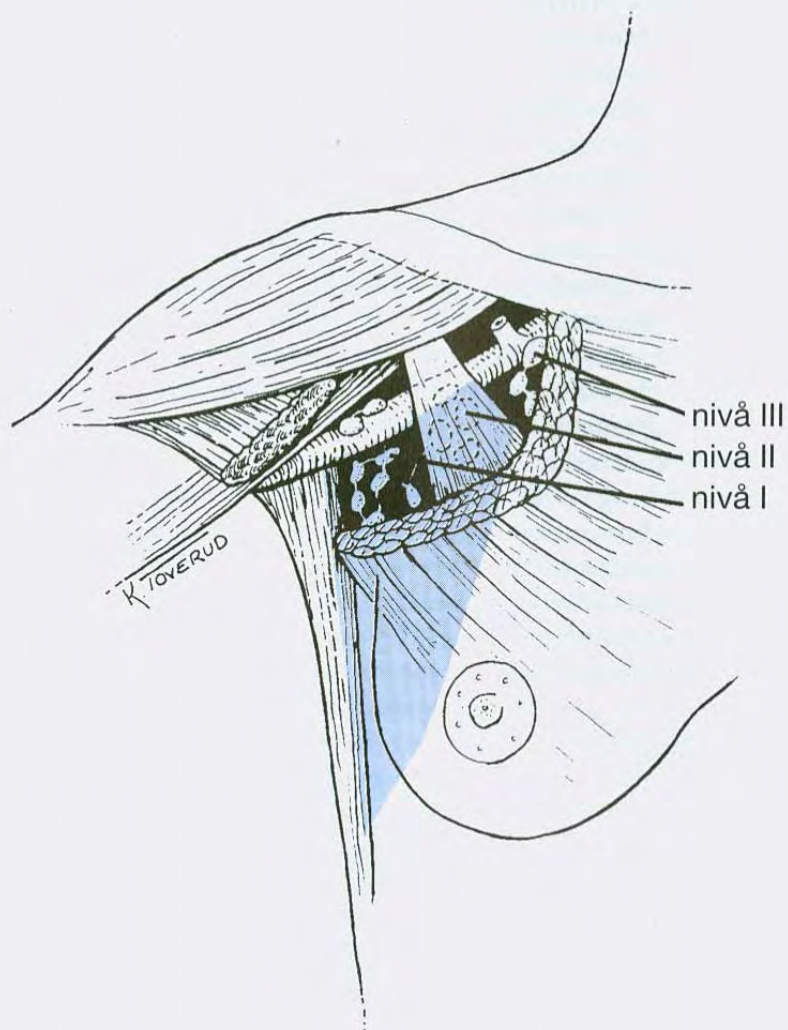
- Kosmetisk resultat etter kirurgi og stråleterapi blir bra
- Risikoen for residiv/ny tumor i samme bryst skal være lav; $\leq 1\%$ årlig lokalt residiv i brystet

Reseksjonen må gjøres slik at patologen har mulighet for å identifisere reseksjonskantene. Disse må være frie både for invasive og in situforandringer. 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 resultatet og for muligheten til å oppnå frie reseksjonskanter. Mindre svulster med perifer beliggenhet er best egnet. Ved sentrale svulster bør papillen fjernes, og slike svulster kan derfor være mindre egnet for brystbevarende kirurgi.

4. Teknikk

Ved eksisjonen orienteres snittet bueformet. Fjerning av tumor med 1-2 cm tumorfritt mammavev omkring bør tilstrebes. Preparatet må merkes for patologens orientering. Multiple flate, tangensiale biopsier fra sårhulens kanter på separatglass

Nivåer ved aksilledisseksjon



Standard aksilledisseksjon omfatter nivå I og II

kan gjøre det lettere for patologen å dokumentere at reseksjonsflatene er tumorfrie. Aksilledisseksjonen utføres ved brystbevarende kirurgi via et separat tverrsnitt i nedre hårgrense, men i samme omfang som ved modifisert radikaloperasjon. Minst 6-8 lymfeknuter bør kunne identifiseres i aksillepreparatet for histologisk undersøkelse.

5. 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. Tumorstørrelse vurderes klinisk/mammografisk. Tumor diameter > 3-4 cm egner seg sjelden for brystbevarende behandling.
- Spredte mikroforkalkninger eller andre tegn til multisen-trisitet.
- Reseksjonskanter med makro- eller mikroskopisk påvist kar-sinom (invasivt eller in-situ) eller uttalt hyperplasi med atypi. Slike funn bør føre til rereseksjon eller mastektomi.
- Uttalte DCIS forandringer i eller utenfor den invasive tu-mor gir i praksis øket risiko for residiv i brystet, og mas-tektomi bør overveies.
- Det synes å være øket risiko for ny tumor/residiv i brystet hos unge kvinner (< 35 år).
- Adekvat informasjon om hva postoperativ strålebehandling innebærer (bl.a. 5 ukers varig-

het, 5 dager per uke)

- Kvinner som etter informa-sjon om alternative opera-sjonsmetoder, selv ønsker mastektomi.
- Kvinner som ikke ønsker, eller klarer å gjennomføre postope-rativ strålebehandling.

6. Operasjonspreparatet

Samarbeidet mellom kirurg og pato-log er meget viktig slik at den patolo-gisk anatomiske undersøkelse gir det beste grunnlag for vurdering av pasi-entens prognose og behovet for til-leggsbehandling. Kirurgen bør behandle preparatet skånsomt, og merke det til patologens orientering (f.eks. lang tråd lateralt i preparatet). Reseksjonsflaten skal bevares intakt. Om kirurgen skjærer gjennom tumor i et mastektomipreparat, skal insisjo-nen legges fra forsiden, og ikke gå gjennom til preparatets bakflate. Aksilleinnholdet sendes fortrinnsvis på eget glass. Er patologen i tvil om hva som er reelle/anatomiske resek-sjonsflater, bør kirurgen kontaktes.

7. Prøve til hormonreseptoranalyse

Det er nå vist at immunhistokjemisk semikvantitativ bestemmelse av østro-gen- og progesteronreseptormengden i vanlig formalinfiksert og parafininn-støpt preparat, med bruk av «antigen recovery teknikk», gir samme infor-masjon som den tradisjonelle biokje-miske reseptormåling. I praksis betyr dette at patologilaboratoriene ved alle regionsykehus og ved de fleste sentralsykehus nå har innført immun-histokjemiske

undersøkelser, enten rutinemessig eller som et supplement til cytologisk undersøkelse, på primærsvulster og eventuelt på preparater fra residiv eller metastaser.

Laboratorier som ikke har etablert metodikken, kan sende parafinblokken med kopi av remisse videre til regionsykehusets avdeling for patologi.

Det kan også utføres en tilsvarende immuncytologisk undersøkelse av hormonreseptorer i materiale fra finnålpunksjon. Den praktiske utførelse og forsendelse av prøvene må avtales med den aktuelle avdeling for patologi.

BEHANDLING AV BRYSTKREFT HOS ELDRE KVINNER

Alle pasienter med operable svulster skal vurderes med tanke på primærkirurgi uavhengig av alder.

Primærbehandlingen bør ikke være annerledes for denne gruppen, men

uttalte medisinske kontraindikasjoner vil selvsagt nødvendiggjøre individuell vurdering og tilpasning. Ved lokalavansert brystkreft vil primær endokrin behandling alene være mest aktuelt. Det er imidlertid viktig å understreke at effekten av tamoxifen i gjennomsnitt varer i et drøyt år. Den forventede levetid for 80 år gamle kvinner er omlag 6 år. Eldre pasienter som får endokrin behandling bør derfor følges og vurderes med tanke på kirurgi eller stråleterapi ved god effekt av den endokrine behandling.

BEHANDLING AV BRYSTKREFT HOS MENN

Årlig får mellom 10-20 menn diagnostisert brystkreft i Norge. Menn skal i utgangspunktet behandles på lik linje med kvinner hva angår kirurgi, adjuvant systemisk behandling og stråleterapi.

Strålebehandling

Både strålebehandling og kirurgi har først og fremst betydning for den lokale/regionale kontrollen over brystkreftsykdommen. Nyere forskningsresultater har likevel vist at strålebehandling også kan endre sykdomsforløpet.

