

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP  
DBC - 89

PROGRAM FOR BEHANDLING OG KONTROL AF PATIENTER  
MED PRIMÆR, OPERABEL CANCER MAMMÆ

DBC-Sekretariatet

Finseninstitutet/Rigshospitalet  
Strandboulevarden 49  
2100 København Ø  
Tlf. 31 38 65 30

## INDHOLDSFORTEGNELSE

	FORORD	side	3
I	BAGGRUND	side	5
	I,1 Kvantitative forhold	side	7
	I,2 Prognose	side	7
	I,3 Kirurgisk behandling	side	11
	I,4 Postoperativ strålebehandling	side	17
	I,5 Adjuverende medicinsk behandling	side	27
II	TEKNISKE PROCEDURER	side	53
	II,1 Kirurgiske procedurer	side	55
	II,2 Patologiprocedurer	side	71
	II,3 Strålebehandling	side	77
	II,4 Medicinsk behandling	side	101
III	PROTOKOLALLOKERING, SKEMAER, RANDOMISERING	side	105
	III,1 Protokolallokering for patienter med invasivt karcinom	side	106
	III,2 Skitse over protokolsammenhæng	side	107
	III,3 Skemaer	side	109
	III,4 Randomisering	side	109
IV	PROTOKOLLER	side	113
	IV,1 DBCG 89-a	side	115
	IV,2 DBCG 89-b	side	119
	IV,3 DBCG 89-c	side	127
	IV,4 DBCG 89-d	side	135
	IV,5 DBCG 89-IS	side	145
	IV,6 DBCG 89-PDN	side	165
	IV,7 DBCG 77-1d	side	175
V	SKEMAER		

## FORORD

Denne protokolbog er opdelt i 5 afsnit, afsnit I - V.

Afsnit I gennemgår de kvantitative forhold og prognostiske aspekter ved primær cancer mammae samt et resumé af litteraturen omhandlende kirurgisk behandling, postoperativ strålebehandling og medicinsk behandling.

Afsnit II indeholder en teknisk vejledning for kirurgiske procedurer og patologiprocedurer samt for den postoperative strålebehandling og medicinske behandling.

Afsnit III beskriver kriterier for indgang i de enkelte protokoller samt rekommandationer for kontrol og behandling af patienter, som ikke opfylder disse kriterier. Endvidere indeholder dette afsnit en vejledning om randomisering.

Afsnit IV indeholder de enkelte protokoller.

Afsnit V indeholder de forskellige registreringskemaer.

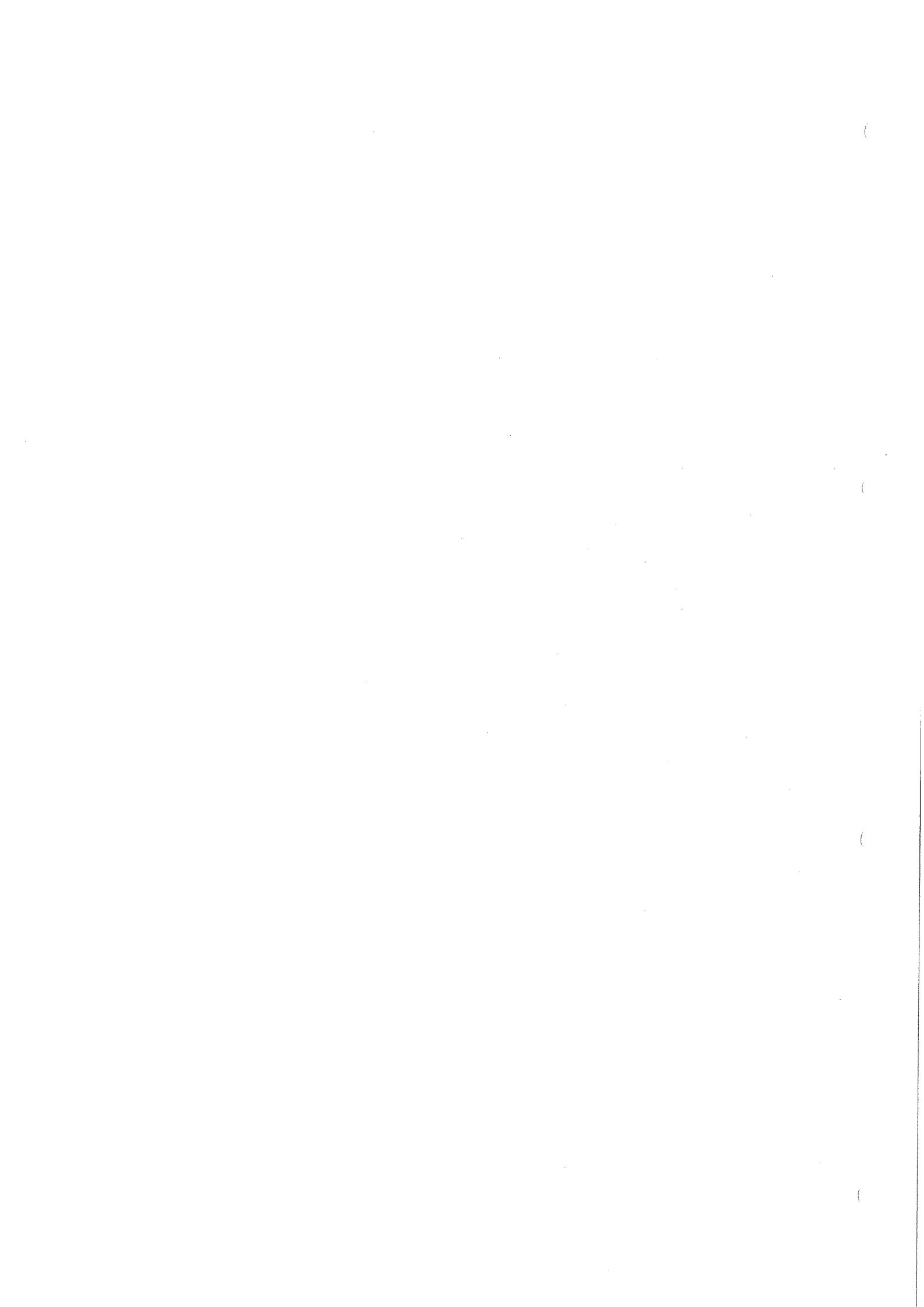
Protokolbogen er udarbejdet af DBCG's adjuverende udvalg i samarbejde med kirurgisk udvalg, patologisk-anatomisk udvalg, radioterapiudvalget og hormonreceptorudvalget.

DBCG's sekretariat  
Juni 1989



## I BAGGRUND

I,1	Kvantitative forhold	side	7
I,2	Prognose	side	7
	Referencer	side	8
I,3	Kirurgisk behandling	side	11
	Mastektomi	side	11
	Tumorektomi	side	12
	Loco-regional kontrol og kurativ effekt	side	13
	Referencer	side	13
I,4	Strålebehandling	side	17
	Klinisk-radiobiologiske overvejelser	side	17
	Dosis og fraktionering	side	17
	Targetområde	side	17
	Interaktion mellem strålebehandling og kemoterapi	side	18
	Værdien af stråleterapi ved behandling af cancer mammae	side	20
	Ovarialbestråling (kastration)	side	21
	Referencer	side	22
I,5	Adjuverende medicinsk behandling	side	27
	Indledning	side	27
	Cytostatisk behandling	side	28
	Endokrin behandling	side	36
	Behandling med difosfonater	side	39
	Referencer	side	42



## I,1 KVANTITATIVE FORHOLD

Cancer mammae er den hyppigste maligne sygdom hos kvinder, og siden 1943 har antallet af nye tilfælde per år været i stadig stigning, nu med 2600 nye tilfælde årligt (Cancerregisteret). Heraf registreres ca. 2300 årligt i DBCG.

## I,2 PROGNOSE

Spontan helbredelse af brystkræft berettes anekdotisk (1,2). Ubehandlet er det reglen, at sygdommen forløber dødeligt med en overlevelsesmedian på ca. 2,5 år beregnet fra diagnosetidspunktet (3).

Behandlingsresultaterne er forbedret de seneste år (4), men prognosen er fortsat alvorlig, idet ca. 60-80% af patienterne vil dø af sygdommen. Heraf vil ca. halvdelen dø i løbet af de første 5 år. Recidiver kan optræde sent, og først efter ca. 20-30 år er dødeligheden som i en tilsvarende normal befolkning (5,6,7).

Prognosen er afhængig af sygdomsstadiet på tidspunktet for primær diagnose og behandling. Specielt har omfanget af metastasering til aksillymfeknuder vist sig at være en afgørende prognostisk faktor. Hos ca. halvdelen af patienter med palpabel cancer findes ingen spredning til aksillymfeknuder (8,9). 8-års overlevelsen for patienter uden spredning til aksillymfeknuder er ca. 60% efter total mastektomi. For gruppen med 1-3 metastatiske lymfeknuder er 5-års overlevelsen ca. 60%, mens overlevelsen falder til 15-30%, hvis der er 4 eller flere metastatiske aksillymfeknuder (8,10). Svarende hertil er den recidivfri overlevelse efter 5 år 68% i DBCG 77-1a, mens den i DBCG 77-1b og 77-1c hos patienter med 1-3 metastatiske lymfeknuder er 66% og 55%. For patienter med 4 eller flere metastatiske lymfeknuder er de tilsvarende tal 37% og 25% (11).

