

Blåboka
Brystkreft
Diagnostikk og behandling
En veiledning
7. utgave, 2003

Forord	4
Stadieinndeling	5
TNM-klassifikasjon (AJCC 2002 = UICC 2002)	5
Forekomst av brystkreft	7
Mammografi/mammografiscreening	10
Bildedagnostikk av mammae	10
Mammografiscreening	10
Brystkreft og arvelig disposisjon	11
Utredning av pasienter med mammatumores	14
Anamnese	14
Klinisk undersøkelse av mammae	14
Mammografi	14
FNAC	15
Sylinderbiopsi (nålebiopsi)	15
Ultralydundersøkelse	16
Trippel-diagnostikk	16
Andre undersøkelser	16
Registrering	17
Premaligne forandringer i brystet	18
Epitelhyperplasier	18
Lobulært carcinoma in situ	19
Ductalt carcinoma in situ	19
Premaligne tilstander: behandlingsforslag	21
Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft	22
Utredning av operabel brystkreftsykdom	22
Utredning av inoperabel brystkreftsykdom	22
Histopatologisk og patologisk anatomisk diagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft	22
Lokal og regional kirurgisk behandling	24
1. Biopsi	24
2. Ablatio mamma	25
3. Brystbevarende operasjon	25
4. Vaktpostlymfeknuteoperasjon	25
5. Aksilledisseksjon	26
Operasjonspreparatet	27
Behandling av brystkreft hos eldre kvinner	27
Behandling av brystkreft hos menn	27
Strålebehandling	28
Strålebehandling etter brystbevarende kirurgi	28
Strålebehandling etter ablatio mamma	29
Strålebehandling ved invasiv brystkreft stadium III (T3-4N0-3, T1-2N2-3)	30
Strålebehandling uten forutgående kirurgi	30
Adjuvant systemisk behandling	31
Hormon-behandling	31
Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom	31

Kjemoterapi.....	32
Følgende pasientgrupper anbefales adjuvant kjemoterapi:	32
Retningslinjer for adjuvant behandling ved operabel kreftsykdom	32
Dosereduksjon og bivirkninger ved FEC-kurer	33
Lokalavansert brystkreft	34
Etterkontroll og rehabilitering	35
Første postoperative kontroll (2-4 uker etter primæroperasjon)	35
Videre etterkontroll – hvordan og av hvem ?.....	35
Kontrollhyppighet og innhold	36
Kontroll av brystkreftpasienter hos primærlege.....	37
Informasjon til pasienten.....	37
Fysioterapi.....	37
Lymfødem	38
Foreningen for brystkreftopererte	38
Folketrygden.....	39
Plastisk-kirurgisk rekonstruksjon.....	39
Sarkomatoide svulster i bryst	40
Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom)	40
Phyllodestumor (tidligere kalt cystosarcoma phyllodes)	40
Sarkomer	40

Forord

Norsk Brystcancer Gruppe (NBCG) utgir nå 7. 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 kliniske 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 også viktig. Ulike tiltak fra blant andre Den Norske Kreftforenings kompetansesentra og Foreningen for brystkreftopererte bidrar også positivt i dette viktige arbeidet.

Leder og sekretær 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 internettadresse www.kreft.no i løpet av andre halvår 2003. NBCG vil oppdatere internettutgaven minst en gang i året. Hvis det skjer endringer i tilleggsbehandlingsoppleggene, vil NBCG søke å oppdatere dette så hurtig som mulig etter at endringene er vedtatt. Som bruker av internettutgaven er det viktig å undersøke når siste oppdatering fant sted.

Arbeidsutvalget i Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG)

Professor dr.med. Erik Wist (leder av NBCG), Onkologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus,
Overlege dr.med Bjørn Naume, Onkologisk avdeling, Det Norske Radiumhospital, Seksjonsoverlege
dr.med. Hans E. Fjøsne, Kir. avd., RIT, Trondheim, Professor dr.med. Per Eystein Lønning,
Onkologisk, Haukeland sykehus, Bergen

Stadieinndeling

Stadieinndelingen i Norge har ikke vært helt i tråd med den stadieinndeling som har vært benyttet internasjonalt. Blant annet har lymfeknute negative pasienter med T2 tumorstørrelse vært klassifisert som stadium I, i motsetning til internasjonalt hvor de har vært klassifisert som stadium II. Denne diskrepansen er uhensiktsmessig. Derfor har NBCG nå lagt opp til å endre stadieinndelingen til å være lik internasjonal praksis.

I henhold til siste TNM klassifikasjon vil pasienter med supraclaviculære lymfeknutemetastaser klassifiseres som N3 og ikke M1. Dette betyr at disse pasientene vil klassifiseres som stadium III i fremtiden. I oversikten nedenfor er stadieinndelingen kategorisert i forhold til om brystkreftsykdommen anses som primært operabel eller inoperabel.

Primært operabel brystkreftsykdom

Stadium I	T1N0M0
Stadium II	T0-2N1M0 T2N0M0

Primært inoperabel brystkreftsykdom

Stadium II	T3N0M0
Stadium III	T0-2N2M0 T3N1-2M0 T4N0-2M0 T0-4N3M0
Stadium IV	T1-4N0-3M1

TNM-klassifikasjon (AJCC 2002 = UICC 2002)

Primærtumor* (T)

TX	Klassifikasjon ikke mulig pga manglete informasjon
T0	Ingen erkjent primærtumor
Tis	Carinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductalt carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobulært carcinoma in situ
Tis (Paget)	Pagets sykdom uten primærtumor. Pagets sykdom med primærtumor klassifiseres i henhold til størrelsen på primærtumor
T1	Tumor ≤ 2 cm i største diameter
T1mic	Tumor ≤ 0.1 cm i største diameter
T1a	Tumor > 0.1 ≤ 0.5 cm i største diameter
T1b	Tumor > 0.5 ≤ 1.0cm i største diameter
T1c	Tumor > 1.0 ≤ 2.0cm i største diameter
T2	Tumor > 2.0 ≤ 5.0cm i største diameter
T3	Tumor > 5.0 i største diameter
T4	Tumor uavhengig av størrelse, men med direkte innvekst i hud eller brystvegg
T4a	Innvekst til brystvegg (ribben, intercostalmuskulatur, serratus anterior)
T4b	Med ødem, infiltrasjon eller ulcerasjon av huden på brystet inkludert peau d'orange eller satellitt hudtumores til samme bryst
T4c	Både T4a og T4b
T4d	Inflammatorisk carcinom

Klinisk lymfeknutestatus (N)

NX	N-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende informasjon
N0	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser
N1	Bevegelige ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser
N2	Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer, eller klinisk eller røntgenologisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mammae interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N2a	Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer
N2b	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mammae interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N3	Ipsilateral spredning til infraclaviculære lymfeknuter, eller spredning til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser; eller ipsilateral spredning til supraclaviculære lymfeknuter med eller uten axillære eller mammae interna lymfeknutemetastaser
N3a	Klinisk påvisbare ipsilaterale infraclaviculære lymfeknutemetastaser og axillære lymfeknutemetastaser
N3b	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N3c	Klinisk påvisbare ipsilaterale supraclaviculære lymfeknutemetastaser

Histologisk lymfeknutestatus (pN)

pNX	N-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende informasjon
pN0	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, ikke utført immunhistokjemisk undersøkelse for påvisning av tumorcelleansamlinger ≤ 0.2 mm
pN0(i-)	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ immunhistokjemisk analyse
pN0(i+)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv immunhistokjemisk analyse, men ingen tumorcelleansamlinger > 0.2 mm
pN0(mol-)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ molekylær undersøkelse (rt-pcr)
pN0(mol+)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv molekylær undersøkelse (rt-pcr)
pN1(mi)	Mikrometastase $> 0.2 \leq 2.0$ mm i største diameter
pN1	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter og/eller mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN1a	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter
pN1b	Mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN1c	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter og mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN2	Metastase til 4-9 axillære lymfeknuter, eller metastase til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastase(r)
pN2a	Metastase til 4-9 axillære lymfeknuter (største metastase > 2.0 mm)
pN2b	Metastase til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastaser
pN3	Metastase til ≥ 10 axillære lymfeknuter, eller metastase til infraclaviculære lymfeknuter, eller metastase til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller metastase til ≥ 4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute(r) (ikke klinisk påvisbar), eller metastase til ipsilaterale supraclaviculære lymfeknute(r)
pN3a	Metastase til ≥ 10 axillære lymfeknuter (største metastase > 2.0 mm) eller metastase til infraclaviculære lymfeknute(r)
pN3b	Metastase til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller metastase til ≥ 4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute(r) (ikke klinisk påvisbar)
pN3c	Metastase til ipsilaterale supraclaviculære lymfeknute(r)