Strålebehandling kan gis pre- eller postoperativt, eller som eneste form for lokal behandling. Postoperativ strålebehandling er mest brukt. Verdien av denne behandlingen er en reduksjon i antall lokale og regionale recidiv, men nyere resultater viser også en positiv effekt på overlevelsen. Det at samledata tidligere har indikert en negativ effekt på langtidsoverlevelsen kan ha sammenheng med fraksjonsstørrelse og tekniske forhold. Dette kan ha medført at en for høy stråledose ble gitt mot vitale strukturer så som hjertet. Etter brystbevarende kirurgi skal det alltid gis postoperativ strålebehandling mot brystkjertelen for å redusere risikoen for recidiv i selve brystet. Dette gjelder også ved in-situ cancer (se forøvrig tabell under DCIS-avsnittet).

Det er en klar sammenheng mellom antall positive lymfeknuter i

aksillen (lymfeknuter med metastaser) og risikoen for lokoregionalt tilbakefall. Er det påvist lymfeknutemetastaser i aksillepreparatet, vil en vanligvis gi strålebehandling mot brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner hos premenopausale kvinner, mens man fortsatt forlanger fire eller flere affiserte lymfeknuter hos de postmenopausale pasientene. Hensikten er å redusere risikoen for intraktable lokale residiv, men også å bedre den samlede overlevelse hos disse pasientene.

Kombinasjon av aksilleteolette og strålebehandling mot aksillen vil øke risikoen for ødem i overekstremiteten og dysfunksjon i skulderen. Dette er en risiko man må veie opp mot pasientens totale leveutsikter. Strålebehandling starter vanligvis ikke før 4-6 uker etter primæroperasjonen. Pasienter som skal ha kjemoterapi med FEC (se side 45 og 70-73) skal starte sin stråleterapi ca 2 uker etter 6. FEC-kur. I den sammenhengen startes eventuelt også tamoxifen (se side 44-45 og 72-73). Pasienter som skal ha CMF (se side 45-46 og 72-73) kan få strålebehandlingen samtidig med kjemoterapien.

1. Strålebehandling etter brystbevarende 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 (ikke brystveggen) er definert som 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 opp mot sternoclavicularleddet. Nedad legges grensen 1 cm under den inframmære vinkel. Hele brystkjertelen gis 50 Gy, med 2 Gy pr. fraksjon, 5 ganger pr. 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 bare 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. Feltgrensene går i medioaksillærlinjen, mediosternallinjen, 1-1,5 cm nedenfor den inframmære vinkel og opp til sternoclavicularleddet.

b. T₁₋₂, pN+ (Stadium II).

Hos disse pasientene er det oftere gjort modifisert radikaloperasjon (ablatio mammae med aksilledissek-

sjon). I henhold til nye regler skal alle premenopausale kvinner definert som alder < 55 år med Stadium II sykdom ha stråleterapi mot brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner. Pasienter som er 55 år eller eldre (postmenopausale) vil få strålebehandling mot samme målvolum ved metastaser til 4 eller flere lymfeknuter. Manglende frie reseksjonsflater er også en indikasjon for denne gruppen. Nye data viser at målvolumet for de fleste pasienter i denne gruppen bør inkludere thoraxvegg, parasternale lymfeknuter, aksillære og supraclaviculære lymfeknuter (såkalt 5-felts teknikk). Når det er fjernet 10 eller flere aksillære lymfeknuter bør aksillen tas ut av målvolumet og derfor ikke strålebehandles. Dette gjelder uavhengig av hvor mange lymfeknuter som er affisert. Hvis kirurgen anmerker at det er fare for resttumor i aksillen eller lymfeknuteaffeksjonen er meget omfattende, bør aksillen medtas i målvolumet for å sikre regional kontroll. Tekniske detaljer vedrørende målvolum og innstilling av strålefelt er under utarbeidelse. Det gis behandling med fraksjoner på 2 Gy opp til 50 Gy, evt. 46-48 Gy i supraclavregionen. Det er viktig å ta individuelle hensyn med tanke på energivalg for de parasternale lymfeknuter (inkl. brystveggen hvis elektronbestråling brukes). I tillegg vil man for de aller fleste pasienter komme til målet med doseringsdyp 1,5 cm (bakre kant 3 cm) i supraclavregionen. Individuell doseplanlegging bør tilstrebes i så stor grad som mulig.

3. Strålebehandling for T₃ - T₄ svulster.

(Stadium III; dvs, svulster > 5 cm (T₃) eller med innvekst i brystvegg eller hud (T₄)). Pasienter med N2 er også i 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 av multimodal behandling.

Se forøvrig anbefalinger under avsnitt om generell behandling av Stadium III pasienter.

4. Strålebehandling alene

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

Adjuvant systemisk behandling

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) identifiseres 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 (kjemoterapi 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 langtkommet 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). Antiøstrogener har en klar anti-tumoreffekt. Tamoxifen har i tillegg en rekke østrogener effekter, spesielt hos postmenopausale kvinner. Dette synes å gi positive «bivirkninger» på skjelettet og lipidstoffskiftet. Videre synes tamoxifen å redusere risikoen for kontralateral brystkreft.

De siste 30 år har en rekke studier vært gjennomført for å undersøke verdien av adjuvant hormonbehandling. Resultatene fra en stor samleundersøkelse (metaanalyse) 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 hvor svulsten er reseptor positiv (se side 20 og 37) eller reseptor ukjente og som har:

1. Metastaser til aksillære lymfeknuder (pN+)
2. Pasienter uten lymfeknutemetastaser (pN₀), men med primær-tumor 2-5 cm og histologisk grad II eller III.

Tamoxifen behandling ved hormonreseptor positiv sykdom

Behandling med tamoxifen 20 mg x 1 daglig i 5 år anbefales til både pre- og postmenopausale kvinner. Ved residiv i behandlingsperioden seponeres preparatet. Bivirkningene er vanligvis moderate. Hyppigst rapporteres kvalme, abdominelt ubehag (tabl. kan da forsøksvis tas om kvelden) og hetetokter (spesielt hos premenopausale kvinner). Andre bivirkninger er vaginalblødninger (også ved seponering), lett vektøkning, kolpitt og pruritus vulvae. 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.

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 kostnad-nytteanalyser som per i dag foreligger støtter ikke en slik strategi, og vi vil derfor ikke anbefale generell tamoxifenbehandling til alle pasienter.

Kastrasjonsbehandling

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 den adjuvante situasjonen.

KJEMOTERAPI

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 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 adjuvant 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 at CMF x 9, - d.v.s. 9 kurer med 3 ukers mellomrom i 6 måneder, gis til pasienter med:

Stadium I (pN₀)

1. Ved tumor størrelse over 20 mm (pT₂) og histologisk gradering II eller III, gis adjuvant kjemoterapi til kvinner < 55 år.
2. Kvinner i alderen 55-65 år med østrogen- og progesteronreseptor negativ tumor.

Stadium II (pN+)

1. Adjuvant kjemoterapi gis til alle pasienter < 55 år
Kjemoterapi gis uavhengig av om det samtidig gis hormonbehandling

2. Kvinner i alderen 55<65 år med østrogen- og progesteronreseptor negativ tumor

Retningslinjer for adjuvant behandling ved operabel brystkreftsykdom

Lymfeknute status (pN) / tumorstatus	< 55 år		≥ 55 år	55-65 år	> 65 år
	ER+ og/el PgR+	ER+ og PgR+	ER+ og/el PgR+	ER+ og PgR+	ER+ og PgR+
pN ₊	FEC/Tam	FEC	Tam	CMF	Ingen adj. systemisk behandling
pN ₀ , pT ₂ , Grad 2-3	FEC/Tam	FEC	Tam	CMF	Ingen adj. systemisk behandling
pN ₀ , pT ₂ Grad 1 pN ₀ , pT ₁ Grad 1-3	Ingen adjuvant systemisk behandling				

FEC kur – dosering

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Bruk nomogram; en pasient som er 160 cm høy og veier 60 kg har en kroppsoverflate på 1,6 m².