Andre pato-anatomiske faktorer som er angivet at være af prognostisk betydning er tumorstørrelse, histologisk type og graden af differentiering. Endvidere er udbredning til underliggende fascie og muskulatur et dårligt prognostisk tegn (12).

Det er i DBCG 77-undersøgelserne vist, at blandt disse faktorer er specielt tumors differentieringsgrad en vigtig prognostisk faktor. 5-års recidivraterne hos gruppe I patienter (77-1a) med anaplasigrad I, II og III er således 26%, 38% og 40% (11). Tilsvarende relation findes hos højrisiko patienter (gruppe II) med recidivrater hos præmenopausale på hhv. 25%, 44% og 50% og hos postmenopausale på hhv. 41%, 54% og 68% (11). Herudover har de seneste DBCG data vist, at følgende fund er af prognostisk betydning: tumors størrelse, gennemvækst af lymfekapsel, invasion i kar (11), samt tilstedeværelse af resttumor i kavitetsvæggen (13).

Der er publiceret mange arbejder angående betydningen af primær tumors østrogen- og progesteronreceptorindhold for længden af det recidivfri interval og recidivraten. Samtlige arbejder er baseret på mere eller mindre selekterede patientpopulationer (14,16). Den

overordnede konklusion fra samtlige arbejder bliver ikke desto mindre, at patienter med østrogen- og progesteronreceptor positiv primær tumor har et længere recidivfrit interval uafhængig af andre prognostiske faktorer så som spredning til aksillære lymfeknuder og tumorstørrelse. De fleste arbejder over relationen mellem steroidreceptorstatus og overlevelse viser, at patienter med receptorpositive tumorer lever længere end patienter med receptornegative tumorer.

I DBCG 77 undersøgelserne har ca. 20% af patienterne fået bestemt østrogenreceptorindholdet, mens det tilsvarende tal for progesteronreceptorindholdet i de primære tumorer er 15%. Denne fraktion er sammenlignelig med gruppen af patienter, hvor denne analyse ikke er udført med hensyn til de væsentligste af de øvrige prognostiske parametre. Recidivraten efter 5 års observationstid i DBCG 77-1a er 34% for patienter med progesteronreceptor positive primærtumorer og 44% for progesteronreceptor negative tumorer. Tages der kun hensyn til patienter under 50 år, er denne forskel endnu mere udtalt (16).

I DBCG 77-1b og 77-1c er de tilsvarende tal henholdsvis 31% og 45%, og 50% og 67%. Nærmere analyse har vist, at specielt patienter med østrogenreceptornegative primærtumorer mellem 50-59 år og med  $\geq 4$  positive aksillære lymfeknuder har en meget høj recidivrate indenfor det første års observationstid, nemlig 40-50%.

I DBCG 77-1b er antallet af patienter med receptorbestemmelse relativt ringe. I DBCG 77-1c synes effekten af adjuverende tamoksifenbehandling at være begrænset til patienter med et relativt stort indhold af østrogenreceptorer (17).

Endelig synes alderen muligvis at spille en rolle for prognosen, men der er dog modstridende oplysninger i litteraturen (6). I DBCG 77-a er fundet en identisk prognose hos præ- og postmenopausale patienter.

#### REFERENCER

1. A.N. Krutchik, A.U. Buzdar, G.R. Blumenschein, J.M. Lukeman: Spontaneous regression of breast carcinoma. Arch. Intern. Med. 138: 1734, 1978.
2. E.F. Lewison: Spontaneous regression of breast cancer. In: Breast Cancer. Progress in clinical and histological research, vol. 12. A.C.W. Montague, G.L. Stonesifer, E.F. Lewison (eds.) New York 1977, p. 47. Alan R. Liss Inc., New York, N.Y.
3. C.D. Haagensen: Diseases of the breast. W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, p. 458, 1971.
4. K. Fischerman, H.T. Mouridsen: Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) - Structure and results of the organization. Acta Oncol. 27: 593, 1988.



5. D. Brinkley, J.L. Haybittle: The curability of breast cancer. *Lancet* 2: 95, 1975.
6. W. Duncan, G.R. Kerr: The curability of breast cancer. *B. Med. J.* 2: 781, 1976.
7. A.O. Langlands, S.J. Pocock, G.R. Kerr, S.M. Gore: Long-term survival of patients with breast cancer: A study of the curability of the disease. *Br. Med. J.* 2: 1247, 1979.
8. T. Nemoto, J. Vana, R.N. Bedwani et al.: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 45: 2917, 1980.
9. A. Wallgren: Vårdprogram för bröstcancer. Stockholm-Gotland-regionen. Stockholm-Gotland Onkologiska Centrum, Augusti 1979.
10. B. Fischer, N. Slack, D. Katrych, N. Wolmark: Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140: 528, 1975.
11. Data fra DBCG's sekretariat, december 1988.
12. M. Rozenzweig, J.C. Heuson: Breast Cancer: Prognostic factors and clinical evaluation. In: *Cancer Therapy: Prognostic factors and criteria of response*. M.J. Staquet (ed.), Raven Press, p. 139, 1975.
13. J. Andersen, M. Blichert-Toft, J. Kjærgård et al.: Diagnostic biopsy in breast cancer. Prognostic significance of residual tissue. In press.
14. R. Hänel: Steroid receptor status, tumor and prognosis. In: *New Aspects for Breast Cancer*. Edt. Stoll, B.A. p. 107, 1982.
15. S.M. Thorpe, C. Rose, P. Briand: Steroidhormonreceptorer og cancer mammae. *Ugeskr. Læg.* 143: 194, 1981.
16. S.M. Thorpe, C. Rose, B.B. Rasmussen et al.: Prognostic value of steroid hormone receptors: Multi-variate analysis of systemically untreated patients with node-negative primary breast Cancer. *Cancer Res.* 47: 6126, 1987.
17. C. Rose, S.M. Thorpe, K.W. Andersen et al: Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients with high oestrogen receptor values. *Lancet.* 1: 16, 1985.
18. I.C. Henderson, G.P. Canellos: Cancer of the breast. The past decade. *New Engl. J. Med.* 302: 17, 1980.



### I,3 KIRURGISK BEHANDLING

Den primære behandling af invasivt mammakarcinom er fortsat kirurgisk, overvejende i form af mastektomi. Ca. 90% af nydiagnosticerede tilfælde er primært operable, mens ca. 10% enten har klinisk påviselige fjernmetastaser eller præsenterer sig lokalt i et så avanceret stadium, at primær operation ikke er mulig (1).

Den patoanatomiske tumordiameter var mindre end 20 mm (T1) hos ca. 35% og mindre end 50 mm (T2) hos i alt ca. 85% af nydiagnosticerede tilfælde i 1984 (1). I ca. 50% af tilfældene fandtes aksillymfeknuder uden metastaser, mens metastatiske aksillymfeknuder uden klinisk påviselige fjernmetastaser sås i ca. 40% af tilfældene.

Brystbevarende operationer skønnes mulig hos ca. 1/4-1/3 af invasive mammakarcinomer her i landet, ud fra en ren teknisk vurdering. Der er overvejende tale om mindre tumorer med en perifer beliggenhed i corpus mammae. Den brystbevarende terapi (resektion af den tumorbærende del af brystet fulgt af højvoltagebestråling af residuale bryst) synes på kort sigt at være ligeværdig med resultaterne af mastektomi, men på længere sigt er forholdene endnu uafklarede, idet den mediane observationstid på nuværende tidspunkt kun er ca. 3 år (2).

#### MASTEKTOMI

Mastektomi kan udføres på flere måder med vekslende radikalitet (3,4). Operationen er fortsat det dominerende indgreb ved primært operable mammakancerer, selv om hyppigheden af tumorektomi er stigende. Tidligere anvendtes overvejende den radikale form for mastektomi, den såkaldte Halstedeske operation, eller endnu mere radikale former, hvorimod de mere skånsomme metoder kun sjældent blev udført. Nu er billedet vendt, således at den foretrukne operation i dag er en modificeret form for radikal mastektomi (3). Ved dette indgreb bevares pektoralmuskulaturen, og aksilrømningen er mindre ekstensiv. Ligeledes er hudtransplantation kun nødvendig i få procent af tilfældene, modsat de radikale former, hvor transplantation af hud var reglen.

Der iagttages således en tydelig tendens til at benytte mindre ekstensive og mindre mutilerende indgreb, selv om fortalere for udvidet radikale operationer fører sig frem med jævne mellemrum (5). Årsagen til den ændrede taktik har været, at ekstensiv radikal kirurgi ikke generelt har vist større kurativ effekt end mindre omfattende operationer, eventuelt kombineret med stråleterapi. Nogle undersøgelser har dog vist en gevinst i overlevelse efter radikal kirurgi, omend gevinsten oftest har været marginal. Kun få mener, at fordelene kan stå mål med ulemperne ved ekstensiv kirurgi. Den tilsyneladende skuffende effekt af den radikale form for lokal-regional terapi understøtter antagelsen af brystkræft som en overvejende systemsygdom fremfor en sygdom, som forbliver lokaliseret, indtil den regionale lymfeknudebarriere er gennembrudt i en given lovbunden orden (6-8).