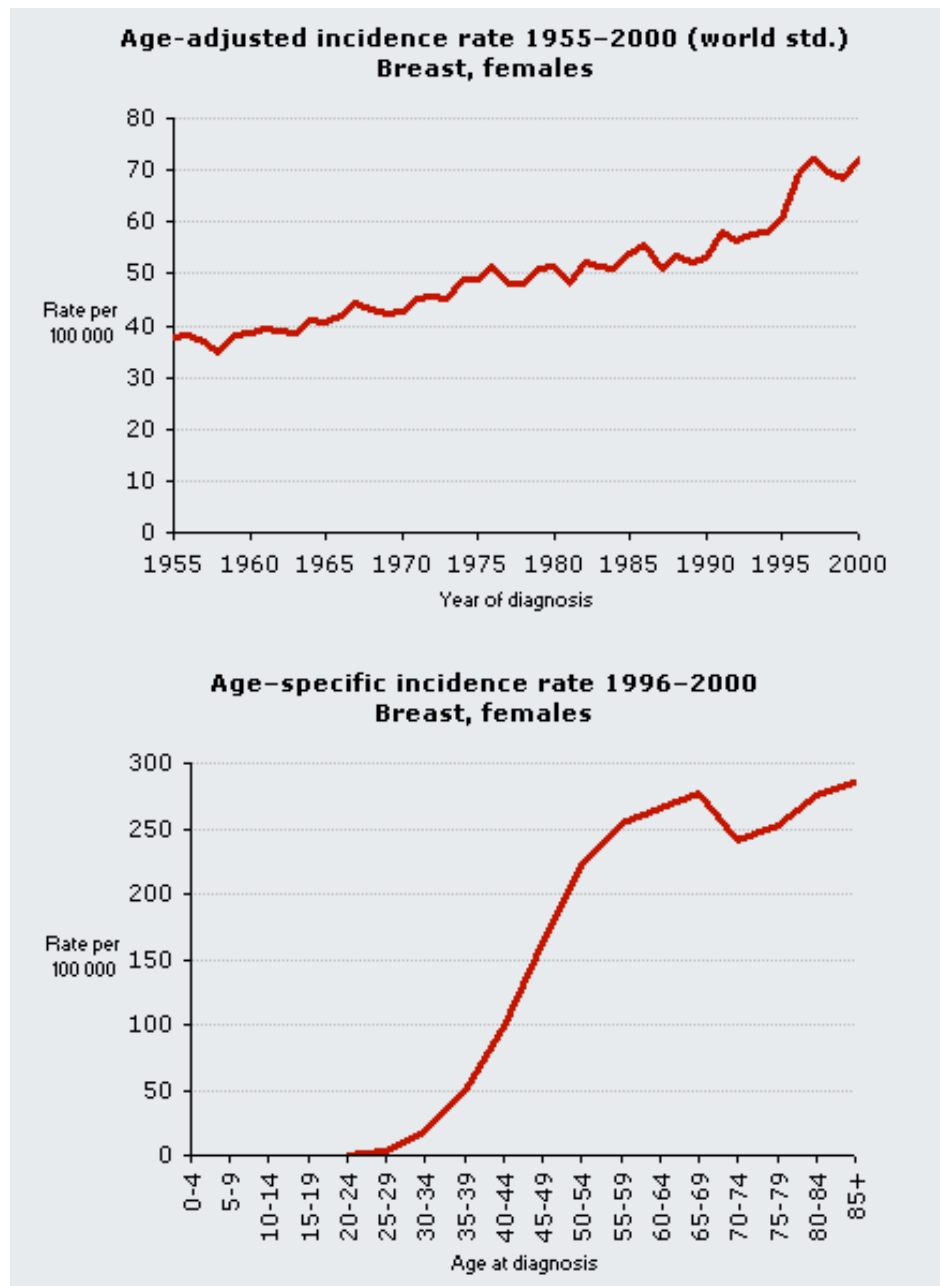
Fjernspredning (M)

MX	M-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende informasjon
M0	Ingen fjernspredning påvist
M1	Fjernspredning påvist

Forekomst av brystkreft

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør omlag 23 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Hver 11 kvinne vil utvikle brystkreft. I 2000 fikk 2503 kvinner denne diagnosen. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersjusterte insidensraten har økt fra 37.3 per 100 000 i perioden 1956-60 til 70.2 pr. 100 000 i perioden 1996-2000 hvilket er nær en fordobling (88.2 %). Bare på de siste 25 årene har insidensraten steget 36.8 %.

Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Kun 5 % (129) av nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år i 2000. Likevel utgjør brystkreft 24 % av nye krefttilfeller hos kvinner i alderen 20 til 40 år. Den høyeste aldersjusterte insidensraten for brystkreft for årene 1996-2000 er i Oslo (89.2 per 100 000). Lavest ligger Hedmark med 53.0 per 100 000.



Antall brystkrefttilfeller i Norge 2000

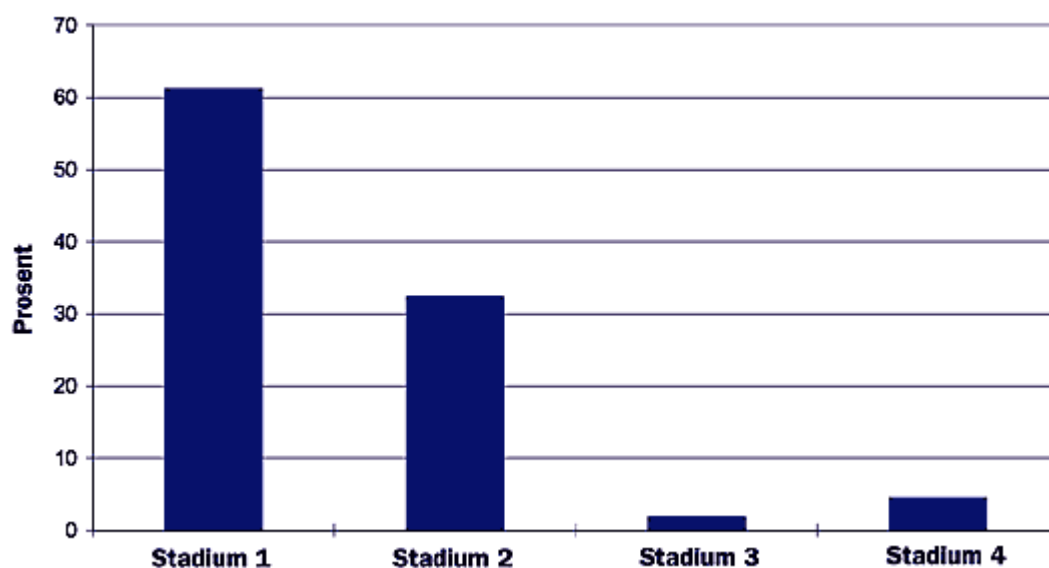
Alder (år)	Absolutt antall	Antall per 100 000
0 – 19	0	0
20 – 24	3	2.2
25 – 29	9	5.6
30 – 34	35	20.3
35 – 39	82	50.4
40 – 44	156	99.5
45 – 49	248	165.3
50 – 54	333	220.9
55 – 59	323	263.1
60 – 64	283	295.7
65 – 69	242	279.6
70 – 74	181	203.0
75 – 79	248	276.5
80 – 84	194	274.0
85+	166	274.8

5.2 %

Stadium

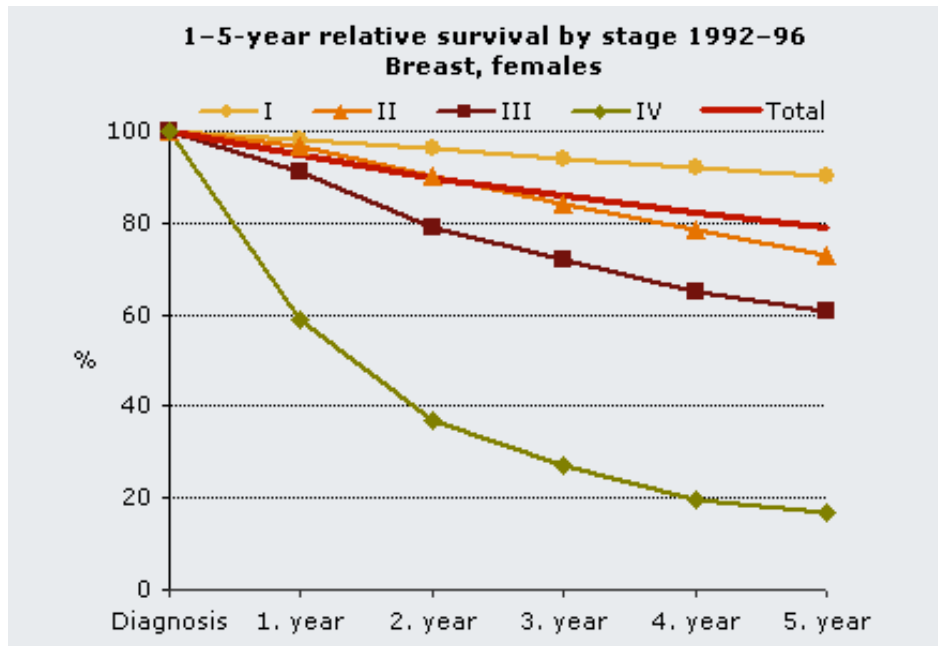
Seksti prosent av kvinnene hadde i 1995 på diagnosetidspunktet påvisbar sykdom kun i selve brystet (Stadium I). Dette var en klar bedring fra tidligere. I 1970 var dette tallet noe under 50 %. Etter hvert som mammografiscreening blir innført, vil andelen svulster i Stadium I øke. Da de første resultater kom fra de fire prøvefylkene, var det i underkant av 20 % som hadde spredning til lymfeknutene. 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 insidensøkningen de senere år utgjøres av kvinner med brystkreftsykdom i Stadium I.

Stadiumfordeling - Brystkreft i Norge 1995



Overlevelse

Årlig dør ca. 750 kvinner av brystkreft i Norge. Dødeligheten har vært relativt konstant i mange år. Brystkreft er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner, og rangerer således foran både hjerte/kar sykdommer og ulykker. Til enhver tid lever i Norge vel 25 000 kvinner med diagnosen brystkreft. Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av stadium. Fem års relativ overlevelse i Stadium I er 90.2 %, mot 17.0 % i Stadium IV. Det er kjent at brystkreftpasienter har en klar overdødelighet i mer enn 20 år etter at diagnosen er stillet.



Mammografi/mammografiscreening

Bilddiagnostikk av mammae

Mammografi er basismetoden i den bilddiagnostiske utredning av mammae, alle øvrige modaliteter skal ansees å være supplerende metoder. Ultralyd har en sentral plass i utredningen av mammapatologi og er idag det viktigste supplement til mammografi. Magnetisk resonans tomografi (MR) brukes noen ganger dersom trippeldiagnostikken ikke har gitt en tilfredsstillende avklaring av funn.

Ved bruk av mammografi må man skjelle mellom:

- * Klinisk (diagnostisk) mammografi
- * Screening-mammografi

Ved palpabel kul («tumor mammae») skal det utføres «trippeldiagnostikk». Moderne definisjon av trippeldiagnostikk er 1) klinisk undersøkelse (palpasjon); 2) bilddiagnostikk (som inkluderer både mammografi og supplerende ultralyd dersom påkrevet); og 3) nålebiopsi (vanligvis finnålsaspirasjons-cytologi (FNAC) eller grovnålsbiopsi - unntaksvis vakuumassistert biopsi). De 3 komponentene av trippeldiagnostikken skal i utgangspunktet betraktes som 3 separate tester, og åpen biopsi/kirurgi skal utføres dersom en av disse er usikker/suspekt med hensyn til cancer. I utgangspunktet skal trippeldiagnostikken gjennomføres hos alle kvinner med tumor mammae uansett alder. Hos kvinner med tumor mammae under 35 år som klinisk-palporisk vurderes som benign kan mammografi utgå og erstattes med kun ultralyd som bilddiagnostisk utredningsmetode. Ett-plans mammografi (skråbilde av aktuelt bryst) vil være akseptabel for å utelukke malignitet i brystet som ikke korrelerer med palpasjonsfunnet.