	Medikament	Dosering
Dag 1	5-fluorouracil Epirubicin Cyclofosamid	600 mg/m ² i.v. 60 mg/m ² i.v. 600 mg/m ² i.v.
Dag 22	Behandlingen repeteres. Totalt 6 kurer.	

CMF kur – dosering

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Bruk nomogram; en pasient som er 160 cm høy og veier 60 kg har en kroppsoverflate på 1,6 m².

	Medikament	Dosering
Dag 1	Cyclofosamid Methotrexat 5-fluorouracil	600 mg/m ² i.v. 40 mg/m ² i.v. 600 mg/m ² i.v.
Dag 22	Behandlingen repeteres. Totalt 9 kurer	

Ved indikasjon for strålebehandling, kan denne gis samtidig med CMF-kurene.

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

Det er svært viktig å holde fast ved

den intensiteten i behandlingen som tilrås. I tillegg er det viktig å gjøre individuelle vurderinger for pasienter i aldersgruppen 55-65 år, fordi toksiske bivirkninger av CMF kan bli for kraftige for enkelte pasienter.

Dose-reduksjonskjema ved FEC – kurer

Dosering (samtlige stoffer) i % av full dose

Leukocytter (LPK) x 10 ⁹ /l		Trombocytter (TPK) x 10 ⁹ /l	Prosent av full dose for samtlige stoffer
> 3,0	og	> 100	100%
≥2,0 <3,0	og	> 100	75%
≥3,0	og	≥75 <100	75 %
< 3,0	og	<100	utsett 1 uke
< 2,5	og	Uansett	utsett 1 uke
Uansett	og	< 75	utsett 1 uke

Ved sepsis eller blødninger forårsaket av leukopeni eller trombopeni etter FEC – kur, må individuelle hensyn tas før neste kur gis. EKG må tas ved mistanke om hjertesykdom.

Epirubicin er meget vevstoksisk og må bare gis gjennom en sikker intravenøs tilgang på grunn av faren ved ekstravasasjon.

Dose-reduksjonskjema ved CMF – Kurer

Dosering (samtlige stoffer) i % av full dose

Leukocytter(LPK) x 10 ⁹ /l		Trombocytter(TPK) x 10 ⁹ /l	Prosent av full dose for samtlige stoffer
> 3,0	og	> 100	100%
2,0 - 2,9	og	> 100	100% hvis klinisk kjekk
2,0 - 2,9	og /eller	75 - 99	75 %
< 2,0	og / eller	< 75	utsett 1 uke

Ved LPK <2,0 og/eller TPK <75 utsettes kur 1 uke av gangen til LPK >2,0 og TPK >75. Om kuren blir utsett 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

- Epirubicin gir håravfall hos de fleste pasientene. 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 hos minst 50% av pasientene. Symptomene kan komme fra 1 til flere timer etter infusjonen. 5HT₃-reseptorblokkere er idag standard antiemetisk behandling i forbindelse med både CMF og FEC – kurene. I tillegg anbefales høydose kortison (dexamethason 16-20 mg i.v. før kur) i forbindelse med FEC – kurer.
- Methotrexat og 5-fluorouracil kan gi konjunktivitt/stomatitt/faryngitt/øsofagitt. Pasienter med 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 cytostatikadosene 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.

Primærbehandling av stadium III-pasienter

Stadium III i NBCG omfatter brystkreftsvulster klassifisert som T₃ eller T₄ og/eller brystkreftsykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasing (N₂) til aksillen, uten at fjernmetastaser er påvist. Denne pasientgruppen er derfor nokså heterogen. Prognosen er alvorlig, med en 5-års residivfri 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 pasienter med T₄ svulster. Loko-regionale (ofte diffuse) residiv utgjør et betydelig terapeutisk problem.

Det er ingen generell konsensus vedrørende behandlingen av brystkreftpasienter med stadium III ved diagnostidspunktet. 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 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.

Status for «neoadjuvant» 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.
2. 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 overbehandling av pasienter der behandlingen ikke viser seg å ha effekt kan unngås. Dette er også et argument mot å kombinere kjemo- og endokrinterapi før kirurgi.

6. Teoretisk skulle det være en fordel å sette inn systemisk behandling så tidlig som mulig med tanke på effekt på mikrometastaser. Så langt

mangler vi data som i denne sammenheng kan vise at tidlig systemisk behandling har innvirkning på fjernmetastasering, og dermed for overlevelse hos pasienter i stadium III.

Pasienter med brystkreftsykdom i stadium III bør vurderes for prospektive studier med tanke på å 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 og henviser pasienter til det regionale onkologiske senter før behandlingsvalg tas for stadium III pasienter med primært inoperabel brystkreftsykdom.

Avsluttede og pågående protokollerte adjuvante studier

Endokrine studier

Resultatene fra NBCG 2 (tamoxifen vs. Zoladex) og NBCG 3 (tamoxifen vs. tamoxifen/megestrolacetat syklisk) vil foreligge i løpet av 1-2 år. NBCG initierer nå nye studier hvor man ønsker å teste ut effekten av en moderne aromatasehemmer i adjuvantsituasjonen. Postmenopausale kvinner som skal ha tamoxifen, vil etter 2-3 års behandling få tilbud om å delta i studien. Inkluderte pasienter skal da randomiseres mellom fortsatt tamoxifen i totalt 5 år, eller aromatasehemmer (exemestane) i 2-3 år.

NBCG vil også gjøre en «feasibility» studie med exemestane for å se på effekter på ben- og lipidmetabolisme hos postmenopausale kvinner med Stadium I sykdom.

Kjemoterapistudier

Antracyclinenes plass i den adjuvante behandlingen er fortsatt ikke avklart.

Den nordiske høydosestudien er lukket etter at 525 pasienter er inkludert. Resultatene er ventet omkring år 2000.

NBCG har initiert en neoadjuvant studie ved stadium III, hvor effekt og biologi relatert til antracyclin og taxan skal vurderes. Denne studien vil kunne få betydning for videre valg vedrørende adjuvante studier. Pasienter med primært inoperabel brystkreft skal derfor behandles i samarbeid med den onkologiske avdeling i regionen.

Etterkontroll og rehabilitering

Oppfølging etter gjennomført primærbehandling for brystkreft har mange aspekter, både medisinske, funksjonelle og økonomiske. Pasientenes individuelle behov for støtte vil variere. Alle pasienter trenger noe praktisk veiledning. Tidlig påvisning av lokoregionalt residiv er viktig. Det er imidlertid ikke vist, heller ikke i nyere prospektive studier, at tidlig diagnostikk av fjernmetastaser bedrer overlevelsen. Omkring 60% av pasientene har symptomer ved metastaser, og ca. 25% av disse diagnostiseres mellom to planlagte kontroller (intervall metastaser). Symptomatiske- eller intervall metastaser er ikke uavhengige prognostiske faktorer, men er korrelert til de andre kjente prognostiske faktorer ved spredning av brystkreftsykdommen.

Hensikten med etterkontroll bør derfor være:

- Informasjon om brystkreft sykdommen, sykdomutbredning og individuelle behandlingsalternativer/-valg i forbindelse med primærbehandlingen.
- Vurdere eventuelle komplika-

sjoner eller funksjonsreduksjoner i forbindelse med gjennomført primærbehandling.

- Sørg for at pasienten får tilbud om anbefalt adjuvant behandling.
- Generell rådgivning og veiledning (f.eks. om arvelige risikofaktorer i familien, svangerskap, bruk av østrogener).
- Følge opp pasienter i kliniske studier.
- Tidlig diagnostikk av lokoregionalt residiv/ny tumor, - særlig i gjenværende bryst etter brystbevarende kirurgi.

Første postoperative kontroll (2-4 uker etter primæroperasjonen)

Pasienter som er operert for brystkreft bør ha en konsultasjon hos kirurgen 2-4 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, eller som kan være aktuelle for inklusjon 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.

Videre etterkontroll

– hvordan, og av hvem ?