I Danmark er radikal mastektomi forladt efter 1950'erne. Den foretrukne metode var herefter simpel mastektomi uden aksildissektion med efterfølgende lokal-regional stråleterapi, den såkaldte Mc-

Whirter metode (9). Efter 1977 ved oprettelsen af DBCG-organisationen blev det anbefalet at indføre den modificerede form for radikal mastektomi a.m. Cady (10). Aksildissektionen er ikke komplet ved denne operationsform, men stiler imod dissektion af de to nederste niveauer op til den mediale kant af m. pectoralis minor. Det gennemsnitligt fjernede antal lymfeknuder ved denne operationsform skulle forventeligt være 15-20 (10,11), men det er aldrig opnået på landsplan. Gennemsnitstallet er nu ca. 6 aksillymfeknuder, og i ikke helt få tilfælde fjernes der kun 1-2 lymfeknuder. Det ses også fortsat, at dissektion af aksillen ikke udføres korrekt hos potentielle DBCG-protokolpatienter, idet ingen lymfeknuder er fundet (12). Dette er uheldigt, idet patienter risikerer underbehandling ved som falsk negative at blive tilskrevet lavrisikogruppen, hvor behandlingen kun behøver at omfatte mastektomi. Flere undersøgelser tyder da også på, at der er en overdødelighed i gruppen af aksilnegative patienter med 3 eller færre fjernede negative lymfeknuder fra aksilhulen (13).

Fra 1989 ønsker DBCG yderligere at skærpe kravene til den kirurgiske teknik. Dissektionen af armhulen har herefter ikke kun til opgave at klassificere patienterne i aksilnegative og -positive grupper, men indgrebet får også en kurativ effekt, idet det ikke længere bliver reglen at give postoperativ stråleterapi til patienter med metastatiske aksillymfeknuder. For at undgå loco-regionale recidiver er det nødvendigt at udføre mastektomi i henhold til protokolforskrifterne. Her tænkes ikke blot på en mere omfattende aksilrømning, men også på en komplet fjernelse af corpus mammae med omhyggelige lapdissektioner (10,14).

#### TUMOREKTOMI

Tumorektomi er ikke et entydigt udtryk, idet der kan være tale om fjernelse af kun selve tumor (ekscisionel biopsi) eller fjernelse af et større eller mindre segmentært afsnit af den tumorbærende del af brystet (partiell resektion). I nogle serier har der således været anvendt store resektioner i form af kvadrantektomi, mens der i andre har været udført "vid tylektomi" med ca. 3 cm frie randzoner. I atter andre undersøgelser blev der benyttet ekscisionelle eller incisionelle biopsier. Det er derfor nødvendigt klart at definere operationsmetoden, når der udføres et såkaldt brystbevarende indgreb med tumorektomi ved carcinoma mammae af invasiv type (15-17).

I DBCG-regie anbefales segmentære resektioner ved perifert beliggende tumorer og vid ekscisionel fjernelse af tumorer med central beliggenhed (2). Medinddraget af hud og bundfascie ved tumorfjernelse afhænger af tumors relationer til disse strukturer. Hudincisionernes placering i mamma har betydning for det kosmetiske udfald. Der henvises til den tekniske del af DBCG's protokolsamling med hensyn til disse spørgsmål.

Det må dog allerede her indskærpes, at radikal fjernelse af tumor har stor betydning for den senere recidivudvikling, hvorfor patologen allerede i forbindelse med indgrebet bør vurdere det udtagne brystpræparat og meddele kirurgen, om operationen har været tilstrækkeligt omfattende (18). Ligesom ved mastektomi må aksilindgrebet også ved tumorektomi opfylde DBCG's krav om radikalitet. I

modsat fald risikeres falsk negativ aksilstatus med risiko for underbehandling af patienten og mindre sikkerhed for regional sygdomskontrol. Også i dette spørgsmål må patologen vejlede kirurgen, inden operationen afsluttes (13).

Hvorvidt kirurgen vil benytte mastektomi eller tumorektomi hos teknisk egnede patienter, må bero på kirurgens egen indstilling til spørgsmålet samt patientens holdning og ønsker. Tumorektomi kræver erfaring, hvis det kosmetiske resultat skal blive godt, samt mulighed for patologisk assistance ved vurdering af den ønskede radikalitet. Især aksilindgrebet vil erfaringsmæssigt kræve særlig ekspertise, hvorfor brystbevarende indgreb kun bør udføres af kirurger, der har gennemgået en grundig oplæring i metoden (17).

Her må atter gøres opmærksom på, at den kurative effekt af brystbevarende terapi på længere sigt er uafklaret, men på kort sigt har resultaterne vist sig ligeværdige med mastektomi (19). En undtagelse er kvadrantektomi, hvor den italienske undersøgelse også på langt sigt har vist ligeværdige resultater med radikal mastektomi hos klinisk aksilnegative patienter med perifert beliggende tumorer op til højst 20 mm i diameter (16). Kvadrantektomi kan dog ikke anbefales generelt, idet det kosmetiske udfald alt for ofte bliver uacceptabelt.

#### LOCO-REGIONAL KONTROL OG KURATIV EFFEKT

Med hensyn til loco-regional sygdomskontrol og overlevelse efter kirurgisk behandling henvises til DBCG's publikationer i Acta Oncologica, som indeholder DBCG's 10-års resultater for disse emner (20,21).

#### REFERENCER

1. DBCG's sekretariat. Ikke-publicerede data.
2. M. Blichert-Toft on behalf of DBCG. A Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma. Acta Oncol. 27: 671, 1988.
3. R.E. Wilson, W.L. Donegan, C. Mettlin, et al. The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. Surg. Gynecol. Obstet. 159: 309, 1984.
4. J.K. Martin, J.A. van Heerden, W.F. Taylor, T.A. Gaffey. Is modified radical mastectomy really equivalent to radical mastectomy in treatment of carcinoma of the breast. Cancer 57: 510, 1986.
5. C.G. Peterson. The treatment of breast cancer. A 20-years follow-up and reappraisal of the en bloc principle. Arch. Surg. 123: 1059, 1988.
6. J.P. Lythgoe, M.K. Palmer. Manchester regional breast study-5 and 10 year results. Br. J. Surg. 69: 693, 1982.

7. J. Hayward. The principles of breast cancer surgery. *Breast Cancer Res. Treat.* 4: 61, 1984.
8. A.P.M. Forrest. Advances in the management of carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 163: 89, 1986.
9. B. Fisher, C. Redmond, E.R. Fisher, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N. Engl. J. Med.* 312: 674, 1985.
10. B. Cady. Total mastectomy and partial axillary dissection. *Surg. Clin. N. Am.* 53: 313, 1973.
11. G. Muscolino, E. Leo, V. Sacchini et al. Resectable breast cancer: Axillary dissection sparing pectoralis muscles and nerves. *Eur. J. Surg. Oncol.* 14: 429, 1988.
12. DBCG's sekretariat. Ikke-publicerede data.
13. H.P. Graversen, M. Blichert-Toft, J.A. Andersen, K. Zedeler. Breast Cancer: Risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur. J. Surg. Oncol.* 14: 407, 1988.
14. C.D. Haagensen. Diseases of the breast. W.B. Saunders Comp. Philadelphia - London - Toronto p. 706, 1971.
15. H. Atkins, J.L. Hayward, D.J. Klugman, A.B. Wayte. Treatment of early breast cancer: A report after ten years of clinical trial. *Br. Med. J.* 2: 423, 1972.
16. U. Veronesi, R. Zucali, A. Luini. Local control and survival in early breast cancer: The Milan trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 12: 717, 1986.
17. R. Margolese, R. Poisson, H. Shibata, et al. The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axillary dissection: A syllabus from the NSABP workshops. *Surgery* 102: 828, 1987.
18. R.D. Pezner, J.A. Lipsett, K. Desai, et al. To boost or not to boost: Decreasing radiation therapy in conservative cancer treatment when "inked" tumor resection margins are pathologically free of cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 14: 873, 1988.
19. B. Fisher, M. Bauer, R. Margolese, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 312: 665, 1985.
20. G. Ottesen, J.A. Andersen, M. Blichert-Toft, C. Axelsson. Frequency and types of chest wall recurrences among node negative breast cancer patients. *Acta Oncol.* 27: 601, 1988.

21. C. Axelsson, M. Blichert-Toft. Low-risk breast cancer patients treated by mastectomy and lower axillary dissection. Acta Oncol. 27: 605, 1988.





## I,4 STRÅLEBEHANDLING

### KLINISK-RADIOBIOLOGISKE OVERVEJELSER

Rationel anvendelse af stråleterapi ved behandling af cancer mammae forudsætter en sufficient dosis givet til relevante områder under hensyntagen til det medbestrålede normale vævs tolerance. Disse forhold er i et vist omfang influeret af det kirurgiske indgrebs størrelse, samt af hvorvidt adjuverende kemoterapi skal gives i tilslutning til strålebehandling.