Mammografiscreening

Mammografi brukes som screeningundersøkelse for å finne brystkrefttilfeller i tidlig stadium i den hesikt å redusere dødeligheten av sykdommen. Begrepet mammografiscreening brukes om systematisk organisert screeningundersøkelse av symptomfrie kvinner. Det foreligger resultater fra flere undersøkelser i Skandinavia, Europa for øvrig og USA som viser en klar reduksjon av brystkreftdødeligheten som følge av screening.

Mammografi tilbys fra høsten 2003 til alle norske kvinner i alderen 50-69 år innen det organiserte screeningsprogrammet (Mammografiprogrammet). Kvinner i alderen 50-69 år får hvert 2. år innkallelse til 2-plans mammografi av hvert bryst. Spesielt bør nevnes:

- Kvinner med innlagt (silikon-)proteser skal også inngå i *Mammografiprogrammet* selv om diagnostikken er mindre sikker i disse tilfeller.
- Kvinner med disposisjon for arvelig brystkreft («høyrisiko-kvinner») bør få utført regelmessig mammografi hvert år. Dette opplegget bør igangsettes det tidligste av enten 10 år før nær slektning debuterte med brystkreft eller ved 35 års alder, dog ikke før kvinnen har fylt 30 år. Hos disse kvinner bør mammografi suppleres med ultralyd og eventuelt MR i forbindelse med den årlige kontrollen.
- Kvinner operert for brystkreft vil kontrolleres etter retningslinjer for etterkontroll ved brystkreft i totalt 10 år. Ved alder over 50 år hos mastektomerte pasienter, kan *Mammografiprogrammet* ha ansvar for mammografiundersøkelsen hvert 2. år. Etter 10 år skal alle over 50 år tilbys deltagelse i *Mammografiprogrammet* på lik linje med kvinner som ikke har hatt brystkreft.

Mammografi hvert 2. år slik innført i det norske *Mammografiprogrammet* anses å være tilstrekkelig. Flere utenlandske organisasjoner og foreninger anbefaler årlig mammografi fra fylte (40-) 45 år. Dersom kvinner i alderen 50 - 69 år ønsker dette bør det anbefales at hun fortsetter i *Mammografiprogrammet* og ikke reserverer seg til dette men kun supplerer med egen henvisning i mellomliggende år. Dersom en kvinne ønsker årlig mammografi fra fylte 45 år bør dette i så tilfelle anbefales årlig frem til fylte 50 år da hun går inn i *Mammografiprogrammet*. Ultralyd inngår ikke som del av *Mammografiprogrammet*, selv ikke hos kvinner med innsatt proteser. Arvelig brystkreft er ett unntak, se over.

Brystkreft og arvelig disposisjon

Bakgrunn

Positiv familiehistorie er en risikofaktor for brystkreft. En 1. gradsslektning (mor, søster, datter) med brystkreft gir opp til doblet risiko. Risikoen er høyere ved bilateral sykdom og/eller lav diagnosealder. 15-20% av brystkreftpasientene har positiv familiehistorie for sykdommen. 5-10% av brystkreftpasientene har en familiehistorie forenlig med autosomal dominant arvegang og benevnes hereditære. Brystkreft i fars slekt er også av betydning.

Brystkreft-gener

BRCA1 og 2 (breast cancer 1 og 2)

BRCA1 og 2 koder for proteiner som er involvert i reparasjon av DNA-skade. Mutasjoner i BRCA1 og 2 kan påvises i en betydelig andel av de hereditære tilfellene. Ikke alle mutasjonsbærere utvikler kreft.

BRCA1-mutasjoner gir risiko for brystkreft og eggstokkreft

- Risiko for kvinner med BRCA1 mutasjoner:
- 36-87% risiko for brystkreft
- 36-63% risiko for eggstokkreft

BRCA2-mutasjoner gir en viss risiko for brystkreft også hos menn

- Risiko for kvinner med BRCA2-mutasjoner:
 - 36-84% risiko for brystkreft
 - 10-27% risiko for eggstokkreft
- Risiko for menn med BRCA2-mutasjoner:
 - 6,3 % risiko for brystkreft
 - Økt risiko for kreft i andre organer (bl.a. prostata)
 - Betydning ikke helt avklart
- På verdensbasis er over 1000 forskjellige mutasjoner rapportert i hvert av genene. En håndfull forskjellige mutasjoner (foundermutasjoner) går igjen i norske brystkreftfamilier.

Andre gener

Mutasjoner i andre gener, som P53 (Li Fraumeni syndrom) og PTEN (Cowden syndrom), er svært sjeldne.

Genetisk testing

- Det foreligger et begrenset tilbud om testing med hensyn på kjente norske BRCA-mutasjoner ved de regionale medisinske genetiske avdelingene (adresser nedenfor).
- I følge Bioteknologiloven skal friske risikopersoner til genetisk veiledning før prediktiv testing.

Hvem bør henvises til genetisk utredning?

Norsk gruppe for arvelig brystkreft har foreslått følgende retningslinjer for henvisning til genetisk utredning (både mors og fars familiehistorie må vurderes):

- To eller flere 1. gradsslektninger (eller 2. gradsslektninger gjennom menn) med brystkreft før 50 år

- Opphopning av brystkreft som ved dominant nedarvet sykdom
- Brystkreft <50 år og eggstokkreft i familien
- Påvist brystkreftmutasjon i slekten
- Li Fraumeni el. Cowdens syndrom

Hvor skal henvisningen sendes?

Søknaden sendes den regionale avdeling for medisinsk genetikk:

- Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssykehus, 5021 Bergen
- Avdeling for medisinsk genetikk, Ullevål Universitetssykehus, 0407 Oslo
- Seksjon for medisinsk genetikk, DNR, Montebello, O310 Oslo
- Avdeling for medisinsk genetikk, UNN, 9038 Tromsø.

Oppfølgingstiltak for personer med >25% livstidsrisiko for brystkreft

- Regelmessige undersøkelser igangsettes generelt ved 30 års alderen og ved spesielt tidlig sykdomsdebut i familien, 10 år før tidligste debut men ikke før 25 års alder.
- Årlig klinisk undersøkelse og mammografi (eventuelt supplert med MR og ultralydundersøkelser av mammae) til fylte 55 år.
- Personer med særlig høy risiko (kjente mutasjonsbærere og personer fra familier med betydelig opphopning av både brystkreft og eggstokkreft) kan ha nytte av kontroller hver 6. mnd.
- Månedlig selvundersøkelse av brystene.
- Årlig gynekologisk undersøkelse hos kvinner med ovarialkreft i familien bør vurderes.
- Etter fylte 55 år anbefales screeningmammografi hver annet år. Postmenopausale predisponerte kvinner har fortsatt en høyere kreftrisiko enn jevnaldrende kvinner, og supplerende diagnostiske tiltak bør derfor utføres på liberale indikasjoner.
- Genetisk disposisjon for brystkreft gir økt risiko også for andre kreftformer enn bryst- og eggstokkreft. Likevel er det ut fra litteraturen ikke indikasjon for spesielle screeningtiltak.

Profylaktisk kirurgi

- **Profylaktisk mastektomi**
Bør diskuteres ved spesielt høy risiko for brystkreft (feks hos BRCA-mutasjonsbærere). Retrospektive data indikerer ca 90 % risikoreduksjon. Det eksisterer ikke grunnlag for klare anbefalinger. Sentralisering av tilbudet bør vurderes.
- **Profylaktisk oophorectomi**
Bør diskuteres med bærere av BRCA1-mutasjoner. Dette kan være aktuelt ved 35-50 års alder. Reduserer risiko for eggstokkreft med 85-95% hos bærere av BRCA-mutasjoner. Reduserer brystkreftrisiko med 20-35%.

Kjemoprevensjon er fortsatt bare aktuelt som ledd i kliniske studier

Hormonell antikonsepsjon og –substitusjonsbehandling

- **P-piller**
Det er i dag ikke grunn til å fraråde P-piller som prevensjon til kvinner med brystkreft i familien, spesielt ikke dersom det også finnes tilfeller av ovarialkreft.
- **Hormonell substitusjonsbehandling**
Avgjørelse mht hormonell substitusjonsbehandling postmenopausalt må gjøres individuelt og inkludere en vurdering av andre risikofaktorer som bl.a. osteoporose.

Behandling ved utviklet brystkreft

Typiske svulster hos BRCA1-mutasjonsbærere er reseptor negative og viser ingen overekspressjon av HER-2. Svulster hos BRCA2-mutasjonsbærere er oftere reseptor positive. Pasienter med arvelig brystkreft behandles fortsatt etter de samme retningslinjer som pasienter med sporadisk brystkreft.

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 menstruasjon 1. dag / alder ved menopause
- alder ved første fødsel
- tidligere bryst-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 papille forandringer 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 Mammografi).

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 mammatumor som ikke er entydig benign (klinisk, cytologisk)

Noen kommentarer til mammografibruk og -henvisning:

1. Kvinner i aldersgruppen 50-69 år bør stimuleres til å møte fram til den offentlige screening når de blir innkalt. Kvinner utenom denne aldersgruppen, 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 mammografiundersøkelse (screening utenom det offentlig organiserte mammografi-prosjektet). Det er i dag ingen dokumentasjon på at kvinner under 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 under 50 år bør anbefales mammografiscreening, er derfor fortsatt et åpent spørsmål.

2. Lege henviser til klinisk mammografi etter retningslinjer 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 "Mammadiagnostisk 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 østrogensubstitusjon er heller ikke indikasjon. Mammografi er aktuelt ved kliniske symptomer/funn.
- Brystkreft hos unge kvinner er svært sjelden. Forandringer i brystene hos kvinner under 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 1-2mnd/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 (Brystkreft og arvelig disposisjon).

FNAC

Cytologisk diagnostikk av palpable lesjoner i brystet er viktig og nyttig. FNAC gjøres på vide indikasjoner hvis det foreligger en klinisk påvisbar/palpabel lesjon. Noen avdelinger har også utstyr og kompetanse til å gjøre stereotaktisk (mammografiveiledet) og ultralydveiledet FNAC av lesjoner som ikke kan erkjennes klinisk.