For pasienten er det viktig å ha en følelse av å være ivaretatt på en trygg måte. Det er ingen dokumentasjon på at omfattende og hyppige kontroller bedrer prognosen hos brystkreftpasienter. Kontrollene vil måtte tilpasses ulike forhold; i noen grad pasientens individuelle behov, men også behandlende avdelings behov for å dokumentere resultater og mulige sideeffekter ved gjennomført behandling. Disponering av knappe ressurser ved poliklinikkene og oppgavefordeling mellom sykehuspoliklinikker og primærleger vil også måtte vurderes i denne sammenheng.

Etter brystbevarende kirurgi følges gjerne pasienten opp i 10 år ved den behandlende kirurgiske avdeling. Alle pasienter bør informeres om risikoen for lokoregionalt residiv, og muligheten for ny svulst i det kontralaterale bryst. De bør oppmuntres til regelmessig egenundersøkelse/-omsorg og mammografi-screening, som er meget relevant for denne gruppen av kvinner da de på bakgrunn av sin behandlede brystkreftsykdom er å betrakte som en «risikogruppe» for ny sykdom, uansett alder.

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 større residivrisiko. Oppfølgingen vil derfor kunne planlegges ut fra følgende ;

Kontrollhyppighet

Som et minimum anbefaler vi en årlig legeundersøkelse, eventuelt med noen få supplerende undersøkelser (se nedenfor). Om denne legeundersøkelsen skal foregå på sykehuspoliklinikken eller hos egen primærlege vil avhenge av flere faktorer der bl.a. lokale samarbeidsordninger, kapasitet, geografiske forhold og pasientønsker spiller rolle.

Mammografikontroll (etter gjennomført primærbehandling for Stadium I eller II sykdom)

- A. Etter brystbevarende behandling, uansett alder ;
- begge bryst undersøkes; 2 bilder, med forstørrelsesbilde over arret --> 2 ggr. første post-op.år, deretter årlig i 10 år. Siden annet hvert år, i tråd med det offentlige screening-program.
- B. Etter modifisert radikaloperasjon alder < 50 år: - årlig til fylte 50 år, deretter annet hvert år. Alder ≥ 50 år:
- annet hvert år, i tråd med den offentlige screening.

Laboratorieundersøkelser

I forbindelse med primærdiagnostikk og -behandling, anbefales kun et lite sett med generelle preopera-

tive blodprøver, der gGT og ALP gjerne kan inngå.

En god anamnese og en nøyaktig kliniske undersøkelse av de lokoregionale forhold betyr mest hva gjelder å kunne påvise residiv/mistanke om metastase ved etterkontrollen.

Verdien av blodprøver hos pasienter med upåfallende anamnese og normal klinisk undersøkelse er usikker. Rtg. thorax eller andre billeddiagnostiske tiltak skal ikke inngå som rutine ved etterkontroll.

Ved mistanke om residiv/metastaser, anamnestic eller klinisk, rekvireres en utvidet blodprøveprofil (Hb, kreatinin, elektrolytter inkl. s-Ca og leverprøver). Ved kliniske symptomer eller funn vil aktuelle undersøkelser være rtg. thorax, rtg. L/S columna med bekken og ultrasonografi av lever. I tillegg vil skjelettsintigrafi være aktuelt (Obs! ofte

usikker tolkning av positive funn ved skjelettsintigrafi hos kvinner ≥ 65 år, eller yngre med kjent osteoporoseproblematikk). Andre undersøkelser (f.eks. CT/MR cerebri) kan være aktuelt basert på individuell problemstilling.

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

Veiledende skjema for etterkontroll

	Mnd. postopr.					År postoperativt									
	6	12	18	24	30	3	4	5	6	7	8	9	10		
Klinisk us.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Mammografi (<50 år)		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x		
Mammografi (≥ 50 år)				x		x		x		x		x			
Mammografi hos brystbevarte*		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x		
Hb/ALP/gGT		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x		

* Pasienter operert med brystbevarende kirurgi bør kontrolleres årlig i ti år ved kirurgisk poliklinikk i forbindelse med at mammografi utføres.

KONTROLL AV BRYSTKREFT-PASIENTER HOS PRIMÆRLEGE

Det er svært viktig at primærleger tar aktivt del i oppfølgingen av sine pasienter etter en kreftoperasjon. Man bør unngå dobbeltarbeide. Noen ganger vil det være praktisk at årskontrollene (f.eks. m/mammografi på sykehuset) skjer ved den kirurgiske poliklinikk, mens intervallkontroller og -kontakt foretas av pasientens primærlege. Pasienter som inngår i prospektive adjuvante studier vil bli kontrollert i henhold til retningslinjer i den aktuelle protokoll.

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 skal overtales til å velge en bestemt behandlingsform. Brystbevarende primærbehandling 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 har behov for mye informasjon om sykdommen og den behandlingen som tilbys. Det er også behov for kunnskap om den støtte pasientene 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

Undersøkelser har vist at fysioterapi etter operasjon for brystkreft er av betydning for å bidra til at kvinnene kommer inn i en hensiktsmessig rehabiliteringsprosess. Mange kvinner trenger ikke fysioterapi som behandling, men trenger informasjon og funksjonveiledning. Når det fjernes lymfeknuter fra armhulen, blir lymfesirkulasjonen i armen på den opererte siden varig redusert. De fleste får ingen plager av dette, men alle har behov for kunnskap og forståelse for å føle seg trygge. Strålebehandling i kombinasjon med aksillekirurgi gir størst risiko for å utvikle senere plager.

Norske Fysioterapeuters Forbund (NFF) har utviklet en standard for fysioterapi hos brystkreftopererte, der viktige elementer er :

- å bidra til å redusere uønskede følgetilstander av kreftsykdommen og behandlingen. De vanligste plagene er redusert bevegelighet, smerter og lymfødemutvikling
- stimulere kvinnenes egne ressurser i arbeidet med å oppnå best mulig funksjon
- systematisere fysioterapien, samt gi informasjon og veiledning til fysioterapeuter, leger og andre helsearbeidere omkring betydningen av fysioterapi til denne pasientgruppen

Mange pasienter har et generelt problem med å motta og forstå den informasjonen som gis under sykehusoppholdet og før utskrivelsen. For noen oppleves denne perioden som å være i en krisesituasjon.

Opplysning og veiledning gitt på sykehuset bør derfor gjentas. Dette gjelder også informasjon om fysioterapeutiske tiltak. Mange kvinner kan ha nok med et par ganger hos fysioterapeut etter sykehusoppholdet. For mange som får tilleggsbehandling er trolig det beste tidspunktet når primær- og adjuvantbehandlingen er avsluttet.

Fysioterapiundersøkelsen omfatter registrering av skulder/arm funksjon, testing av mm. serratus anterior og latissimus dorsi, og vurdering av eventuelt begynnede lymfødem. Samtidig rettes oppmerksomhet mot kvinnens tilpasning til dagliglivets utfordringer etter behandling for brystkreft.

Informasjonen skal gi en enkel forklaring på kreftbehandlingens konsekvenser for fysisk aktivitet. Kvinnen oppfordres til å bruke armen og leve som før, og prøve seg litt forsiktig fram til å begynne med.

Veiledning bidrar til å forstå informasjonen slik at den kan anvendes i egen hverdag. Omtrent en tredjedel av pasientene får i varierende grad problemer med bevegeligheten og skulder/arm funksjonen etter operasjonen, og trenger gjerne flere behandlinger. Det er fysioterapeutens ansvar at ikke pasientene overbehandles

Rekvisisjon til fysioterapi fylles ut på følgende måte:

Diagnose: Ca. mamma op. m/aksilleddisseksjon + opr. dato. Gi tilleggsopplysninger vedrørende eventuell annen systemisk eller lokal (stråle-) behandling.

Behandling: Informasjon, veiledning, bevegelsesterapi, lett massasje. Tid: 40 min. Antall: Fra 3 til 20 ganger, etterbehov.

Lymfødem

Mellom 10-20% av brystkreftopererte kvinner utvikler før eller senere et behandlingstrengende lymfødem. Man kan skille mellom to typer lymfødem; en tidlig type som presenterer seg i løpet av de første 2-3 månedene etter at primærbehandlingen er utført, og som trolig skyldes brutte lymfebaner og reaksjoner fra operasjonssåret. Hevelsen er myk, og ved hjelp av enkle tiltak vil dette lymfødemet vanligvis gå tilbake.