### DOSIS OG FRAKTIONERING

Adenokarcinom i mamma er en forholdsvis strålefølsom tumor. På baggrund af større kliniske materialer er der etableret dosis-responskurver (1-6), som viser, at der er en relation mellem given dosis og sandsynligheden for kontrol, som afhænger af tumors størrelse.

Størrelsen og antallet af fraktioner er betinget af det normale vævs tolerance. Den relativt store mængde hud, bindevæv og muskler, der medbestråles, er stærkt påvirkelig af fraktionsmønsteret, og et godt kosmetisk resultat efter tumoricide doser forudsætter, at de enkelte fraktioner ikke væsentligt overstiger 2,5 Gy i indstrålet dosis, ikke mindst ved bestråling af residualt brystvæv efter tumorektomi. En større dosis pr. fraktion medfører, at relationen mellem tidlige og sene strålekomplikationer ændres, således at man for en given strålebehandling får relativt flere senkomplikationer (4,7-11).

### TARGETOMRÅDE

Targetområdet for strålebehandling ved cancer mammae afhænger dels af tumors primære udbredning, dels af størrelsen af det operative indgreb. Principielt består området af cikatrice og eventuelt resterende mamma, aksil, supra-infraklavikulærregion samt samsidige parasternale lymfeknuder (2,12). Hos patienter uden metastasering til aksillens lymfeknuder kan man normalt se bort fra dette område, ligesom en effektiv aksildissektion hos aksilpositive patienter overflødiggør strålebehandling til aksillen.

I den foreliggende DBCG protokol tilstræbes en mere radikal operationsprocedure end tidligere. Der vil fortsat blive foretaget modificeret radikal mastektomi med omhyggelig fridissektion af hele corpus mammae medinddragende fascien over pectoralis, så der ikke efterlades kirtelvæv eller makroskopisk tumorbvæv. Desuden ønskes aksillen rømmet svarende til niveau I og II, dvs. til v. axillaris lateralt og mediale kant af m. pectoralis minor medially, eventuelt medinddrages niveau III, dvs. aksillens top, hvis der palperes suspekterede lymfeknuder i dette niveau. Såfremt denne operationsprocedure er fulgt, og der foreligger mikroskopisk verifikation af mindst 4 lymfeknuder fra aksillen, vil der kun være indikation for postmastektomi strålebehandling hos: a) præmenopausale kvinder  $\leq$  45 år med 4 eller flere positive lymfeknuder i aksillen samt b) alle præ- og postmenopausale kvinder med tumorgennemvækst af profunde resektionsflade. Targetområdet vil for førstnævnte gruppe (a) inkludere regionære lymfeknuderegioner (supra/infraklavikulære, parasternale og aksillære) samt thoraxvæggen omkring cikatricen. For sidstnævnte gruppe (b) vil targetområdet være thoraxvæggen

svarende til mastektomiområdet og hos præmenopausale  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  lymfeknuder i aksillen, tillige regionære lymfeknuderegioner.

Såfremt alt makroskopisk tumorvæv er fjernet, baseres stråledosis på kontrol af forventet mikroskopisk tumorrest, dvs. 48 Gy i 24 daglige fraktioner.

Hos patienter uden påviste lymfeknudemetastaser i aksillen kan bestrålingen efter tumorektomi begrænses til det residuale brystvæv. Medbestråling af aksillen undlades hos patienter med aksilmetastaser, undtagen hos patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  positive lymfeknuder.

Targetområdet og stråledosis efter tumorektomi er ved tilstedeværelsen af positive lymfeknuder i aksillen som efter mastektomi, idet man dog ved bestråling af det residuale brystvæv må forvente en større sandsynlighed for efterladt tumorvæv svarende til "tumorbed"-området, dvs. cicatricen og det underliggende væv. Dette område skal medbestråles med en boost på mindst 10 Gy i daglige fraktioner à 2 Gy afhængig af det kirurgiske indgrebs radikalitet. Denne boost kan eventuelt gives med en ækvivalent behandling i form af implantation (13).

#### INTERAKTION MELLEM STRÅLEBEHANDLING OG KEMOTERAPI

De fleste kemoterapeutika modificerer virkningen af stråleterapi, især med hensyn til forværring af normalvævsskader (14). Denne interaktion afhænger af de enkelte stoffer samt den tidsmæssige relation til strålebehandling. Således er effekten maksimal, hvis behandlingerne gives simultant. Derimod er der klinisk ingen eller relativt lille interaktion, hvis behandlingerne gives med et rimeligt stort tidsinterval imellem kemoterapi og strålebehandling (sekventiel).

I den foreliggende protokol ønskes den adjuverende kemoterapi med cyklofosfamid, 4-epirubicin/metotrexat og 5-fluorouracil så vidt muligt givet uafbrudt, uanset at postoperativ strålebehandling er indiceret, (dvs. alle tumorektomerede samt ovennævnte mastektomi-grupper (a + b)).

Hos de patienter, hvor postoperativ strålebehandling skal gives, tilstræbes det at påbegynde strålebehandlingen ca. 1 uge efter først givne serie kemoterapi. Da der især er kendt interaktion mellem strålebehandling og stofferne 4-epirubicin/metotrexat og 5-fluorouracil, har man valgt at udelade disse tre stoffer i forbindelse med den planlagte 2. og evt. 3. serie CMF/CEF, som tidsmæssigt vil ligge ca. 2 og 5 uger efter påbegyndelse af strålebehandlingen. Derimod har man fundet det vigtigt og acceptabelt mht. komplikationer at give den planlagte cyklofosfamid i 2. CMF/CEF serie, dog således at dette bør gives på en fredag, da interaktionen sker primært ved en nedsat evne til at reparere den subletale stråleskade i normale væv.

Det kliniske kendskab til disse fænomener er hovedsagelig baseret på akutte stråleskader, men de sene komplikationer synes også at være forværret. I et ikke publiceret materiale fra radiumstationen i Århus er der foretaget en analyse af akutte og sene normalvævs

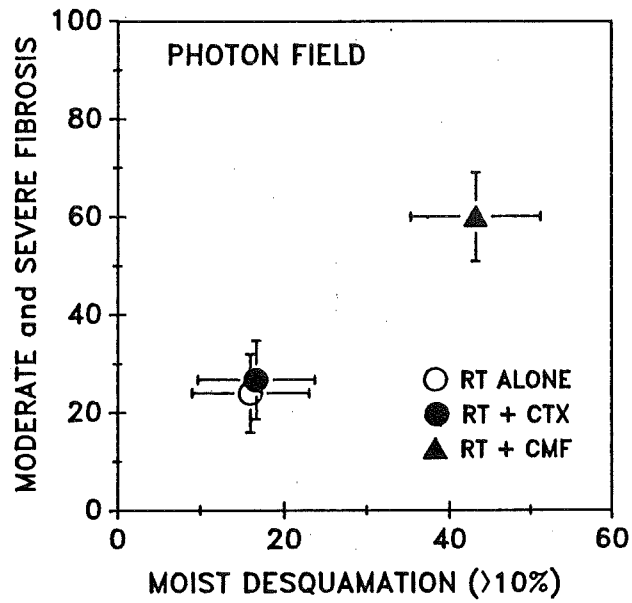


Fig. 1. Betydning af kemoterapi for akutte og sene hudreaktioner. DBCG-77 (5 fraktioner/uge)

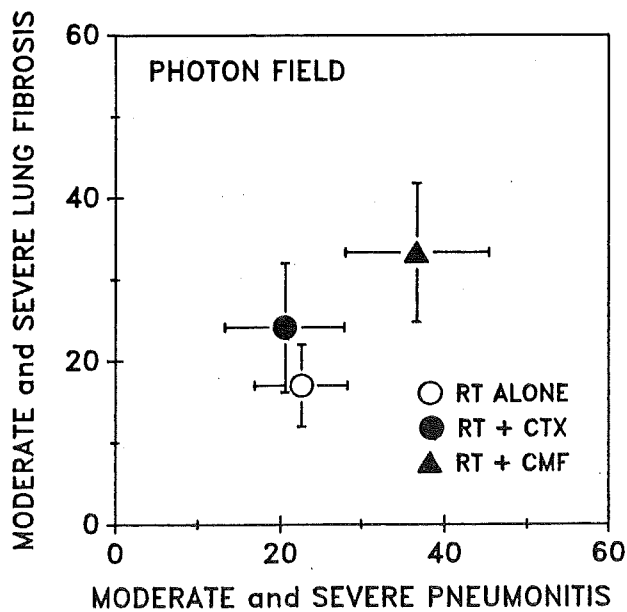


Fig. 2. Betydning af kemoterapi for akutte og sene hudreaktioner. DBCG-77 (5 fraktioner/uge)

skader hos patienter, der i henhold til DBCG-77 protokollen er behandlet med postoperativ strålebehandling og henholdsvis simultan cyklofosfamid eller CMF kemoterapi. Der blev fundet signifikant forøgede akutte og sene normalvævskader (hud, lunger, armødem, armbevægelse) hos patienter behandlet med simultant RT + CMF sammenlignet med patienter behandlet med simultant RT + Cyklofosfamid eller RT alene (Fig 1 og 2).