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.

Sylinderbiopsi (nålebiopsi)

Sylinderbiopsi anvendes i økende grad i mammadiagnostikk. Det er god overensstemmelse mellom biopsidiagnose og endelig diagnose, økende med antall biopsier som tas. Underdiagnostisering av invasivitet vil, som man kan vente, være relativt vanlig, - det anslås at ca. 20 % av kasus med DCIS-diagnose ved nålebiopsi får diagnosen invasivt karsinom på operasjonspreparatet.

Sylinderbiopsiene bør innstøpes i adskilte blokker, i hvert fall bør sylindere med røntgenologisk verifisert kalk innstøpes separat. Representativitet i forhold til mammografisk lesjon må vurderes nøye. Påvist kalk ved histologi bør nevnes i diagnosen, særlig hvis man avgir en **benign** diagnose. Manglende påvisning av kalk ved biopsi fra lesjon med røntgenologisk verifisert kalk må også nevnes.

Pga. nålebiopsienes beskjedne størrelse vil man støte på noen diagnostiske problemer, f.eks:

- skleroserende adenose versus invasivt karsinom
- pseudoinvasjon ved DCIS versus invasivt karsinom
- radiært arr versus tubulært carcinom
- intracystisk papillært karsinom versus invasivt karsinom
- cellerikt fibroadenom versus benign phyllodes tumor
- Atypisk ductal hyperplasi (ADH) versus lavgradig DCIS.

De to først nevnte problemer kan oftest løses ved immunhistokjemisk undersøkelse (antistoff mot actin og/eller kollagen IV/laminin).

Ved problemet ADH eller lavgradig DCIS vil altså lesjoner mindre enn 2 mm måtte diagnostiseres som ADH. De fleste av disse ender opp med diagnosen DCIS. Det viktigste er at patologen ved sin diagnose signaliserer at videre histologisk undersøkelse er nødvendig.

Gradering av DCIS ved nålebiopsi: Ved histologisk typisk høygradig DCIS er det uproblematisk å angi grad 3. Ved histologi svarende til lavgradig lesjon (grad 1-2), kan man f.eks. i diagnosen si «sannsynlig grad 1» eller «sannsynlig grad 2», idet både patolog og kirurg vil vite at en del av disse vil ende opp som høygradig DCIS i operasjonspreparatet.

Ultralydundersøkelse

Denne undersøkelsen kan gi tilleggsm informasjon 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 mammografivirksomheten, 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 enkeltkasus. 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 mammografifunn og cytologisvar blir besvart og formidlet på en slik måte at kirurgen blir adekvat informert.

I noen tilfeller vil det bli påvist mammografisk suspekterte forandringer 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 tilleggsm informasjon, 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 ved både invasive karsinomer og duktalt karsinom in situ (DCIS).

Hormonreseptoranalyse av tumorvev. Dette er viktig informasjon med tanke 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.

Immunhistokjemisk (IHC) undersøkelse av HER-2/neu (c-erbB2) protein kan i en del tilfeller gi tilleggsmessig informasjon av betydning i behandlingen av brystkreft. Pasienter med overekspressjon av c-erbB2 kan ha nytte av behandling med Herceptin. Kit og evaluering er standardiserte. IHC 3+ membranpositivitet regnes som sikker overekspressjon, mens IHC 2+ er usikker. In situ hybridisering (FISH) for påvisning av genamplifisering må utføres når den immunhistokjemiske undersøkelsen viser IHC 2+. Ca halvparten av IHC 2+ er ikke amplifiserte, mens nesten alle i gruppen IHC 3+ er genamplifiserte. Både IHC og FISH kan utføres på både cytologisk og histologisk materiale. Dog er IHC kit'ene standardisert til histologisk materiale, og immunocytokjemisk undersøkelse av HER-2/neu på cytologisk materiale bør ikke brukes alene, FISH bør derfor benyttes i tillegg.

For øvrig finnes det tumormarkører (onkogener, proliferasjonsmarkører, ploiditets-vurdering) som kan undersøkes både på cytologisk og histologisk materiale fra svulstene og disse kan nok gi en viss tilleggsmessig informasjon for enkelte pasientgrupper. Noen generell konsensus for etablering av disse analyser i vanlig rutine i Norge er det idag ikke funnet grunnlag for.

Det er fortsatt ingen serummarkører tilgjengelig som alene er avgjørende for diagnostikk, valg av behandling eller evaluering av behandlingseffekt ved brystkreft.

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 behandlingmessige sider. Avdelingen vil også kunne dra nytte av dette som ledd i kvalitetssikring. Mange kirurgiske avdelinger er bidragsytere til prospektive adjuvante studier. Dette er positivt for den generelle kliniske brystkreftbehandling. 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.

NBCG har nå begynt arbeidet med å lage en nasjonal klinisk database.

Premaligne forandringer i brystet

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) grad 1-3 (1)

1) van Nuys gradering: Silverstein MJ et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. The Lancet 1995; 345: 1154-7

Det er en glidende overgang mellom de forskjellige typer, noe som gjør at en må regne med interobservatør variasjon 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. følgende skjema.

Risiko for brystkreft etter påvist epitelhyperplasi med og uten atypi

Biopsisvar	Risiko for brystkreft		
	Etter 10 år	Etter 20 år	Relativ risiko
<i>Epitelhyperplasi uten atypi</i>	3 %	5 %	1.6
<i>Epitelhyperplasi med atypi</i>	7 %	13 %	4.4
<i>Epitelhyperplasi med atypi og samtidig førstegradsslektning med brystkreft</i>	11 %	32 %	8.9

Risiko for brystkreft etter påvist pre-maligne mammalesjoner (2)

Histologisk lesjon	Risiko for brystkreft	Risiko-lokalisering
	Moderat øket risiko	
<i>Atypisk ductal hyperplasi</i>	3-5 x	Generell (begge bryst)
<i>Atypisk lobulær hyperplasi</i>	4-5 x	Generell (begge bryst)
<i>Papillom med atypi</i>	4-5 x	Lokalt (aktuelle bryst)
	Middels øket risiko	
<i>LCIS</i>	9-11 x	Generell (begge bryst)
<i>DCIS grad 1 og 2</i>	9-11 x	Hovedsakelig lokalt (aktuelle bryst) men også noe i motsatte
	Betydelig øket risiko	
<i>DCIS grad 3</i>	10-15 x	Hovedsakelig lokalt (aktuelle bryst) men også noe i motsatte

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

Normalbefolkningens risiko for å utvikle mamma-karcinom 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 førstegradsslekting med brystkreft. Disse kvinnene bør anbefales 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 kan muligens gi økt sikkerhet, men det er lite som taler for at undersøkelse av kliniker bidrar vesentlig. Kvinnene bør derfor oppfordres til og instrueres i selvundersøkelse.

Lobulært carcinoma in situ

LCIS er kjennetegnet ved at de terminale kjertelstykkene er helt overfylt av epitelceller som ikke infiltrerer gjennom basalmembranen. Tilstanden oppdages praktisk talt alltid 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 reduserer derfor kun risikoen til det halve, og har dermed lite for seg. Bilateral subkutan mastektomi har også vært anbefalt. Ved et slikt inngrep blir imidlertid gangsystemet i mamillen og ca. 10 % av det øvrige brystkjertelvevet stående tilbake. I en dyremodell reduseres ikke risikoen proporsjonalt med mengde fjernet 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 (aksilletoilette skal ikke utføres), eventuelt med primær eller sekundær rekonstruksjon, eller langvarig systematisk oppfølging etter biopsi alene.

Klinisk og mammografisk kontroll supplert med cytologisk undersøkelse av mistenkkelige 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, 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 screening-runder vil andelen være 10-20%.

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

- DCIS grad 3 enn for DCIS grad 1 og 2
- Diffust utbredt enn for mikrofokale

De fleste residiv kommer lokalt i nær tilslutning til det primære arret. Den primære mammabiopsi må derfor ha fri histologisk margin. NBCG anbefaler minimum 5 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 (5 mm utbredelse, ikke palpabel), vil få mellom 10 og 15 % residiv hvorav ca. halvparten vil være DCIS, resten infiltrerende karsinomer. Langtidsoppfulgte materialer viser imidlertid ikke øket kancerspesifikk dødelighet hos de som har fått gjort brystbevarende kirurgi i forhold til ablatio. Brystbevarende kirurgi kan derfor anvendes der en kan oppnå tilfredsstillende kosmetisk resultat med minimum 5 mm histopatologisk fri rand dersom kvinnene, etter informasjon, aksepterer den økte risiko for lokale residiv. Kvinner med diffus mikrokalk gjennom hele brystet eller multisentriskitet (to eller flere foci med mer enn en cm avstand), bør pga høy lokalresidivrisiko, anbefales ablatio mamma.

Lymfeknutemetastaser forekommer praktisk talt aldri ved DCIS grad 1 og 2, og aksilledisseksjon skal derfor ikke utføres. Ved DCIS grad 3 forekommer aksillemetastaser hos 2-4 %. NBCG anbefaler derfor sentinel node undersøkelse for DCIS grad 3 der metoden er etablert. Om en ikke finner sentinel node, eller der metoden ikke er etablert skal en avstå fra aksilledisseksjon fordi gevinstpotensialet er for lite i forhold til sannsynligheten for bivirkninger som lymfødem, nevralgier og redusert skulderbevegelse.

Foreliggende resultater taler for at stråleterapi reduserer risiko for residiv etter brystbevarende operasjon ved DCIS. Residivfrekvensen 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 små grad 1 DCIS lesjoner er det trolig fortsatt helt forsvarlig å la være postoperativ strålebehandling. Velger man brystbevarende kirurgi til pasienter med tumordiameter >10mm grad 1, eller for DCIS grad 2 og 3 uavhengig av størrelse, bør strålebehandling anbefales.

Strukturert langtidsoppfølging er nødvendig ved brystbevarende kirurgi. NBCG anbefaler årlig mammografi i 10 år eller til fylte 50 år dersom pasienten på behandlingstidspunktet er under 40 år. Deretter annen hvert år livsvarig så lenge pasienten er i rimelig allmenntilstand. Årlig klinisk undersøkelse kan muligens gi økt sikkerhet, men det er lite som taler for at undersøkelse av kliniker bidrar vesentlig. Kvinnene bør derfor oppfordres til, og instrueres i, selvundersøkelse.