Hos en tidligere symptomfri kvinne som etter et eller flere år får et sent debuterende lymfødem, vil det være viktig med en adekvat legeundersøkelse, først og fremst for å utelukke et lokoregionalt residiv av brystkreftsykdommen.

Symptomer som tyder på begynnende lymfødemer :

- følelse av ubehag og ofte diffus forandring i skulder/arm/hånd
- konsistensforandringer i hud og underhud
- antydning av økning av armens omkrets i forhold til den andre siden

FORENINGEN FOR BRYSTKREFTOPERERTE

Foreningen for brystkreftopererte er en landsomfattende organisasjon med 52 lokalforeninger.

Foreningens aktive medlemmer består av kvinner som selv er operert for brystkreft. Hovedoppgaven er å fremme de brystkreftoperertes interesser overfor helsemyndigheter, protese-/utstørsforhandlere og andre. Foreningen tar initiativ til å danne lokale selvhjelpsgrupper, og de arrangerer temakvelder eller hyggelkvelder for medlemmene.

Foreningen tilbyr også besøks-tjeneste 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 interimplotese som er beregnet for bruk den første tiden 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. Det ytes godtgjørelse til parykk for de som mister håret p.g.a. behandlingen.

Medikamenter som inngår i adjuvante hormonelle behandlingsopplegg skrives på blå resept. Adjuvante kjemoterapibehandlinger belastes idag det sykehuset som gir behandlingen. Generelt får pasienter med langtkommen kreft dekket utgifter til smertestillende midler, sovemedisin og beroligende midler, samt til sprøyter og annet forbruksmateriell. På vanlig hvit resept gjøres da tilføelsen «§ 5-22, kfr §9 punkt 9».

PLASTISK -KIRURGISK REKONSTRUKSJON

Selv om de aller fleste brystkreftopererte pasienter tilpasser seg bruken av ekstern protese, bør pasientene være kjent med mulighetene for rekonstruksjon. Dette utføres vanligvis et år etter at den primære operasjonen er utført. En sjelden gang kan det være aktuelt å vurdere primær rekonstruksjon, og pasienten må da vurderes av kirurg/plastikk-kirurgen før dette behandlingsopplegget kan forespeiles pasienten.

Strålebehandlingen er ingen kontraindikasjon mot rekonstruksjon. Kirurgisk rekonstruksjon med innleggelse av protese eller muskulokutan lapp (vanligvis stilket eller fri TRAM-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 cancerrisikoen ved semimaligne og potensielt maligne tilstander vil for mange pasienter sannsynligvis være mer akseptabelt dersom rekonstruksjon også kan tilbys pasientene.

LITTERATUR

GENERELT, FOREKOMST OG RISIKO

1. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. Diseases of the breast. JB Lippincott Co, Philadelphia, 3rd Ed., 1996 (ISBN 0-397-51470-0)
2. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival and mortality rates. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1571-1579.
3. Fentiman IS. Detection and treatment of early breast cancer. Martin Dunitz 2nd. Ed., 1998
4. El-Ashry D, Lippman ME. Molecular biology of breast carcinoma. World J Surg 1994; 18: 12-20.
5. Cummings FJ, Saba N. Controversies in breast cancer. Cancer Cont: JMCC 1997; 4: 226-235
6. Colditz GA. Estrogen replacement therapy for breast cancer patients (review). Oncology 1997; 11: 1491-1497 (m/kommentarer s.1501)
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data from 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiologic studies. Lancet 1996; 347: 1713-1727.
8. Bergkvist L, Persson I. Hormone replacement therapy and breast cancer: a review of current knowledge. Drug Safety 1996; 15: 350-370
9. Senie RT. The timing of breast cancer surgery during the menstrual cycle (review). Oncology 1997; 11: 1509-1524
10. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997; 336: 1267-1275.
11. Marshall LM, Hunter DJ, Conolly JL et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 297-301

OM BRYSTKREFT OG GENETIKK

1. Lynch HT, Lynch J, Conway T et al. Hereditary breast cancer and family cancer syndromes. World J Surg 1994; 18: 21-31
2. Møller P, Mæhle L, Heimdal K et al. Inherited breast carcinoma – prospective findings in 1194 women at risk. Acta Oncol 1996; 35 (suppl): 7-12.
3. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Rish NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. Cancer 1996; 77: 2318-2324
4. Klijn JGM, Janin N, Cortés-funes H, Colomer R. Should prophylactic

surgery be used in women with high risk of breast cancer ? *Eur J Cancer* 1997; 33: 2149-2159

5. Burke W, Daly M, Garder L et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer : II. BRCA 1 and BRCA 2. *JAMA* 1997; 277: 997-1003

SCREENING

1. Consensus statement: Report of the European Society for Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Committee (1993). *The Breast* 1993; 2: 209-216

2. Larsson LG. Controversies in screening mammography. *Acta Oncol* 1997; 36: 675-679

3. Sox HC. (editorial) Benefit and harm associated with screening for breast cancer. *New Engl J Med* 1998; 338: 1145-1146

PATOLOGI

1. Abati A. The uniform approach to breast fine needle aspiration biopsy: a synopsis. *Acta Cytol* 1996; 40: 1120-1126.

2. 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.

3. Taylor CR. Paraffin section immunocytochemistry for estrogen rese-

tors. The time has come. *Cancer* 1996; 77: 2419-2422.

4. Makris A, Allred DC, Powles TJ et al. Cytological evaluation of biological prognostic markers from primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 65-74

UTREDNING OG KIRURGISK BEHANDLING

1. Yim JH, Barton P, Weber B et al. Mammographically detected breast cancer: benefits of stereotactic core versus wire localization biopsy. *Ann Surg* 1996; 223: 688-697

2. Nguyen M, McCombs MM, Ghandehari S et al. An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. *Cancer* 1996; 13: 1919-1925

3. Bear HD. (guest editorial). Image-guided breast biopsy – How, when, and by whom ? *J Surg Oncol* 1998; 67: 1-5

4. Page DL, Jensen RA. Evaluation and management of high risk and premalignant lesions of the breast. *World J Surg* 1994; 18: 32-38.

5. Frykberg ER, Bland KI. Management of in situ and minimally invasive breast carcinoma. *World J Surg* 1994; 18: 45-57.

6. Winchester DJ, Menck HR, Winchester MD. National treatment

trends for ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 1997; 132: 660-665

7. Giuliano AR, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-2350

8. Morrow M. Axillary dissection: when and how radical? *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 321-327

9. Cady B. Traditional and future management of nonpalpable breast cancer. *Am Surg* 1997; 63: 55-58

10. Holmberg L. Role of surgery in invasive breast cancer. *Acta Oncol* 1995; 34: 625-628

11. Blichert-Toft M, Smola MG, O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg* 1997; 23: 101-109

12. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A et al. Fifteen-years results of breast conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1997; 14: 754-763

13. Naslund E, Fernstad R, Ekman S et al. Breast cancer in women over 75 years: is axillary dissection always necessary? *Eur J Surg* 1996; 162: 867-871

14. Ballard-Barbush R, Potosky AL, Harlan LC et al. Factors associated with surgical and radiation therapy

for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 716-726

15. Gazet J-C, Ford HT, Coombes RC et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 207-214

16. Chada M, Axelrod D. Is axillary dissection always indicated in invasive breast cancer (review). *Oncology* 1997; 11: 1463-1479

17. Corral CJ, Mustoe TA. Controversy in breast reconstruction. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 309-326

18. Gabka CJ, Bohmert H. Future prospects for reconstructive surgery in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 67-75

19. Kroll SS. Immediate breast reconstruction. A review. *Ann Chir Gynaecol* 1997; 86: 5-12

20. Noone RB. A review of the possible health implications of silicone breast implants. *Cancer* 1997; 79: 1747-1756

STRÅLEBEHANDLING

1. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-955

2. Ragaz J, Jackson SM, Le N et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956 - 962

3. 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* 1994; 12:1525 - 1530

4. Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *New Engl J Med* 1996; 334: 1356-1398

5. Clark RM, Whelan T, Levine M et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-1664

SYSTEMISK BEHANDLING

1. Davidson NE, Abeloff MD. Adjuvant therapy of breast cancer. *World J Surg* 1994; 18: 112-116

2. 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

3. Corry J, Lønning PE. Systemic therapy in breast cancer. Efficacy and

cost utility. *Pharmacoeconomics* 1994; 5: 198-212

4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-1196

5. Swedish Breast Cancer Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1543 - 1549

OPPFØLGING

1. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer (Canada). Follow-up after treatment for breast cancer. *CMAJ* 1998; 158, Suppl3: 65-70

2. 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: 992-997.