## VÆRDIEN AF STRÅLETERAPI VED BEHANDLING AF CANCER MAMMAE

### A. Strålebehandling ved mastektomi

Strålebehandlingens betydning ved cancer mammae har været undersøgt i en række overvejende ældre randomiserede undersøgelser. Disse kan i princippet opdeles i 2 hovedgrupper afhængigt af det kirurgiske indgrebs størrelse. I den første gruppe har man søgt at belyse betydningen af adjuverende stråleterapi til patienter behandlet med radikal mastektomi med dertil hørende fuld aksiludrømning (15-23). Resultaterne har generelt vist, at stråleterapi nedsætter hyppigheden af lokale og regionale recidiver, men i de ældre undersøgelser uden nogen tilsvarende forbedret overlevelse. Endog tyder en nyere oversigtsanalyse (24) på, at der efter mere en 10 års observation kan forekomme en overdødelighed hos patienter behandlet med postoperativ strålebehandling. Dette skulle især være forårsaget af flere kardiale dødsfald - formentlig som følge af strålebeskadigelse af hjertet.

Imidlertid har nyere randomiserede undersøgelser (19,23,25-27), hvor der har været givet højere stråledosis til et mere fuldstændigt targetvolumen, der også omfattede parasternale lymfeknuder, vist en tendens til at forbedre overlevelsen i visse subgrupper, nemlig hos patienter med mediale og centrale tumorer og samtidige lymfeknudemetastaser i aksillen. I en større randomiseret undersøgelse (6,25,28) fandtes en tilsvarende forbedret overlevelse hos patienter med mediale og centrale tumorer, der har fået udvidet radikal mastektomi (dvs. med fjernelse af parasternale lymfeknuder) eller strålebehandling til samme region sammenlignet med patienter der kun blev behandlet med radikal mastektomi (bevarede parasternale lymfeknuder).

En yderligere afklaring af denne problemstilling er påkrævet, i særdeleshed hos højrisiko patienter, der samtidig får adjuverende systemisk behandling. DBCG-82 materialet kan give sådanne værdifulde informationer efter tilstrækkelig lang observationstid. Alleerede på nuværende tidspunkt foreligger en foreløbig analyse af den postoperative strålebehandlings værdi (12) hos højrisiko patienter, der tillige har fået adjuverende systemisk behandling efter mastektomi. Efter 4 års observation (median 2 år) er der signifikant bedre lokal tumor kontrol (5-7% vs 23-33%) såvel som sygdomsfri overlevelse (60-64% vs 49-51%) hos både præ- og postmenopausale patienter, der har fået såvel stråleterapi som systemisk behandling sammenlignet med patienter, der har fået systemisk behandling alene. Imidlertid kan der på nuværende tidspunkt ikke påvises nogen signifikant forskel i overlevelsen i nogen af grupperne. Når længere observationstid foreligger, vil resultaterne blive revurderet med hensyn til lokal tumorkontrol, sygdomsfri overlevelse, overlevelse og komplikationsniveau i de forskellige behandlingsregimer. Den anden hovedgruppe omfatter undersøgelser, hvor strålebehandling

er givet i forbindelse med mindre kirurgiske indgreb (normalt total mastektomi) (15,29-35). Heller ikke her har den adjuverende stråleterapi medført nogen signifikant forskel i overlevelse, men undersøgelserne har vist, at et mindre mutilerende kirurgisk indgreb med efterfølgende strålebehandling med hensyn til lokalt recidiv, sygdomsfri overlevelse og overlevelse er lige så godt som ekstensiv radikal mastektomi.

#### B. Strålebehandling ved tumorektomi

Med brystbevarende kirurgi suppleret med stråleterapi som lokalbehandling af mindre tumorer kan man med sufficente stråledoser opnå både lokal kontrol og overlevelse af tilsyneladende samme størrelsesorden som efter mere radikale, kirurgiske indgreb (3,13,36).

Behandlingsteknisk frembyder denne specielle terapiform en række specifikke problemer. Den første forudsætning er et kirurgisk indgreb, der i sig selv ikke er kosmetisk skæmmende. Dette kan være svært ved papilnære tumorer og hos patienter med små mammae, hvor fjernelse af selv en relativt lille tumor kan medføre en vis deformation (13,37-39). Med hensyn til optimal tumorkontrol er det nødvendigt at afpasse fokale stråledosis i forhold til radikaliteten af det kirurgiske indgreb.

Med hensyn til indikation for strålebehandling af lymfeknuder i aksillen gælder de samme retningslinier som tidligere beskrevet for mastektomerede patienter i DBCG-89.

Fraktionerings- og dosisproblematikken er væsentlig ved tumorektomi, idet selve mammavævet er følsomt overfor ændringer i fraktionsstørrelse. Behandlingen gives med daglige fraktioner, som ikke overstiger 2 Gy (specificeret dosis), og hos patienter, der viser tendens til kraftig reaktion eller som har store mammae, kan man med fordel nedsætte den daglige dosis til 1,8 Gy. Patienter med store mammae har generelt en dårligere kosmetisk prognose på grund af tendens til fibrose i fedtvævet (38,39).

Med den foreskrevne strålebehandling i DBCG forventes, at mindre end 10% får lokalt recidiv i mammae. Dette vil hos de fleste blive påvist inden for 2-3 år efter primær behandling. Det er væsentligt at bemærke, at et lokalt recidiv i mamma ikke synes at påvirke prognosen med hensyn til overlevelse, hvis recidivet behandles med sekundær mastektomi (13).

Det kan således udfra en samlet vurdering af den foreliggende litteratur konkluderes, at balancen mellem kirurgi og stråleterapi i forbindelse med den lokale og regionale kontrol ikke synes at påvirke overlevelsen, hvis "summen" af de to behandlinger er sufficent. Kosmetisk kan kombinationen af tumorektomi og strålebehandling blive særdeles tilfredsstillende, hvis man tager hensyn til fraktioneringsproblematikken og undgår overlapning af felter, idet man ofte her finder forøget fibrose (37-39). I øvrigt henvises til det tekniske afsnit.

#### OVARIEBESTRÅLING (KASTRATION)

Kastrationsbehandling, dvs. fjernelse af ovariernes hormonproduktion, kan opnås kirurgisk, aktinisk og kemisk. I den foreliggende

undersøgelse ønsker man at sammenligne effekten af adjuverende aktinisk kastration med effekten af adjuverende kemoterapi hos præmenopausale receptorpositive højrisiko patienter. Man søger således at belyse, hvorvidt den forbedrede overlevelse, der ses hos præ- og menopausale patienter, som har fået adjuverende kemoterapi, skyldes en indirekte kastrationseffekt, idet virkningen især synes udtalt hos de patienter, der har fået kemoterapiinduceret kastration, samt hos receptorpositive patienter (se afsnit om adjuverende medicinsk behandling). Tidligere randomiserede undersøgelser af værdien af profylaktisk kastration har kun i en enkelt undersøgelse vist en overlevelsesgevinst. Imidlertid har den anvendte stråledosis ved kastrationsbehandlingen været insuffisient, idet en stor del af de yngre patienter ikke har opnået vedvarende menostasi. Endvidere er der ikke foretaget østrogenreceptor bestemmelse i disse undersøgelser.

Der er tilsyneladende ingen forskel på effekten af kirurgisk og aktinisk kastration (40), selvom den fulde effekt af den aktiniske behandling dog først indtræder efter flere måneder.

Targetområde skal inkludere det lille bækken pga. ovarierens variable position. I henhold til litteraturen (41,42) skulle en totaldosis på 15 Gy i 5 daglige fraktioner være tilstrækkelig til at opnå kastrationseffekt hos alle præmenopausale kvinder. Hormonanalyser udført på patienter i protokol 89-b (udføres på udvalgte centre) vil imidlertid kunne afklare disse forhold nærmere.

#### REFERENCER

1. R. Arriagada, H. Mouriesse, D. Sarrazin et al.: Radiotherapy alone in breast cancer. I-Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control. *Int. J. Radiation Oncology* 11: 1751, 1985.
2. G.H Fletcher. Textbook of radiotherapy. 3rd Edition, Philadelphia. Lea and Febiger. 1980.
3. S. Hellman and J.R. Harris: Breast Cancer: Considerations in local and regional treatment: *Radiology* 164: 593, 1986.
4. M. Overgaard, S.M. Bentzen, J. Juul Christensen et al.: The value of NSD formula in equation of acute and late radiation complications in normal tissue following 2 and 5 fractions per week in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 9: 1, 1987.
5. A.R. Timothy, J. Overgaard, M.Overgaard et al.: Treatment of early carcinoma of the breast. *Lancet* ii: 25, 1979.
6. M. Tubiana, R. Arriagada and D. Sarrazin: Human cancer natural history, radiation induced immunodepression and post-operative radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 12: 477, 1986.
7. S.M. Bentzen, J. Juul Christensen, M.Overgaard, et al.: Some methodological problems in estimating radiobiological para-