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, unifocalt, Grad I, ≤ 10 mm	Vid eksisjon	Fri**	Nei
DCIS, unifocalt, Grad I, 11-50 mm	Vid eksisjon eller ablatio mammae*	Fri**	Ja, etter vid eksisjon
DCIS, unifocalt, Grad II-III, 0-50 mm	Vid eksisjon eller ablatio mammae*	Fri**	Ja, etter vid eksisjon
DCIS, multisentrisk, og alle ≥ 50 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 livet ut, eller så lenge allmenntilstanden er rimelig god. For kvinner som har fått brystbevarende kirurgi for DCIS bør mammografi gjøres årlig de ti første år etter kirurgien uavhengig av alder.

Årlig klinisk undersøkelse kan muligens gi økt sikkerhet, men det er lite som taler for at undersøkelse av kliniker bidrar vesentlig. Kvinnene bør derfor oppfordres til, og instrueres i, selvundersøkelse.

Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft

Når brystkreftdiagnosen er verifisert, er det viktig å identifisere pasienter som har en primært inoperabel sykdom (se egen tabell for [TNM-systemet](#) og [Stadie-inndeling](#)). I dette begrepet legges lokalavansert brystkreft hvor neoadjuvant behandling er aktuelt. Skillet mellom operabel og inoperabel brystkreft har betydning for de undersøkelser som er aktuelle før behandlingsstart, og for de behandlingsvalg som må overveies.

- **Operabel brystkreftsykdom betegnes som T1-2N0-1M0**
- **Primært inoperabel brystkreftsykdom betegnes som T3-4N0-3M0-1 eller T1-2N2-3M0-1**

Utredning av 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 inkludert ALP, gGT)
- Røntgen thorax
- Mammografi forutsettes tatt som ledd i diagnostikken. Hvis brystbevarende behandling er aktuelt, må pre-operativ mammografi utføres.

Utredning av inoperabel brystkreftsykdom

Hos kvinner med lokalavansert stadium eller metastaser vil det være aktuelt med en mer omfattende utredning før man tar stilling til behandlingsoalternativer. 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 tilbys. Som basisutredning vil følgende være aktuelt:

- Blodprøver (preoperative rutineprøver inkludert ALP, gGT og s-Ca⁺⁺)
- Røntgen thorax
- Ultralyd eller CT lever
- Skjelettscintigrafi (evt supplert med rgt) eller MR columna/bekken
- Mammografi (også for eventuell responsevaluering av systemisk behandling)
- Andre undersøkelser på individuelle indikasjoner

Histopatologisk og patologisk anatomisk diagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft

70- 80% av brystkjertelens invasive karsinomer er histologisk av infiltrerende duktal type. 10-20% 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 og apokrint karsinom. Pagets sykdom er nesten alltid forbundet med et underliggende duktal karsinom.

Invasiv brystkreft kan spres både lymfogent og hematogent. Det er gode holdepunkter for at tidlig diagnostikk og behandling reduserer risikoen for spredning begge veier. Den kirurgiske behandlingen er i prinsippet lik for alle invasive karsinomer (kfr Kirurgi). De viktigste etablerte prognostiske faktorer er tilstedeværelse og omfang av axillære lymfeknutemetastaser, tumorstørrelse og histologisk gradering. Disse faktorer danner i dag grunnlaget for om pasienten skal tilbys adjuvant behandling.

Patologgruppen i NBCG har distribuert veldefinerte kriterier for histologisk gradering av mamma-karsinomer til alle landets patologilaboratorier. Alle invasive karsinomer skal graderes etter de samme kriteriene. Immunhistokjemisk bestemmelse av østrogen- og progesteronreseptor bør

analyseres på alle invasive karcinomer. Kunnskapen om faktorer av betydning for brystkreftsykdommens prognose, utvikling og behandling har økt betraktelig i løpet av de siste år. Dette gjør at det kan være indikasjon for ytterligere undersøkelser av primærtumor i en del tilfelle (f.eks c-erbB2 analyse). Metastaser til aksillære lymfeknuter er den sterkeste prognostiske faktor man har og et vesentlig grunnlag for adjuvant behandling. NBCG har anbefalt at mikrometastaser mellom 0.2-2 mm skal føre til adjuvant behandling. Mikrometastaser ≤ 0.2 mm gir ikke grunnlag for adjuvant behandling.

Pasienter med lymfeknute-positiv sykdom defineres som en høyrisikogruppe for senere utvikling av systemresidiv. Dette tilsier bruk av adjuvant behandling etter angitte retningslinjer. Pasienter uten lymfeknutemetastaser, men med tumordiameter > 1 cm og med histologisk grad II eller III, har tilstrekkelig høy residivhyppighet til at disse pasientene bør få adjuvant kjemo- og/eller hormonterapi (kfr Adjuvant systemisk behandling). Avhengig av tumorstørrelsen og grad varierer risikoen for systemresidiv i denne gruppen fra 10 % til tilsvarende som for lymfeknute positive. Ved brystbevarende behandling vil en vurdering av risikoen for lokale residiv ut fra histologiske forandringer i primærtumor og tumors omgivelser være viktig. Utbredt ductalt carcinoma in situ (DCIS) i og spesielt utenfor det infiltrerende karsinomet, alder under 35 år og tumor i reseksjonsflaten synes å gi en øket risiko for lokalt residiv i brystet. Tumorstørrelse alene synes å være av mindre betydning.

Den patologisk-anatomiske undersøkelsen bør inneholde informasjon om:

- Tumors lokalisasjon, størrelse/diameter(mm) og utbredelse (eventuelt multifokalitet/multisentrisitet)
- Histologisk type
- Histologisk gradering
- Utbredelse, lokalisasjon og grad av DCIS i et invasivt karsinom
- Tumors relasjon til reseksjonskanter (angitt i mm), eventuelt til hud og til brystvegg
- Antall lymfeknuter med metastaser og totalt antall undersøkte lymfeknuter
- Størrelse på den største påviste lymfeknutemetastase
- Perinodal tumorinfiltrasjon
- Hormonreseptoranalyse basert på immunhistokjemi eller -cytologi

Lokal og regional kirurgisk behandling

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 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 30 år. Den årlige risiko for lokalt residiv er 1% de første 10 år etter brystbevarende kirurgi som innbefatter postoperativ strålebehandling av brystet.

Hvis kun ablatio mamma utføres på pasienter uten klinisk påvisbare aksillemetastaser, vil 15-30% av pasientene få klinisk påvisbare aksille-metastaser i løpet av 5 år. Kirurgisk behandling av mammakarsinomer bør omfatte vaktpostlymfeknuteteknikk (evt. aksilletolett der det er indisert) både i terapeutisk og diagnostisk/ prognostisk hensikt.

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

Husk alltid å merke det brystet du skal operere med tusj! Ansvaret for å påse at inngrepet skjer på riktig side tilligger operatøren.

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

1. Biopsi
2. Ablatio mamma
3. Brystbevarende operasjon
4. Vaktpostlymfeknuteoperasjon
5. Aksilletolett

1. Biopsi

Biopsi bør som en hovedregel utføres ved at hele tumor fjernes. Snittføringen planlegges slik at en evt. påfølgende ablatio kan gjøres uten å komme i konflikt med arr etter biopsien. Resttumor i sårhulens reseksjonsflate gir tidligere og hyppigere residiv enn om tumor fjernes i sin helhet ved biopsitakingen. Ved mistanke om malign sykdom bør man derfor prøve å sikre seg at det makroskopisk er frie reseksjonsrender dersom det er en palpabel lesjon.

Diagnostisk eller terapeutisk merkebiopsi er aktuelt ved mammografisk påviste maligne og 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 (denne må inkludere reseptorstatus). Kliniske studier som inkluderer biopsi kan være aktuelle, og onkolog må involveres før dette gjøres.

2. Ablatio mamma

Denne operasjonen innbefatter fjerning av hele brystet. Snittføringen vil være avhengig av tumors beliggenhet og eventuelle arr etter forutgående biopsier. Prinsipielt er tverrsnitt å foretrekke. Hudeksisjonen må omfatte papillen og det bør være 1-2 cm normal hud til hver side for tumor. Det er viktig å dissekere subkutant godt rundt alt mammavev, medialt mot sternum, cranialt mot clavícula og caudalt mot costalbuen. Overflødig hud i lengderetningen kan fjernes ved V-formede insisjoner. Hudlappene bør av kosmetiske grunner være jevntykke. Ablasjonen skal omfatte alt kjertelvev med underliggende pectoralisfascie. Er fascien og pectoralismuskulaturen tumorinfiltrert kan en lokal eksisjon av dette området gjøres.

3. Brystbevarende operasjon

Svulster opptil 5 cm kan vurderes for brystbevarende operasjon. Dersom svulsten er stor og det er tvil om brystbevarende operasjon kosmetisk sett kan la seg gjennomføre, kan pasienten få en vurdering hos plastikk-kirurg med tanke på onkoplastisk operasjon.

Hovedforutsetning for å bruke brystbevarende kirurgi er at:

- Kosmetisk resultat etter kirurgi og stråleterapi forventes å bli bra
- Risikoen for residiv/ny tumor i samme bryst skal være lav; <1% årlig lokalt residiv i brystet
- Pasienten må være orientert om at det kan være nødvendig med reoperasjon (rereseksjon eller ablatio) dersom det ikke blir frie reseksjonsrender og at det er en risiko på 5-10% for utvikling av lokalt recidiv i brystet.

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 og mammografisk. Svulster større enn 5 cm skal henvises til onkolog for vurdering av neoadjuvant behandling.
- Spredte mikroforkalkninger (utbredelse over 5 cm) eller andre tegn til multisentrisitet.
- Uttalte DCIS forandringer i eller utenfor den invasive tumor gir i praksis øket risiko for residiv i brystet, og mastektomi bør overveies.
- Det synes å være øket risiko for ny tumor/residiv i brystet hos unge kvinner (<35 år).
- Kvinner som etter informasjon om alternative operasjonsmetoder, selv ønsker ablatio mamma.
- Kvinner som ikke ønsker, eller klarer å gjennomføre postoperativ strålebehandling.