3. Crivellari D, Prcie KN, Hagen, Goldhirsch A et al. Rutine test during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 769-776

4. Khandekar JD. Recommendations on follow-up of breast cancer patients following primary therapy. *Semin Surg Oncol* 1996;12: 346-351

5. Tjemsland L, Søreide JA, Malt UA.

Posttraumatic distress symptoms in operable breast cancer. Status one year after surgery. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47: 141-151

FYSIOTERAPI

1. Bøhn M. Kreftpasienter og fysioterapi. Kommuneforlaget 1990.

2. Bøhn M, Gran I, Haseth K, Nordheim P, Skard R, Vigen W. «NFF´standard for fysioterapi for brystkreftoperte kvinner». Den Norske Kreftforenings Fagserie, 1995.*

3. Engeset A, Petlund CF. Lymfødem - Klinikk og behandling, Tano 1988

4. Bøhn M, Bülow I, Kjeldsberg G, Skard R, Vigen W. «NFF´standard for fysioterapi ved kreftrelatert lymfødem». Den Norske Kreftforenings Fagserie, 1995.*

5. Henriksen TG et. al. Bättre behandling lindrar lymfødem. *Läkartidningen* 1996; 93: 3127-31.

*Bestilles hos Norske Fysioterapeuters Forbund, Pb 7009, Majostua, 0306 Oslo

FORSLAG TIL REGISTRERINGSSKJEMA VED BRYSTKREFT

Pasientnr.:

Fødselsnr.:

Etternavn:

Fornavn:

Egen lege: Navn:

Adresse:.....

MENOPAUSAL STATUS/TUMORKARAKTERISTIKA

Hvis postmenopausal, Hvis ikke, dato for siste menustrasjon

Side Klinisk størrelse Ipsilaterale

Høyre Ikke metastasesuspekte

Venstre mm Metastasesuspekte - mobile

- fikserte

PRIMÆRBEHANDLING

Operasjonsdato (siste inngrep, primær beh.)

Bryst Aksille

Vid excisjon Ingen behandling

Ablatio mammae Biopsi

Aksille toilette

PATOLOGISK ANATOMI & RESEPTORSTATUS

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:

STADIEINNDELING VED BRYSTKREFT

I henhold til det internasjonale TNM-systemet¹

Operabel brystkreftsykdom

Stadium I:	pT ₁₋₂	pN ₀	M ₀
Stadium II:	pT ₁₋₂	pN+ (<N ₂)	M ₀

Primært in-operabel brystkreftsykdom

Stadium III:	T ₁₋₂	N ₂₋₃	M ₀
	T ₃₋₄	N ₀₋₃	M ₀
Stadium IV:	Enhver T	Enhver N	M ₁

¹Ved Krefregistert i Norge brukes fortsatt betegnelsen Stadium I om pasienter som som ikke har LK-metastaser til aksillen (pN₀), men som likevel har en primærtumor som er > 2cm i diameter (pT₂). Derfor vil desverre stadietegnelse i denne boken kunne være litt forvirrende (se kapittel om Forekomst og Overlevelse), og framstillingen kan bli oppfattet å være ikke helt konsistent.

STIKKORDREGISTER

A

Ablatio mammae, 33, 34, 40
Ablatio simplex, 34
Adjuvant kjemoterapi, 44, 45
Adjuvant systemisk behandling, 43
Aksilledisseksjon, 29, 33, 34, 36
Anamnese, 17
Antiemetisk behandling, 46
Anti-østrogener, 43
Antracycliner, 45, 51
Aromatasehemmer, 51
Arvelig disposisjon, 13
Arvelig brystkreft, 13
Auchincloss' modifikasjon, 35
Autosomal arvegang. Se Arvelig disposisjon, 13
Axilletoilett, 27, 29, 34

B

Basalmembranen. Se Premaligne tilstander, 25
Biopsi, 19, 27, 30
Bivirkninger. Se Strålebehandling, 39
Bivirkninger. Se Hormonbehandling, 42
Bivirkninger. Se Kjemoterapi, 46
Blodlipidene, 44
Blodprøver, 23
Boosterdose mot tumorsengen, 40
Brystbevarende behandling, 29, 31, 33, 37, 40
Brystbevarende kirurgi; kontraindikasjoner, 37
BRYSTKREFT HOS MENN, 38
BRYSTKREFTSYKDOMMEN, 23
Brystprotese. Se Folketrygden, 58

C

CMF. Se Kjemoterapi, 43, 44, 45, 46
Comedotype, DCIS, 28
Cyclofosamid, 45
Cytologisk diagnostikk, 19

D

Ductalt carcinoma in situ, DCIS, 28
Den Norske Kreftforening, 56
Disseksjon av aksillen. Se Modifisert

Radikaloperasjon, 34
Doseplanlegging. Se Strålebehandling 40
Dosering CMF, 45
Dosereduksjon CMF, 46
Dødligheten av brystkreft, 9

E

Eksisjonsbiopsi, 20, 30, 34
ELDRE KVINNER, 34, 38
Elektronbestråling. Se Strålebehandling, 39
Endokrin behandling, 43
Endokrine studier, 51
Epitelhyperplasi, 25
ETTERKONTROLL, 53

F

Feltgrense, 40
Finnålsaspirasjonscytologi, 19
Fluorouracil, 45
FNAC, 19
Folketrygden, 58
FOREKOMST AV BRYSTKREFT, 7
Foreningen for brystkreftoperte, 58
Forskningsaktivitet, 51
Fraksjonsstørrelse, 40
Frysesnitt, 35
Fysioterapi, 56
Førstegradsslektning. Se Arvelig Brystkreft, 13

G

Gener, 13
Genetisk veiledning, 13
Gentesting, 14
Gradering. Se Histologisk gradering, 31

H

Hetetokter, 44
Histologisk gradering, 31
Histologisk pTNM. Se TNM klassifikasjon
Histologisk type, 25, 30
Hormonbehandling, 43
Hormonfølsomhet, 37, 43
Hormonreseptoranalyse, 20, 34, 37
Hormonsubstitusjon, 14, 18, 53

Høydosestudie, 51
Håravfall, 46

I

Immunhistokjemi, 20, 34, 37
Immunocytologi, 20
Infiltrerende ductal type. Se
Invasiv brystkreft, 30
Infiltrerende karsinom, 30
Infiltrerende lobulær type. Se Invasiv
Brystkreft, 30
Informasjon, 53
Inoperabel brystkreft, 49
Insidens, 7
Intervall residiv, 53
Intervallkontroll, 56
Intraduktalt karsinom. Se Duktalt
Carcinoma in-situ, 28
INVASIV BRYSTKREFT, 30
Irreversibel kastrasjon, 44

K

KASTRASJONSBEHANDLING, 44
KIRURGI, 35
KJEMOTERAPI, 44
Kjemoterapistudier, 51
Klinisk mammografi, 17
Klinisk TNM. Se TNM klassifikasjon, 2
Klinisk undersøkelse, 17
Kontralateral brystkreft, 53, 54
KONTROLLHYPPIGHET, 53
Kostnad-nytte analyser. Se
Hormonbehandling, 44
Kvadranter. Se Klinisk undersøkelse, 17

L

LABORATORIEUNDERSØKELSER, 23,
46, 54
LCIS, 27
Leukocytter, 46
Leukovorin, 47
LH-RH analog, 44
Lipidmetabolisme, 44
Livstidsrisiko, 13
Lobulært carcinoma in situ, 27
Loko-regional kontroll, 33
LPK, 46