- meters from clinical data. Alpha/beta ratios and electron RBE for cutaneous reactions in patients treated with postmastectomy radiotherapy. *Acta Oncol.* 27: 105, 1988.
8. M. Overgaard: The clinical implication of non-standard fractionation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 11: 1225, 1985.
  9. M. Overgaard: Radiation-induced spontaneous ribfractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. A clinical radiobiological analysis of fraction size and dose response relationships on late bone damage. *Acta Oncol.* 27: 117, 1988.
  10. M. Overgaard, J. Overgaard, S.M. Bentzen, et al.: A clinical radiobiological analysis of early and late normal tissue damage in breast cancer patients treated post-operatively with two different fractionation schedules. In: Kärcher, K.H. et al. (eds.): *Progress in Radio-Oncology III*. ICRO, Vienna, 31, 1987.
  11. H.D. Thames and J.H. Hendry: *Fractionation in radiotherapy*. London, Taylor and Francis, 1987.
  12. M. Overgaard, J.J. Christensen, H. Johansen, et al.: Post-mastectomy irradiation in high risk breast cancer patients: present status of the Danish breast cancer cooperative group trials. *Acta Oncol.* 27: 707, 1988.
  13. M. Overgaard and J. Overgaard: Lokal behandling af cancer mammae. *Ugeskr. Læg.* 143: 1401, 1981.
  14. H. von der Maase: Experimental studies on interaction of radiation and cancer chemotherapeutic drugs in normal tissues and a solid tumor. *Radiotherapy and Oncology* 7: 47, 1986.
  15. D. Brinkley and J.L. Haybittle: Treatment of stage II carcinoma of the female breast. *Lancet* 2: 1086, 1971.
  16. E.C. Easson: Post-operative radiotherapy in breast cancer. In: A.P.M. Forrest, P.B. Kunkler, (eds). *Prognostic factors in breast cancer*. E.S. Livingstone Ltd., Edinburgh, London, 1968.
  17. B. Fisher, N.H. Slack, P.J. Cavanaugh, et al.: Post-operative radiotherapy in the treatment of breast cancer: Results of the National surgical adjuvant breast project clinical trial. *Ann. Surg.* 172: 711, 1970.
  18. H. Høst and I.O. Brennhovd: Combined surgery and radiation therapy versus surgery alone in primary mammary carcinoma. I. The effect of orthovoltage radiation. *Acta Radiol. (Ther.) (Stockh.)* 14: 25, 1975.
  19. H. Høst and I.O. Brennhovd: The effect of post-operative radiotherapy in breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2: 1061, 1977.

20. S. Kaae and H. Johansen: Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of McWhirther for mammary carcinoma. *Ann. Surg.* 170: 895, 1969.
21. R. Paterson: Breast cancer. A report of two clinical trials. *J. Roy. Coll. Surg. Edinb.* 7: 245, 1962.
22. R. Paterson and M.H. Russell: Clinical trials in malignant disease. Part III. Breast cancer: Evaluation of postoperative radiotherapy. *J. Fac. Radiol.* 10: 175, 1959.
23. A. Wallgren, O. Arner, J. Bergström, et al.: The value of preoperative radiotherapy in operable mammary carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 6: 287, 1980.
24. J. Cuzick, H. Stewart, R. Peto, et al.: Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat. Rep.* 71, 1: 15, 1987.
25. R.W. Edland: Presidential address: Does adjuvant radiotherapy have a role in the postmastectomy management of patients with operable breast cancer - revisited. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 15: 519, 1988.
26. H. Høst. Postoperative radiotherapy in breast cancer - long-term results from the Oslo study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 533, 1986.
27. L.E. Strender, A. Wallgren, J. Arndt, et al.: Adjuvant radiotherapy in operable breast cancers: Correlation between dose in internal mammary nodes and prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7: 1319, 1981.
28. J. LaCour, P. Bucalossi, E. Caceres, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: Five-year results of an international cooperative study. *Cancer* 37: 206, 1976.
29. Cancer Research Campaign Working Party. Cancer Resarch Campaign (King's/Cambridge) trial for early breast cancer. A detailed update at the tenth year. *Lancet* ii: 55, 1980.
30. J. Cuzick, H. Stewart, R. Peto, et al.: Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat. Rep.* 71, 1: 7, 1987.
31. B. Fisher, M. Bauer, R. Margolese, et al.: Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *New Engl. J. Med.* 312: 665, 1985.
32. A.P.M. Forrest, M.M. Roberts, E.L.M. Cant, et al.: Simple mastectomy and pectoral node biopsy: The Cardiff-St. Mary's Trial. *World J. Surg.* 1: 32, 1977.



33. S. Kaae and H. Johansen: Does simple mastectomy followed by irradiation offer survival comparable to radical procedures? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2: 1163, 1977.
34. A.O. Langlands, R.J. Prescott and T. Hamilton: A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br. J. Surg.* 67: 170, 1980.
35. J.P. Lythgoe, I. Leck and R. Swindell: Manchester regional breast study. Preliminary results. *Lancet* i: 744, 1978.
36. M. Blichert-Toft et al.: A Danish randomized trial comparing breast preserving therapy and mastectomy in the treatment of mammary carcinoma: Preliminary results. *Acta Oncol.* 27: 671, 1988.
37. J. Bedwinek: Treatment of stage I and II adenocarcinoma of the breast by tumor excision and irradiation. *Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.* 7: 1553, 1981.
38. R. Calle, J.P. Pilleron, P. Schlienger, et al.: Conservative management of operable breast cancer. *Cancer* 42: 2045, 1978.
39. J.R. Harris, M.B. Levene, G. Svensson, et al.: Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. *Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.* 5: 257, 1979.
40. V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg: *Cancer, Principles and practice of oncology*. 2.ed. Philadelphia, Lippincott Company, pp. 1150-1162, 1985.
41. B. Fischer: Cooperative clinical trials in primary breast cancer. A clinical appraisal. *Cancer* 31: 1271, 1973.
42. C. Perez, L.W. Brady: *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia, Lippincott Company, p. 1255, 1987.



## I,5 ADJUVERENDE MEDICINSK BEHANDLING

### INDLEDNING

De første undersøgelser med adjuverende medicinsk behandling (kemoterapi, endokrin terapi) ved cancer mammae blev påbegyndt i 50-erne. Den foreløbige konklusion af en lang række undersøgelser var i 1982, da DBCG-82 programmet blev planlagt, at adjuverende medicinsk behandling førte til en forbedring af den recidivfri overlevelse og muligvis også en overlevelsesgevinst i visse undergrupper (1). Disse konklusioner måtte dog drages med betydeligt forbehold på grund af relativ kort observationstid og/eller lavt patientantal i de enkelte, publicerede undersøgelser.

I begyndelsen af 80-erne etableredes The Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Gruppens første møde blev afholdt i London i 1984. Forud for dette møde var der via grupper, som gennemførte adjuverende undersøgelser i en lang række lande, indhentet data fra publicerede og ikke-publicerede randomiserede undersøgelser, herunder mortalitetsdata. På det pågældende møde blev præsenteret den første overview-analyse af de pågældende data. I overview-analysen analyseres effekten af en given behandling i hver enkelt randomiseret undersøgelse, som har afprøvet den pågældende behandling, og herefter adderes de fundne effekter i de enkelte undersøgelser. Analysen sammenligner således patienter i én undersøgelse med andre patienter i den samme undersøgelse og ikke med patienter i en anden undersøgelse.

Den første overview-analyse, baseret på ca. 16.000 patienter randomiseret i undersøgelser med tamoksifen og ca. 10.000 patienter randomiseret i undersøgelser med kemoterapi, blev publiceret i 1984 (2). Denne viste en signifikant reduktion af dødeligheden hos kvinder < 50 år behandlet adjuverende med kemoterapi (CMF) og hos kvinder ≥ 50 år behandlet adjuverende med tamoksifen.

Disse data er senere blevet kontrolleret og opdateret, og en senere analyse har bekræftet de oprindelige resultater, som det fremgår af Tabel 1 (3).

Tabel 1 Relativ reduktion af dødelighed ( $\pm$  standarddeviation) med adjuverende medicinsk behandling.

Alder	Kemoterapi enkeltstof	Kemoterapi flerstof	Tamoxifen
< 50. år	11 $\pm$ 10	26 $\pm$ 7	- 1 $\pm$ 8
> 50 år	-4 $\pm$ 10	9 $\pm$ 6	19 $\pm$ 3

Resultaterne opnået i DBCG 77-programmet er helt i overensstemmelse hermed. Der fandtes således hos de præmenopausale (DBCG 77-b) efter 8-9 år en reduktion i dødeligheden ved behandling med cyklofosamid på 20% og med CMF på 30% (4). Hos de postmenopausale (DBCG 77-c) fandtes tilsvarende hos patienter < 70 år, behandlet med tamoksi-

fen, en reduktion i dødeligheden på 16% (5).

Resultaterne af overview-analysen havde en betydelig indflydelse på de konklusioner, som blev truffet på The Consensus Development Conference on Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer, som blev afholdt af NIH, September 1984 (6). Det blev her konkluderet, at adjuverende cytostatisk behandling er indiceret hos præmenopausale lymfeknude-positive kvinder, og at adjuverende tamoksifenbehandling er indiceret hos postmenopausale kvinder, som er lymfeknudepositive og ER-positive. For andre patientgrupper betragtedes adjuverende behandling fortsat som værende eksperimentel, idet specielt følgende blev anbefalet belyst i kontrollerede undersøgelser:

- forbedring af prognostisk klassifikation af patienterne.
- effekt af adjuverende kemoterapi/endokrin terapi hos lymfeknude-negative patienter.
- udvikling af mere effektive kemoterapiregimer, herunder afklaring af betydning af dosisintensivering, af den tidsmæssige kombination af cytostatisk og endokrin behandling, samt af præ- og perioperativ behandling.
- varighed af tamoksifenbehandlingen.