Reseksjonen må gjøres slik at patologen har mulighet for å identifisere reseksjonskantene, se prosedyre for merking av preparatet under avsnittet om operasjonspreparatet. Histologisk må det være **≥ 3 mm fri reseksjonsrand til cancer og ≥ 5 mm til in situ forandringer**. Dersom det ikke er tilstrekkelig fri reseksjonsrand, må pasienten få tilbud om rereseksjon eller ablatio.

4. Vaktpostlymfeknuteoperasjon

Alle pasienter med solitære brystkreftsvulster eller DCIS grad III under 5 cm (*også basert på bl.a. Cody*) skal tilbys vaktpostlymfeknuteoperasjon. Pasienter som tidligere er operert med store brystoperasjoner som for eksempel reduksjonsplastikk egner seg ikke for denne metoden fordi lymfebaner kan ha blitt skåret over. Likeledes er den ikke indisert hos pasienter med tidligere strålebehandling mot bryst eller aksilleregionen. Graviditet synes ikke å være en kontraindikasjon. Det er vanskelig å angi en entydig metode da det ser ut til at mange metoder gir godt resultat. Mange foretrekker å sette radioaktivitet rundt tumor, men periareolær injeksjon benyttes av andre. Hovedsaken er nok at lymfesystemet som er mest utviklet i hudnivå og periareolært mottar radioaktivitet og fører dette til nærmeste lymfeknuteestasjon, vanligvis i aksillen, men av og til parasternalt. Radioaktiviteten kan settes dagen før operasjon eller operasjonsdagen, dosen justeres etter operasjonstidspunkt. Et lymfoscintigram gir mulighet for preoperativt å vurdere om vaktpostlymfeknuten er å finne i aksillen eller parasternalt. Peroperativt settes blåfarge (for eksempel 2 ml metylenblått fortynt i 3 ml saltvann) rundt tumor eller periareolært. (Husk å informere pasienten om at urinen vil være grønn i noen dager etter operasjonen). Gammaproben benyttes til å avlese aktivitet over tumor og bakgrunn. En vaktpostknute skal ha minst 10x så høy radioaktivitet som

bakgrunnen. Det legges et snitt i nedre hårgrenseområde i aksillen. Forsiktig disseksjon gjennom subcutant fett. Hold utkikk etter blågønnfargede lymfebaner og følg evt. disse mot en tilsvarende farget lymfeknute. Dersom det ikke er mulig å finne strukturer med slik farge, benyttes gammaproben for å lytte etter hvor vaktpostlymfeknuten kan være. Vanligvis er denne knuten både varm (høy radioaktivitet) og blågrønn, men av og til er den bare en av delene. Det er vanligvis 1-2 vaktpostlymfeknuter. Er det andre store, ikke varme eller fargede lymfeknuter i nærheten, anbefales det at disse tas ut samtidig. Bruk gammaproben og lytt etter om det er gjenværende radioaktivitet i armhulen. All aktivitet skal være borte (med unntak av bakgrunnsaktivitet) når alle vaktpostknuter er fjernet. Noter også at dette er gjort i operasjonsbeskrivelsen. Vaktpostknuten sendes til frysesnittundersøkelse. Viser den metastase, gjøres det umiddelbart et aksilletoilett. Viser endelig histologisk undersøkelse at det likevel forelå metastase, må det gjøres aksilletoilett på et senere tidspunkt. Pasienten må på forhånd være informert muntlig og skriftlig om dette. Påvisning av mikrometastaser >0.2 mm medfører også aksilletoilett.

Viser preoperativt lymfoscintigram opptak parasternalt, anbefales det likevel at man følger ovennevnte prosedyre i aksillen først. Finnes det en positiv vaktpostknute der, gjøres ingen parasternal disseksjon (har da trolig ingen terapeutisk betydning). Finnes det negativ eller ingen vaktpostknute i aksillen, må man vha gammaproben prøve å finne hvor knuten kan være beliggende parasternalt og forsiktig disseksjon foretas for å identifisere denne og sende den til frysesnittundersøkelse. Dersom det er parasternalt opptak bør dette beskrives i operasjonsbeskrivelsen uavhengig av om det foretas parasternal disseksjon.

Enkelte pasienter kan reagere med en allergisk reaksjon på blåfargen. Dette arter seg som en peroperativ reaksjon med elveblest av varighet ca. 10-15 minutter. Vi har ikke sett noen alvorligere reaksjoner på blåfargen.

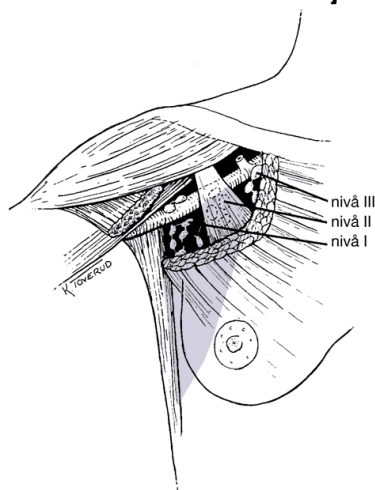
Vaktpostlymfeknuteteknikken skal bare benyttes av kirurger som har fått god opplæring og som har dokumentert at de behersker metoden. *(Sertifiseringskrav er ennå ikke utarbeidet)*

5. Aksilledisseksjon

Aksilledisseksjonen utføres ved brystbevarende kirurgi via et separat tværsnitt i nedre hårgrense. Gjøres det i samband med ablatio mamma så er det en fordel om aksillepreparatet tas ut som ett preparat sammen med brystet. 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. 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. Drenet kan beholdes til det kommer mindre enn ca. 50 ml på det per døgn, maksimalt i 5 postoperative døgn. *(Dette er rutinen på UUS, men varierer fra sykehus til sykehus)*

- Aksilledisseksjonen skal gjøres slik at minst 10 lymfeknuter kan undersøkes. Jo flere lymfeknuter som fjernes, desto bedre blir grunnlaget for å bedømme om spredning til aksillelymfeknutene har funnet sted.

Nivåer ved aksilledisseksjon



Standard aksilledisseksjon omfatter nivå I og II

Operasjonspreparatet

Samarbeidet mellom kirurg og patolog er meget viktig slik at den patologisk anatomiske undersøkelse gir det beste grunnlag for vurdering av pasientens prognose og behovet for tilleggsbehandling. Kirurgen bør behandle preparatet skånsomt. Alle preparat må merkes slik at patologen sikkert kan identifisere alle reseksjonsreuder. Om kirurgen skjærer gjennom tumor i et preparat, skal insisjonen legges fra forsiden, og ikke gå gjennom til preparatets bakflate.

Prøve til hormonreseptoranalyse

Dersom reseptorundersøkelse (østrogen og progesteron) ikke er utført preoperativt (cytologi eller grovnålsbiopsi) så må man be om at dette blir utført på operasjonspreparatet.

Behandling av brystkreft hos eldre kvinner

Alle pasienter med operable svulster skal vurderes med tanke på primær kirurgi uavhengig av alder. Medisinske forhold kan nødvendiggjøre individuell vurdering og tilpasning. Ved lokalavansert brystkreft bør det også hos eldre konsulteres/henvises til det regionale onkologiske senter før behandlingsvalg tas. Se for øvrig kapitlet om lokalavansert brystkreft.

Behandling av brystkreft hos menn

Årlig får ca. 40 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 stor betydning for den lokale/regionale kontrollen over brystkreftsykdommen. I tillegg viser nyere forskningsresultater at strålebehandling ved brystkreft 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 studier viser også en positiv effekt på overlevelsen ved stadium II brystkreft. Overlevelsesgevinsten kan forklares ved at lokoregional strålebehandling utrydder gjenværende tumorceller etter den kirurgiske behandling i en situasjon hvor primærsykdommen først og fremst har lokoregional utbredelse. Tidligere samledata har indikert en negativ effekt av lokoregional strålebehandling på langtidsoverlevelsen. Dette har sannsynlig hatt sammenheng med fraksjonsstørrelse og tekniske forhold i eldre studier, med for høy stråledose til hjertet som resultat. En nylig publisert metaanalyse som inkluderer de nyere studier bekrefter nytteeffekt av strålebehandling på overlevelse.

Etter brystbevarende kirurgi skal det alltid gis postoperativ strålebehandling mot brystkjertelen for å redusere risikoen for recidiv i selve brystet. Dette gjelder også ved de fleste DCIS-tilfeller (se forøvrig tabell under avsnittet premaligne lesjoner i brystet).

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. Unntaket er at det forlanges ≥ 4 lymfeknuter med metastaser for pasienter > 70 år for å gi denne behandling. Hensikten er å redusere risikoen for intraktable lokale residiv, men også å bedre den samlede overlevelse hos disse pasientene.

Kombinasjon av aksilletoilette og strålebehandling mot aksillen vil øke risikoen for ødem i overekstremiteten og dysfunksjon i skulderen (ca 30 %). Denne risikoøkningen må sees i forhold til den totale nytteeffekt av behandlingen. Strålebehandling starter vanligvis ikke før 4-6 uker etter primæroperasjonen, dersom det ikke skal gies kjemoterapi. Hos pasienter som skal ha kjemoterapi, startes stråleterapi ca 2-3 uker etter siste kur. På det tidspunkt startes eventuelt også tamoxifen.

Strålebehandling etter brystbevarende kirurgi

Brystkreft opptrer i mange tilfeller multifokalt i brystet. Etter at tumor er fjernet ved brystbevarende kirurgi må derfor hele brystkjertelen strålebehandles. For å oppnå minimal risiko for lokale residiv, skal tumor være fjernet med klart frie marginer før strålebehandling er aktuelt. Ved det kirurgiske inngrep skal det etterstribes minimum 5 millimeter tumorfrie marginer. Ved < 3 millimeter margin anbefales det rereseksjon før strålebehandling gjennomføres, dersom det foreligger invasivt karcinom. Ved DCIS anbefales rereseksjon ved < 5 millimeter margin. Unntaket for både invasivt karcinom og DCIS er mot brystveggen, hvor knappere marginer aksepteres dersom det er det er operert inn til fascien.

a. DCIS (alle grad II/III, grad I > 10 millimeter)

Strålebehandlingen gjennomføres best med to tangentielle felt hvor hele brystkjertelen (ikke brystveggen) er definert som målvolum. Den mediale feltgrensen vil da ligge omtrent i midtlinjen. Stråleretningen må være slik at laterale del av brystkjertelen blir med i feltet. Oppad vil feltet gå opp mot sternoclavicularleddet, nedad til 1-1,5 cm under den inframammære fold.