Lymfødem, 40, 57
Lymfødemutvikling, 57

M

M. pectoralis minor, 35
M.latissimus dorsi, 35
M.pectoralis major, 35
Maddens operasjon, 35
Mammografi, 11, 17, 18
MAMMOGRAFI-SCREENING, 11
Mastektomi, 29, 34
Mastitis carcinomatosa, 41, 49
Medisinske kontraindikasjoner, 38
Medullært karsinom. Se Invasiv
Brystkreft, 30
Megestrolacetet syklisk, 51
Menstruasjon, 44
Menstruasjonsstatus, 17
Merkebiopsi, 20
Metaanalyse. Se Adjuvant systemisk
Behandling, 43
Methotrexat, 45
Mikroforkalkninger, 37
Modifisert radikaloperasjon, 34
Mortalitet, 9
Mucinøst karsinom. Se Invasiv
Brystkreft, 30
Multifokalitet, 35
Multimodal behandling, 49
Multisentrisitet, 37
Muskulokutan lapp, 59
Målvolum, 40

N

N. thoracicus longus, 35
N.thoracodorsalis, 35
Neoadjuvant behandling, 49
Neoadjuvant studie. Se
Kjemoterapistudie, 51
Nivå I+II. Se Aksilledisseksjon, 34, 36

O

Omsorgssentra, 56
Onkogener, 20
Operabel brystkreftsykdom. Se
Brystkreftsykdommen, 23
Ovarialkreft, 13
Overlevelse, 9

P

Pagets sykdom. Se Invasiv brystkreft, 30
Papillært karsinom. Se
Invasiv brystkreft, 30
Parasternale lymfeknuter, 33, 40
Parykk, 58
Pateys modifikasjon, 35
Patologisk-anatomiske undersøkelse, 31
Pectoralisfascie, 35
Perioperativ kjemoterapi. Se
Kjemoterapi, 44
Ploiditetsvurdering, 20
Postoperativ strålebehandling. Se
Strålebehandling, 39
P-piller, 14, 18
PREMALIGNE TILSTANDER, 25
Preparatmammografi, 20
PRIMÆRLEGE, 56
Profylaktisk mastektomi, 14, 27
Progesteronreseptoranalyse, 20, 34, 37
Prognose. Se Overlevelse, 9
Prognostiske faktorer, 30, 43
Prospektive kliniske studier, 51, 55
Protese, 58
Pruritus vulvae, 44

R

Reduksjonskjema CMF. Se
Kjemoterapi, 46
Reduksjonsplastikk, 59
REHABILITERING, 53
Rekonstruksjon, 59
Rekvisisjon til fysioterapi. Se
Fysioterapi, 56
Reseksjonsflate, 37
Reseksjonskanten, 37
Residiv, 34, 35, 39, 53
Responsevaluering, 18
Reversibel kastrasjon, 44
Rtg. thorax, 23
Rutinemammografi, 17, 18

S

Screening mammografi, 11
Screeningstudier, 11
Selvhjelpsgrupper, 58
Serummarkører, 20
Skjelettscintigrafi, 23

Skulderbevegelighet, 56, 57
STADIUM, 8, 9, 66
Stadium III, 23, 49
Stadiumfordeling, 8
Standard for fysioterapi. Se
Fysioterapi, 56
Stereotaktisk, 19
STRÅLEBEHANDLING, 39
Substitusjonsbehandling, 14, 18, 53
Supraklavikulære lymfeknuter, 33, 40
Svangerskap, 53
Sylinderbiopsi, 19
Sårtilheling, 53

T

Tamoxifen, 43
Tilleggsbehandling, 39, 43
TNM-klassifisering, 2
TPK, 46
TRAM-lapp, 59
Trippeldiagnostikk, 19
Trombocytter, 46
Tubulært karsinom. Se Invasiv
Brystkreft, 30

U

Ultralydundersøkelse, 19
Ultralydveiledet, 19
Ultrasonografi av hepar, 23, 55
Utgifter. Se Folketrygden, 58

V

Vaginalblødninger, 44
Vakumdren, 35
Vena axillaris, 35

Ø

Østrogenreseptoranalyse, 20, 34, 37

Kjemoterapi ved Ca.Mammae

FEC kur

70

Avdeling:

.....

Høyde:

.....

Personopplysninger

Tumor-
Klassifisering

T ____

N ____

M ____

G ____

Reseptorstatus

Er ____

Pr ____

Behandler lege:

.....

Vekt:

.....

Diagnose:

.....

Overflate:

.....

Kur nr.						
Dato						
Premedikasjon og Antiemetika						
Zofran i.v.	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg
Decadron i.v.	16 mg	16 mg	16 mg	16 mg	16 mg	16 mg
Zofran tbl 8 mg x 2 i 2 døgn	se kurve	se kurve	se kurve	se kurve	se kurve	se kurve
Cytostatika i.v.:						
Dosereduksjon i % *						
1) 5-FU Standardbehandling: 600mg/m ² i 100 ml NaCl 9mg/ml over ca. 5 minutt	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:
2) Epirubicin Standardbehandling: 60mg/m ² i 100 ml Glucose 50mg/ml over ca. 10 minutt Overvåkes av sykepl. m/cytostatikakurs	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:
3) Cyclofosamid Standardbehandling: 600mg/m ² i 100 ml Glucose 50mg/ml over ca. 10 minutt	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:	_____mg Start: Slutt:
Skyllevæske: NaCl 9mg/ml - 250 ml	Start: Slutt:	Start: Slutt:	Start: Slutt:	Start: Slutt:	Start: Slutt:	Start: Slutt:
Blodprøvesvar						
Hemoglobin						
Leukocytter *						
Trombocytter *						
Bestilling						
Forordnet av lege (sign.):						
Bestilt av (sign.):						
Administrering av kur						
Veneflon satt av (sign.)						
Veneflon kontroll (sign.)						
Dosesjekk foretatt (sign.)						
Kontroll av dosesjekk (sign.)						
Kur satt av (sign.)						
Spesielle hensyn og observasjoner (BT,P,Tp, osv.)						

* Anbefalt dosereduksjon ved følgende blodprøvesvar dag 21 (individuelle hensyn ved sepsis eller blødning):