Endvidere understregedes betydningen af at få belyst de sociale, psykologiske og økonomiske aspekter af adjuverende kemoterapi, at forbedre behandlingen af de umiddelbare bivirkninger i tilslutning til kemoterapi, samt nøje at vurdere langtidsbivirkninger af de adjuverende behandlinger.

#### CYTOSTATISK BEHANDLING

Som anført ovenfor er der nu bevis for, at adjuverende behandling med cytostatika nedsætter mortaliteten hos præmenopausale kvinder. De seneste års retrospektive og prospektive undersøgelser har haft til formål at få afklaret en række spørgsmål vedrørende den cytostatiske behandling, som er omtalt i det følgende.

#### Tidspunkt for behandling i forhold til operationstidspunktet

Rationalerne for præ/perioperativ behandling omfatter en potentiel reduktion af metastasering præ/perioperativt, en potentiel forhindring af forøgelse af tumorbyrden fra diagnosetidspunktet til start på den systemiske behandling, en potentiel reduktion af udviklingen af resistente celler, og endelig vil præoperativ behandling kunne give en direkte oplysning om den pågældende tumors sensitivitet for den givne behandling (7).

Flere store undersøgelser med præ/perioperativ behandling er nu pågående. Publicerede resultater af 2 af disse undersøgelser tyder på, at en enkelt behandlingsserie givet perioperativt giver dårligere resultater end længerevarende postoperativ behandling (8,9).

#### Varighed af den cytostatiske behandling

Der er i de seneste år gennemført flere randomiserede undersøgelser med det formål at definere den optimale varighed af den adjuverende cytostatiske behandling. Resultaterne fremgår af Tabel 2. Foreløbigt kan af disse undersøgelser konkluderes, at behandling i 12 måneder er signifikant mere effektivt end i 1 måned, samt at behandling i 6 måneder er lige så effektivt som længere tids behandling.

I de pågældende undersøgelser er kemoterapien givet i serier af 3 uger, med i.v. kemoterapi dag 1, eller i serier af 4 uger med i.v. kemoterapi givet dag 1 og 8. I DBCG 77-programmet blev CMF (cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil) givet i serier af 4 uger med i.v. behandling (M + F) dag 1 og 8 (C givet oralt i 14 dage), ialt 12 serier. I DBCG 82-programmet blev CMF givet i serier af 4 uger med i.v. kemoterapi dag 1, ialt 9 serier.

Tabel 2 Randomiserede undersøgelser vedrørende varigheden af adjuverende behandling.

Gruppe	(Ref.)	Beh.	Varighed	Antal ptt.	Effekt på RFS	Signif.
DFCI	(10)	CA	12 vs. 30 uger	286	+	Nej
MILANO II	(11)	CMF	6 vs. 12 mdr.	466	-	Nej
SAKK	(12)	LMF	6 vs. 24 mdr.	351	0	Nej
SEG	(13)	CMF	6 vs. 12 mdr.	369	+	Nej
SWOG	(14)	CMFVP	12 vs. 24 mdr.	412	+	Nej
SCAND	(9)	CMF	1 vs. 12 mdr.	367	+	Ja

Af ovenstående grunde har DBCG valgt i DBCG 89-programmet fortsat at give ialt 9 serier kemoterapi (alle stoffer i.v. dag 1 hver 3. uge).

#### Kombination af kemoterapi og endokrin terapi

Rationalet for at kombinere cytotoxisk og endokrin behandling baserer sig på eksperimentelle, histopatologiske og biokemiske data, som viser, at mammaplacinomer er heterogene (15).

Goldie et al. (16) har udviklet en matematisk model, efter hvilken de kunne påvise, at samtidig anvendelse af kemoterapi og endokrin terapi gav den største chance for helbredelse med adjuverende systemisk behandling af cancer mammae. Modellen er imidlertid baseret på de antagelser, at de cytostatiske og endokrine behandlinger virker uafhængigt af hinanden, samt at de to behandlingsmodaliteter er ikke-krydsresistente.

Et resumé af de foreliggende randomiserede undersøgelser omfattende kemoterapi alene vs. kemoterapi + endokrin terapi (oophorektomi eller tamoksifen) er givet i Tabel 3.

For hovedparten af undersøgelserne gælder, at resultaterne endnu er prelimnære. I ingen af undersøgelserne findes resultaterne signifikant bedre for kemoterapi + endokrin terapi sammenlignet med kemoterapi alene. Derimod viste en retrospektiv undergruppeanalyse i NSABP-undersøgelsen (18) en forskel til fordel for kemoterapi alene hos patienter, som var receptor-negative, og i DBCG 82-b viste en tidlig analyse af overlevelseshdata, at den gruppe, som fik kombineret kemoterapi-endokrin terapi, havde en dårligere prognose end den gruppe, som fik kemoterapi alene eller kemoterapi i kombination med strålebehandling (4).

En opdatering af de foreliggende undersøgelser er nødvendig for

at kunne drage endelige konklusioner, men på basis af de foreliggende data synes den af kemoterapien nedsatte mortalitet ikke at reduceres yderligere ved tillæg af endokrin behandling.

Tabel 3 Randomiserede undersøgelser, som sammenligner kemoterapi alene med kemoterapi + endokrin terapi.

Gruppe	(Ref.)	KT	ET	Antal ptt.	Median obs. tid år	KT + ET bedre end KT	
						RFS	Overlevelse
Case Western	(17)	CMF	TAM	108	9	Ja (NS)	NA
NSABP	(18)	PAM-F	TAM	779	5	Nej	Nej
ECOG	(19)	CMFP	TAM	369	4	Nej	Ja (NS)
MAYO	(20)	CFP	TAM	370	NA	Ja (NS)	Nej
Heidelberg	(21)	AC	TAM	NA	5	Ja (NS)	Nej
DBCG	(4)	CMF	TAM	780	5	Nej	Nej
Ludvig II	(22)	CMFP	OX	327	4	Ja (NS)	Ja (NS)
SWOG	(23)	CMFVP	OX	179+	NA	Ja (NS)	NA

KT = kemoterapi, ET = endokrin terapi, TAM = tamoxifen, OX = oophorektomi  
NA = ikke angivet, NS = ikke signifikant

#### Effekten af kemoterapi medieret via medicinsk kastration

Blandt andet det forhold, at adjuverende cytostatisk behandling nedsætter mortaliteten hos patienter < 50 år i modsætning til patienter ≥ 50 år, har ført til den hypotese, at kemoterapiens effekt sker gennem en medicinsk kastration.

Undersøgelser, som har anvendt adjuverende kastration (ovarialbestråling eller kirurgisk oophorektomi), blev startet for ca. 25 år siden. Med undtagelse af en enkelt har alle disse undersøgelser vist en forbedret overlevelse (Tabel 4), som er statistisk signifikant i to af undersøgelserne (28,29).

Tabel 4 Randomiserede undersøgelser som sammenligner operation alene med operation + adjuverende kastration.

Gruppe	(Ref.)	Antal ptt.	Obs. tid år	Forbedring i overlevelsesprocent med kastration	
				%	signif.
Christie	(24)	598	15	5	Nej
Norge	(25)	169	15	4	NA
NSABP	(26)	357	5	2	Nej
Boston	(27)	143	5	-	Nej
Saskatchewan	(28)	359	10	11	Ja
Toronto I	(29)	308	15	28	Ja
Toronto II	(27)	137	10	4	Nej

I Toronto I blev endvidere givet prednison 7,5 mg/døgn i 5 år.

NA = ikke oplyst

En overview-analyse af de foreliggende undersøgelser med adjuverende kastration hos præmenopausale har demonstreret en relativ morta-

litetsreduktion på ca. 25% (30), dvs. af samme størrelsesorden som den mortalitetsreduktion, som kan opnås med kemoterapi.

Det fremgår af alle disse undersøgelser, at forskellen til fordel for den behandlede gruppe optræder sent under forløbet. Dette kan imidlertid forklares ved et relativt lille patientantal i de enkelte undersøgelser. Endvidere var patienterne uselekterede, hvad angår receptorstatus, idet receptorbestemmelser endnu ikke var blevet indført, da undersøgelserne blev påbegyndt, og endelig omfattede undersøgelserne en betydelig fraktion af patienter med lymfeknude-negative tumorer (31). Den omstændighed, at alle undersøgelserne viste en vis grad af reduktion af recidivhyppighed eller af mortalitet, tyder på, at ophævelse af ovarialfunktionen har en gunstig effekt på forløbet, hvorfor endokrin adjuverende behandling af præmenopausale patienter igen er blevet klinisk interessant.

Cytostatika, specielt alkylerende stoffer, kan supprimere ovarialfunktionen, formentlig gennem en direkte effekt af stofferne på de hormonproducerende celler (32,33).