Stråledose og fraksjonering: Hele brystkjertelen behandles med 50 Gy. Det gies 2 Gy per fraksjon, (2 Gy x 25), 5 ganger per uke.

b. Invasiv brystkreft pT1-2pN0

Strålebehandlingen gjennomføres best med to tangentielle felt hvor hele brystkjertelen (ikke brystveggen) er definert som målvolum. Den mediale feltgrensen vil da ligge omtrent i

midtlinjen. Stråleretningen må være slik at laterale del av brystkjertelen blir med i feltet. Oppad vil feltet gå opp mot sternoclavicularleddet, nedad til 1-1,5 cm under den inframammære fold.

Stråledose og fraksjonering: Hele brystkjertelen behandles med 50 Gy. Det gies 2 Gy per fraksjon, (2 Gy x 25), 5 ganger per uke. Det er vist redusert frekvens av lokale residiver ved alder under 50 år ved å gi en tilleggsdose (boost) til selve tumorområdet (tumorsengen). Effekten av boost er størst ved alder under 40 år. Derfor er det anbefalt å gi totalt 16 Gy, 2 Gy per fraksjon (2 Gy x 8) som tilleggsdose til tumorsengen i denne aldersgruppe. Det er også grunnlag for å gi tilsvarende boostdose ved alder mellom 40 og 50 år. Residivfrekvensen er lav ved alder > 50 år og boost er ikke vist å redusere denne ytterligere. Avhengig av om boost er nødvendig blir behandlingen gjennomført i løpet av 5-7 uker.

c. **Invasiv brystkreft pT1-2pN1-2**

Dersom det er påvist spredning til en eller flere axillære lymfeknuder, skal det gies strålebehandling mot brystkjertel (kfr over) og regionale lymfeknutestasjoner. Unntaker er ved alder over 70 år, hvor det kun gies strålebehandling mot brystkjertelen dersom det er spredning til < 4 lymfeknuder.

Målvolumet for pasienter i denne gruppen bør i tillegg til brystkjertelen inkludere underliggende thoraxvegg, aksillære og supraclaviculære lymfeknuder samt vanligvis også de øvre parasternale lymfeknuder. Når det er fjernet 10 eller flere aksillære lymfeknuder bør aksillen tas ut av målvolumet og derfor ikke strålebehandles. Dette gjelder uavhengig av hvor mange lymfeknuder 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. Strålebehandlingen kan gjennomføres etter manuell feltinnstilling eller etter individuell CT-basert doseplanlegging.

Stråledose og fraksjonering: Hele brystkjertelen behandles med 50 Gy. Det gies 2 Gy per fraksjon, (2 Gy x 25), 5 ganger per uke. De regionale lymfeknutestasjoner behandles med 46-50 Gy. Dersom det er klinisk mistanke om gjenværende makroskopisk tumorvev i axillen, bør det gies 50 Gy mot de regionale lymfeknutestasjoner. Ved alder < 50(40) år skal det gies boost mot tumorsengen, totalt 16 Gy, 2 Gy per fraksjon (2 Gy x 8)(kfr over).

Strålebehandling etter ablatio mamma

a. **Invasiv brystkreft pT1-2pN0 eller DCIS**

Strålebehandling anbefales i de tilfeller hvor det er foretatt ablatio mammae uten frie mikroskopiske reseksjonskanter eller ved knapp avstand fra tumor til reseksjonskant (< 3 mm). Mot brystveggen aksepteres marginer ≥ 2 mm uten at strålebehandling er nødvendig, dersom det er operert inn til fascien. Målvolumet er thoraxveggen. Behandlingen gies vanligvis som to tangentielle felter med feltgrenser lateralt i medioaksillærlinjen, medialt i mediosternalinjen, caudalt 1-1,5 cm nedenfor den inframammære fold på motsatt bryst og cranialt til sternoclavicularleddet.

Stråledose og fraksjonering: Hele thoraxveggen behandles med 50 Gy. Det gies 2 Gy per fraksjon, (2 Gy x 25), 5 ganger per uke. Behandlingen vil vanligvis bli gjennomført i løpet av 5 uker.

b. **Invasiv brystkreft pT1-2pN1-2**

Strålebehandlingsopplegget ved stadium II etter modifisert radikaloperasjon er tilsvarende som for stadium II ved brystbevarende kirurgi, med følgende unntak: Boost gies vanligvis ikke etter ablatio. Målvolumet er thoraxvegg, axillære og supraclaviculære lymfeknuder samt de øvre parasternale lymfeknuder. Ved alder > 70 år og < 4 affiserte lymfeknuder, er det ikke grunnlag for strålebehandling, dersom det ikke foreligger knapp eller ikke fri reseksjonsrand (i så fall strålebehandling som ved stadium I).

Stråledose og fraksjonering: Hele thoraxveggen behandles med 50 Gy. Det gies 2 Gy per

fraksjon, (2 Gy x 25), 5 ganger per uke. Behandlingen vil vanligvis bli gjennomført i løpet av 5 uker.

Strålebehandling ved invasiv brystkreft stadium III (T3-4N0-3, T1-2N2-3)

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 lokalavansert brystkreft. Som oftest gjennomføres for denne pasientgruppen neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av kirurgi, før strålebehandling er aktuelt. I enkelte tilfeller er kombinasjonen av tumorstørrelse og effekten av kjemoterapi ikke tilfredsstillende og et operativt inngrep er vanskelig å gjennomføre. I så fall kan strålebehandling gjennomføres uten forutgående kirurgi (kfr nedenfor). Strålebehandlingsopplegget er ved forutgående kirurgi oftest tilsvarende som ved strålebehandling ved stadium II (konferer over). For å oppnå optimal dosedekning i hud anbefales bolus over hele brystveggen etter ablatio. Dersom det er utført brystbevarende kirurgi (mindre hyppig) vurderes boostindikasjon som for stadium II.

Strålebehandling uten forutgående kirurgi

Brukes av og til ved meget store tumores, ved mastitis carcinomatosa eller hvor pasienten helt avslår operativ behandling. Kan være et alternativ hvis pasienten av medisinske grunner ikke kan gjennomføre kirurgisk behandling. I disse tilfeller vil strålebehandlingsopplegget individualiseres.

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 økt risiko for residiv.

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.

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 reduserer tamoxifen risikoen for kontralateral brystkreft.

De siste 30 - 35 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 37.000 pasienter har inngått ble publisert i januar 1998. Konklusjonene baserer seg på mer enn 10 års oppfølgingstid.

Adjuvant hormonbehandling - uavhengig av alder - anbefales til følgende pasienter operert for brystkreft hvor svulsten er reseptor positiv og hvor:

- **det foreligger metastaser til aksillære lymfeknuter (pN+), eller**
- **det ikke er spredning til aksillære lymfeknuter (pN0), men hvor primær-tumor $\geq 11 - 50$ mm (T1c og T2) og histologisk grad II eller III.**

Reseptorstatus skal alltid foreligge. Hormonreseptor negative pasienter har ikke nytte av adjuvant antiøstrogen behandling.

Anbefalt 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 kan 50 % miste menstruasjonen (obs. graviditet må unngås), 20 % får uregelmessig menstruasjon og 30 % beholder en normal menstruasjon ved hormonell behandling alene. Dette vil være avhengig av kvinnens alder, yngre kvinner vil ha større tilbøyelighet til å opprettholde menstruasjonen enn kvinner som er nær menopausen. Tamoxifen medfører en liten økt risiko for dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). I tillegg er det en økt risiko for endometriecancer. **Dersom pasienten også skal ha adjuvant kjemoterapi (se nedenfor) skal tamoxifen startes opp etter avsluttet kjemoterapi.**

Hvis pasienten er postmenopausal og i utgangspunktet er disponert for DVT eller LE, bør man i stedet for tamoxifen anvende anastrozole (Arimidex® 1 mg daglig). Anastrozol kan også overveies hvis pasienten får store klimakterielle plager.

Kjemoterapi

En omfattende gjennomgang av verdien av kjemoterapi er gjort av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Study. Den omfatter 18000 kvinner i 47 studier som sammenligner adjuvant behandling versus ingen behandling, 6000 kvinner i 11 studier som sammenligner lang versus kort behandling og 6000 kvinner i 11 studier som sammenligner anthracyklinholdige regimer med klassisk CMF. Basert på denne omfattende litteraturen om betydningen av adjuvant kjemoterapi, anbefales 6 kurer FEC (5-Fluoror-Uracil/Epirubicin/Cyklofosamid) gitt med tre ukers intervall. For pasienter som skal ha både kjemoterapi og endokrin behandling, utsettes den endokrine behandling til etter at kjemoterapien er fullført.

Følgende pasientgrupper anbefales adjuvant kjemoterapi:

Stadium I (pT1-2pN0)

- Ved tumor størrelse ≥ 11 mm (pT1c+pT2) og histologisk gradering II eller III, gis adjuvant kjemoterapi til alle kvinner under 55 år. Kjemoterapi gis uavhengig av om det er indikasjon for hormonbehandling ved alder <55 år.
- Kvinner i alderen 55-65 år med østrogen- og progesteronreseptor negativ tumor ≥ 11 mm (pT1c+pT2) og histologisk gradering II eller III.

Stadium II (pT1-2pN1-2)

- Adjuvant kjemoterapi gis til alle kvinner under 55 år. Kjemoterapi gis uavhengig av om det er indikasjon for hormonbehandling ved alder <55 år.
- Kvinner i alderen 55-65 år med østrogen- og progesteronreseptor negativ tumor.

Retningslinjer for adjuvant behandling ved operabel kreftsykdom

Lymfeknutestatus/ tumorstatus (p)	< 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-	ER- og PgR-
pN+	FEC/TAM	FEC	TAM	FEC	Ingen	Ingen
pN0pT1c-T2Grad 2-3	FEC/TAM	FEC	TAM	FEC	Ingen	Ingen
pN0pT1c-T2Grad 1	Ingen adjuvant systemisk behandling					

FEC kur - dosering

- Det gies i alt 6 kurer med tre ukers mellomrom.

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.