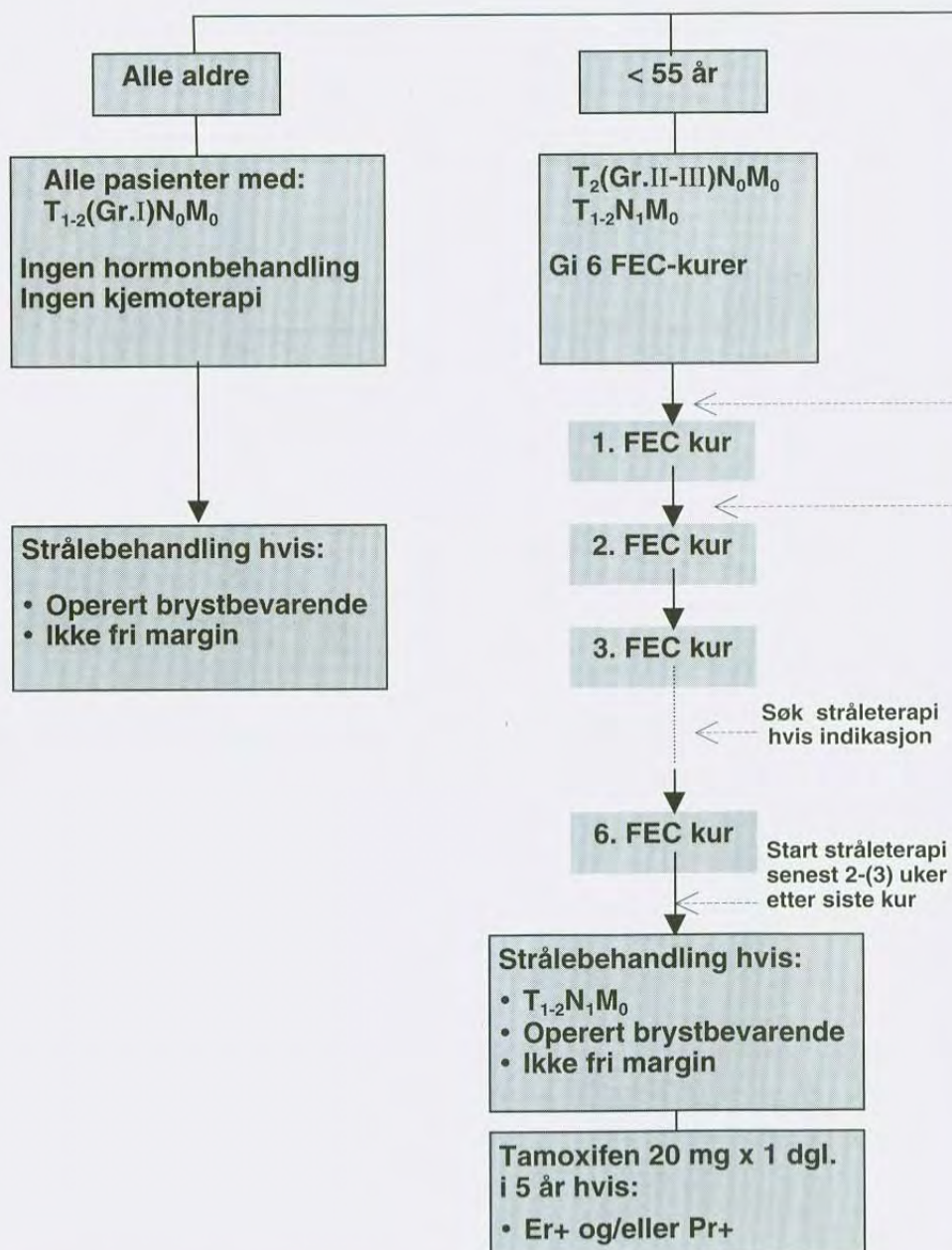
Leuk. ≥ 3,0 og	Tromb. ≥ 100 ⇒	fortsatt 100 %
2,5 ≤ Leuk. < 3,0 og	Tromb. ≥ 100 ⇒	reduksjon til 75 %
Leuk. ≥ 3,0 og	75 ≤ Tromb. < 100 ⇒	reduksjon til 75 %
Leuk. < 3,0 og	Tromb. < 100 ⇒	utsett kur 1 uke
Leuk. < 2,5 og	Tromb. uansett ⇒	utsett kur 1 uke
Leuk. uansett og	Tromb. < 75 ⇒	utsett kur 1 uke

EKG ved mistanke om hjertesykdom

OBS!! Ekstrasjasjon – epirubicin er meget vevstoksisk!!

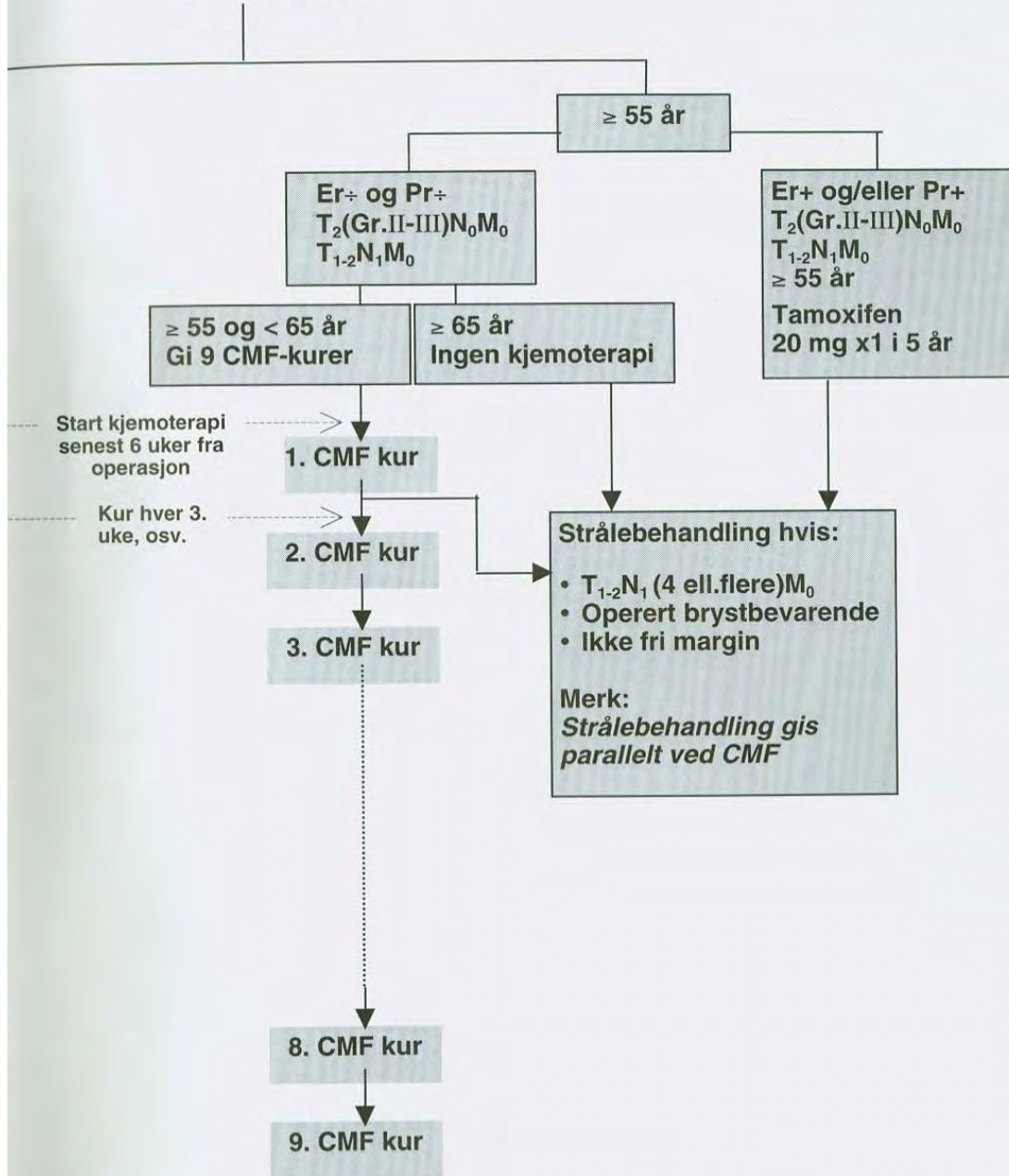
71

NBCGs retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT



NBCG 8. september 1999 - Godkjent ved: Bjørn Erikstein Leder NBCG

Operasjon



Nyttige adresser og telefonnummer

Den norske kreftforenings omsorgssentre

Omsorgssentrene tilbyr støtte og veiledning til kreftrammede og deres pårørende. Det gis også undervisning til helsepersonell.

Omsorgssenter Oslo og Omsorgssenter Akershus

Fridtjof Nansens vei 12
0369 Oslo
Telefon 22 59 30 00

Omsorgssenter Østfold

Nygaardsgt 3
1606 Fredrikstad
Telefon 69 31 45 25

Omsorgssenter Hedmark

Kirkevn 21
2400 Elverum
Telefon 62 41 28 60

Omsorgssenter Oppland

Øvre Torvggt 19
2800 Gjøvik
Telefon 61 17 05 30
Kontor Lillehammer
Storgt 74
2600 Lillehammer
Telefon 61 26 43 20

Omsorgssenter Buskerud

Schwenkesgt 11
3015 Drammen
Telefon 32 26 96 20

Omsorgssenter Vestfold

bullsgt 2 A
3110 Tønsberg
Telefon 33 31 01 94

Omsorgssenter Telemark

Rektor Ørnsgt 1
3717 Skien
Telefon 35 53 20 61 / 35 53 20 62

Omsorgssenter Vest-Agder

Østre Standgt 13
4610 Kristiansand
Telefon 38 02 37 44

Omsorgssenter Aust-Agder

Springklev 6
4800 Arendal
Telefon 37 02 86 06

Omsorgssenter Rogaland

Haakon VII gt 7
4005 Stavanger
Telefon 51 56 18 18

Omsorgssenter Hordaland

C. Sundts gt 29
5004 Bergen
Telefon 55 23 20 29

Omsorgssenter Møre og Romsdal

Storgt 19
6500 Kristiansund
Telefon 71 67 06 66