Stoff	Dose mg/m ²	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
5-FU	600	100 ml NaCl 9 mg/ml	Bolus	1
Epirubicin	60	100 ml glukose 50 mg/ml	3-5 min	1
Cyklofosamid	600	100 ml glukose 50 mg/ml	3-5 min	1

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

Dosereduksjon og bivirkninger ved FEC-kurer

Hvite bl.l.	Trombocytter	Stoffene - % av vanlig dose		
		5-FU	Epirubicin	Cyklofosfamid
3.0	100	100	100	100
2.5 – 2.9 og	100	75	75	75
3.0 og	75 - 99	75	75	75
2.5 – 2,9 og	75 - 99	Utsett en uke		
< 2.5	Uansett	Utsett en uke		
Uansett	< 75	Utsett en 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 for å unngå ekstravasasjon.

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 FEC - kurene. I tillegg gies vanligvis dexamethason. Ytterligere tiltak/medikasjon bør vurderes avhengig av den individuelle tolerabilitet.

Lokalavansert brystkreft

Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som T3 eller T4 og/eller brystkreftsykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasing (N2-3), men hvor det ikke er påvist fjernmetastaser. Denne pasientgruppen er nokså heterogen. Prognosen er alvorlig, med en 5-års residivfri overlevelse på ca. 30% for pasientgruppen som helhet. Likevel er det store forskjeller. Pasienter med T3 svulster synes å ha en vesentlig bedre prognose enn pasienter med T4 svulster. Lokoregionale (ofte diffuse) residiv utgjør et betydelig terapeutisk problem.

Det er ingen generell konsensus vedrørende behandlingen av pasienter med lokalavansert brystkreft på diagnosetidspunktet. De fleste er enige om at denne pasientgruppen har behov for multimodal terapi.

Begrepet «neo-adjuvant behandling» er de senere årene blitt innarbeidet i den medisinske litteratur. Begrepet brukes om kjemoterapi gitt som primærbehandling, det vil si før anvendelse 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 behandlingsregimene. 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 primær lokalavansert brystkreft. Responsratene synes å være minst like høye som ved metastatisk sykdom.
2. Primær kjemoterapi etterfulgt av adekvat lokal behandling (kirurgi, strålebehandling eller 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 som primær kjemoterapi.
4. Det er ikke klarlagt hvorvidt kombinasjonsbehandling (kjemoterapi og endokrin terapi) bedrer responsraten, sammenlignet med kjemoterapi alene. Vanligvis anbefaler man ikke kombinasjonen.
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 fjernmetastasing, og dermed for overlevelse.
7. Ved neoadjuvant kjemoterapi kan man oppnå å minske tumorstørrelsen slik at tumor blir operabel. Effekten av kjemoterapi er viktig. Patologisk verifisert komplett remisjon (pCR), medfører øket sjanse for residivfri og total overlevelse.

Pasienter med lokalavansert brystkreftsykdom 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. I enkelttilfeller kan det være aktuelt å gi endokrin neoadjuvant behandling i stedet. Vi anbefaler at man alltid konsulterer og henviser pasienter til det regionale onkologiske senter før behandlingsvalg tas for pasienter med primært inoperabel brystkreftsykdom.

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 brystkreftsykdommen, sykdomsutbredelse og individuelle behandlingsalternativer/-valg i forbindelse med primærbehandlingen.
- Vurdere eventuelle komplikasjoner 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 østrogen).
- Følge opp pasienter i kliniske studier.
- Tidlig diagnostikk av lokoregionalt residiv/ny tumor, - særlig i gjenværende bryst etter brystbevarende kirurgi.
- Diagnostikk av symptomgivende fjernmetastaser.

Første postoperative kontroll (2-4 uker etter primæroperasjon)

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 av 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.

Pasientene bør vanligvis følges opp i 10 år etter primærbehandlingen. Etter brystbevarende kirurgi følges gjerne pasienten opp ved den behandlende kirurgiske avdeling eller ved den behandlende onkologisk avdeling. Etter ablatio kan pasientens fastlege få et større ansvar for de kliniske kontrollene. Etterkontroll av lokalavansert brystkreft er ofte et regionalt ansvar, hvor mange pasienter inngår i kliniske studier. 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. I tillegg bør det informeres om nytten av og behovet for regelmessig mammografiscreening.

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 og innhold

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-operativeår, deretter årlig i 10 år. Siden annet hvert år, i tråd med det offentlige screening-program.

B. Etter modifisert radikaloperasjon alder <50 år: - årlige kontroller, men hvor mammografiscreeningen kan være ansvarlig for mammografikontrollene annet hvert år etter fylte 50 år. Alder >50 år- årlige kontroller, hvor mammografiscreeningen kan være ansvarlig for mammografikontrollene annet hvert år.

Laboratorieundersøkelser

En god anamnese og en nøyaktig klinisk undersøkelse av de lokoregionale forhold betyr mest for påvisning av residiv/metastase ved etterkontrollene. 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, anamnestisk 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 (alternativt CT lever). I tillegg vil MR columna/bekken eller skjelettscintigrafi være aktuelt (Obs! ofte usikker tolkning av positive funn ved skjelettscintigrafi hos kvinner >65 år, eller yngre med kjent osteoporose-problematikk). Andre undersøkelser (f.eks. CT Thorax, 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.

Det følgende skjema er ment som forslag til et forsvarlig etterkontroll-opplegg for cancer mammae og er kun veiledende.

VEILEDENDE SKJEMA FOR ETTERKONTROLLER.

	År postoperativt									
	1/2-1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Klinisk us/ anamnese	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mammografi etter ablatio¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mammografi etter BCT²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹Etter fylte 50 år kan mammografikontrollene fordeles likt mellom behandlende sykehus og mammografiscreeningen.

²Pasienter operert med brystbevarende kirurgi (BCT) bør kontrolleres årlig i ti år hvor behandlende sykehus i utgangspunktet er ansvarlig for mammografikontrollene.

Kontroll av brystkreftpasienter hos primærlege

Det er svært viktig at primærleger tar aktivt del i oppfølgingen av sine pasienter etter en kreftoperasjon. Man bør unngå dobbeltarbeide. Motiverte og skolerte almenleger kan etter hvert være ansvarlig for årskontrollene. 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 funksjonsveiledning. 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 lymfødem-utvikling
- stimulere kvinnenens 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

primærbehandlingen og eventuelt den adjuvante behandlingen er avsluttet.

Fysioterapiundersøkelsen omfatter registrering av skulder/arm funksjon, testing av mm. serratus anterior og latissimus dorsi, og vurdering av eventuelt begynnende 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 å 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. Operasjonsdato. Beskriv om det dreier seg om ablatio eller brystbevarende kirurgi og hva slags aksillekirurgi som er utført (sentinel node eller aksilledisseksjon). Gi tilleggsopplysninger vedrørende eventuell annen systemisk eller lokal (stråle-) behandling.

Behandling: Informasjon, veiledning, bevegelighetsterapi, 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 på bakgrunn av tidspunktet for utviklingen:

1. 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.
2. En sent utviklende type. 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 lymfødem:

- 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-/utstyrs-forhandlere og andre. Foreningen tar initiativ til å danne lokale selvhjelpsgrupper, og de arrangerer temakvelder eller hyggekvelder for medlemmene.

Foreningen tilbyr også besøkstjeneste i sykehuset til pasienter som nylig er operert for brystkreft. Mange pasienter vil ha nytte av de praktiske råd og den støtte som kan gis av kvinner som selv har

vært i en tilsvarende situasjon tidligere.

Foreningen, som er tilsluttet Den Norske Kreftforening, gir ut en interimprotese 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 pga 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 tilføyelsen «§ 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 ett 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-kirurg 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/DIEP 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.

Sarkomatoide svulster i bryst

Disse svulstene er sjeldne, men er viktig å være klar over, da de skal behandles forskjellig fra de øvrige mamma-karsinomer. **Alle sarkomatoide svulster bør henvises til regionale mammakirurgiske sentra for behandling.**

Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom)

Sarkomatoide karsinomer er svulster med maligne epiteliale og heterologe elementer. Svulstene utgjør under 1% av de maligne svulstene i mamma. Klinisk skiller disse seg lite fra de vanlige karsinomene. Mikroskopisk sees varierende grad av epitelial differensiering, enten i form av DCIS og/eller epitelial differensiering av den invasive komponenten. Av og til kan den epiteliale differensieringen kun gjenkjennes ved hjelp av immunhistokjemisk undersøkelse med epiteliale markører eller elektronmikroskopisk. Den sarkomatoide komponenten ser oftest ut som varianter av et høygradig malignt sarkom. Svulstene metastaserer som oftest hematogent. Sarkomatoide karsinomer skal behandles multimodalt, med mammakirurgi, aksilleglandeltolett og sarkomorientert adjuvant behandling.

Phyllodestumor (tidligere kalt cystosarcoma phyllodes)

WHO definerer phyllodestumor som *"en mer eller mindre velavgrenset lesjon bestående av bindevev og epiteliale elementer, som ved fibroadenomer, men med større celletetthet i den stromale komponenten"*. Phyllodestumor utgjør et bredt spekter av fibroepiteliale lesjoner, og klassifiseres som benign, borderline eller malign. En benign phyllodestumor kan være vanskelig å skille fra et fibroadenom. De er som regel større og snittflaten har et kløftet utseende. Det er viktig å skille phyllodestumor fra fibroadenom, idet phyllodestumor har en utpreget residivtendens. Phyllodestumor oppstår som oftest hos eldre pasienter enn fibroadenom, dvs. middelaldrende eller eldre pasienter. Residivtendensen gjelder både de benigne og de maligne phyllodestumores. Man må være oppmerksom på at tilsynelatende benigne phyllodestumores kan være heterogene, med maligne områder. Ved residiv kan en benign phyllodestumor en sjelden gang utvikle seg i malign retning. En malign phyllodestumor kan videre dedifferensiere til et høygradig malignt sarkom. Metastasering skjer hematogent.

Benigne phyllodestumores skal eksideres med frie mikroskopiske render. Borderline phyllodestumor behandles som et lavgradig sarcom. Malign phyllodestumor behandles ut fra malignitetsgraden, som et lavgradig eller høygradig sarcom.

Sarkomer

En sjelden gang forekommer rene sarcomer i bryst. Disse behandles etter de samme retningslinjer som sarkomer lokalisert andre steder. For å oppnå vide marginer er oftest mastectomi nødvendig, uten aksilleglandeltolett.