Flere undersøgelser (Tabel 5) har analyseret effekten af amenoré under adjuverende kemoterapi.

I disse undersøgelser fik 61-87% af patienterne amenoré under behandlingen, og alle undersøgelser undtagen 1 (11) konkluderer, at effekten af kemoterapi helt eller delvist kan være medieret via medicinsk kastration. I denne forbindelse er det bemærkelsesværdigt, at effekten af amenoré blev observeret i de undergrupper af patienter, som havde hormonreceptor-positive tumorer (11,36,37).

Disse retrospektive analyser kan af metodologiske grunde være biased, men den relative effekt af adjuverende kastration og adjuverende kemoterapi hos præmenopausale patienter bør yderligere analyseres i randomiserede undersøgelser med relevant selektion af patienterne. Dette spørgsmål vil blive behandlet i DBCG 89-programmet.

Tabel 5 Terapeutisk positiv effekt af amenoré opstået under adjuverende kemoterapi.

Gruppe	(Ref.)	Beh.	Antal ptt.	% som fik amenoré	Median	Sign. effekt af amenoré	
					obs. tid år	RFS	Overlevelse
NSABP	(34)	L-PAM	76	57	4	NA	NA
		L-PAM+F	20	40	10	NA	NA
Milano	(11)	CMF	78	73	10	Nej	Nej
Guys-Man	(35)	CMF	87	61	3	Ja	Ja
ECOG	(28)	CMF		40			
		CMFP	506	46	3,2	Ja	NA
		CMFPT		51			
DBCG	(36)	CMF	423	84	3,5	Nej	NA
		C	424	80		Ja	NA
Ludvig I	(37)	CMF	203	87	4	Ja	Ja
		CMFP	196	83		Nej	Nej

NA = ikke oplyst

Som det fremgår af Tabel 5, indtrådte amenoré under den cytostatiske behandling i DBCG 77-b hos 84% og 80% af patienterne behandlet med henholdsvis CMF og C. Til sammenligning indtrådte amenoré i DBCG 82-b kun hos 64% af patienterne. De anførte hyppigheder angiver status ved behandlingens afslutning, dvs. i DBCG 77-b efter 12 måneders behandling og i DBCG 82-b efter 9 måneders behandling. Efter 9 måneders behandling i DBCG 77-b havde 65% af patienterne menostasi, dvs. samme hyppighed som ved afsluttet behandling i DBCG 82-b. I ingen af de 2 undersøgelser er hyppigheden af menostasi efter afsluttet behandling registreret.

#### Adjuverende behandling med antracykliner

Kombinationsbehandlingen CMF blev introduceret i slutningen af 60-erne til behandling af metastaserende sygdom. Få år senere udvikledes CAF kombinationen, idet metotrexat blev udskiftet med adriamycin (A). Siden da er gennemført 7 randomiserede undersøgelser med det formål at vurdere, om erstatningen af metotrexat med adriamycin forbedrer behandlingsresultaterne (38). Skønt nogle af disse undersøgelser inkluderede vinkristin, prednisolon eller tamoksifen, udover CAF og CMF, viste resultaterne generelt, at responsraten er 15% højere og tid til progression 3-4 måneder længere med kombinationerne, som indeholdt A sammenlignet med M. Alle undersøgelserne viste en overlevelsesgevinst med de A-holdige regimer, og i 2 af undersøgelserne var denne forskel signifikant.

Et nyt antracyklinderivat, epirubicin (E), blev introduceret i slutningen af 70-erne, og senere randomiserede undersøgelser som sammenligner A med E har vist, at de 2 stoffer, givet i hæmatologisk ekvivalente doser (hhv. 75 mg/m<sup>2</sup> og 90 mg/m<sup>2</sup>) har samme effektivitet mht. responsrate, hvorimod øvrige bivirkninger, incl. cardiotoksicitet, er mindre udtalte for E (39-41). Dette er også grunden til, at DBCG i recidivprotokollerne DBCG 85R-1 og 85R-2 anvender kombinationen CEF.

Novantrone, et antracenedionderivat, er ligeledes fundet at have effektivitet og relativ lav toksicitet ved metastaserende cancer mammae (42). Randomiserede undersøgelser mellem A og Novantrone har imidlertid vist en ca. 10% højere responsrate med A (43).

Af ovenstående grunde er antracyklinholdige regimer nu blevet introduceret i flere adjuverende undersøgelser, hvoraf en enkelt med 7 års observationstid har vist en overlevelsesgevinst med det adriamycinholdige regime (44-47).

#### Dosisintensitet

Eksperimentelle undersøgelser har for de fleste cytostatika dokumenteret en klar dosis-respons relation med stigende tumorcelledrab ved stigende cytostatikakoncentration (48).

I en retrospektiv analyse af resultaterne fra den første undersøgelse i Milano, som randomiserede patienterne til kontrol vs. 12 måneders behandling med CMF, fandtes svarende hertil en positiv relation mellem indgivet dosis og både sygdomsfri overlevelse og overlevelse (11). Blandt de patienter, som havde fået  $\geq 85\%$  af



den planlagte dosis var den 10 års recidivfri overlevelse og overlevelse henholdsvis 56% og 66% sammenlignet med henholdsvis 39% og 47% hos de, som havde fået en lavere dosis.

Andre grupper har retrospektivt forsøgt at reproducere disse resultater (Tabel 6).

De fleste har, som i Milano-undersøgelsen, beregnet den indgivne dosis som procent af den optimale planlagte dosis, men ingen fandt den signifikante effekt af den høje dosis som i Milano-undersøgelsen. Til gengæld fandt ca. halvdelen af undersøgelserne, at de patienter, som havde fået den højeste dosis, var de som havde den laveste recidivfri overlevelse, og i én af undersøgelserne var denne negative effekt af den højeste dosis signifikant (50).

Tabel 6. Positiv (Pos) eller negativ (Neg) terapeutisk effekt af høj sammenlignet med lav dosisintensitet. Retrospektive analyser.

Gruppe	(Ref.)	Antal	% postmenop.	Beh.	Effekt	Signifikant
		ptt.				
Milano	(11)	386	51	CMF	Pos	Ja
NSABP	(49)	349	64	PAM	Neg	Ja
Mayo	(50)	212	61	CFP	Neg	Nej
Guys-Man	(51)	327	49	CMF	Pos	Nej
Ludvig III	(52)	310	100	CMFP	Neg	Nej
Guys-Man	(51)	370	58	PAM	Pos	Nej
NCI	(53)	62	NA	AC	0	Nej
DBCG 77 B	(54)	1029	0	C, CMF	0	Nej

NA = ikke oplyst

Hryniuk & Levine har foretaget en retrospektiv analyse af publicerede undersøgelser, som har anvendt adjuverende CMF eller L-PAM. De konkluderede, at der er en signifikant relation mellem den anvendte dosisintensitet, defineret som indgivet dosis pr. tidsenhed, og den recidivfri overlevelse (56). Denne konklusion er imidlertid baseret på en række antagelser, som i betydelig grad svækker konklusionen. De forudsætter således, at en eventuel forskel i den recidivfri overlevelse hos patienter som ikke får, og som får behandling, er et resultat af dosis-respons effekten snarere end en effekt af kemoterapien overhovedet. Endvidere forudsætter analysen, at der er en ligelig effekt af flere stoffer givet i en kombination, dvs. at der ikke er synergisme eller antagonisme mellem flere cytostatika i en kombination.

Det er således ikke muligt, af de pågældende retrospektive undersøgelser, at drage sikre konklusioner angående dosis-respons relationen, og resultater fra DBCG 77-b (Tabel 7) bekræfter dette. Dosisintensiteten, beregnet i henhold til Hryniuk, er i cyclofosfamidregimet 0,27 og i CMF-regimet 0,74. Den hæmatologiske toksicitet er ens i de to regimer, og der er ingen signifikant forskel i effek-

ten af de to regimer vurderet ved recidivfri overlevelse efter 3 og 7,5 år og ved overlevelse efter 7,5 år (4,55).

Tabel 7. Relation mellem dosisintensitet og prognose i DBCG 77-b.

	C	CMF	p-Værdi
Dosisintensitet	0,27	0,74	
RFS, 3 år	78%	80%	0,74
RFS, 7,5 år	54%	57%	0,74
Overlevelse, 7,5 år	60%	65%	0,17
Toksicitet	++	++	

Der er teoretisk andre grunde til, at konklusionen angående dosis-respons relationen må tages med betydelige forbehold:

- de patienter, som tåler den høje dosis, kan være dem, som i forvejen har en god prognose.
- de patienter, som får den højeste dosis, kan endvidere være dem, hos hvem stoffernes farmakokinetik er karakteriseret ved en hurtig elimination. Disse patienter kan derfor meget vel have været dem, som har haft de laveste plasmakoncentrationer af de pågældende stoffer. Det synes derfor mere relevant at relatere respons til toksiciteten af den givne behandling.

Sikre konklusioner angående dosis-respons relationen vil alene kunne drages fra prospektive undersøgelser, hvor patienten randomiseres til forskellige dosis-toksicitetsniveauer. Indtil videre foreligger data fra sådanne undersøgelser imidlertid ikke.

#### Cytostatisk behandling af lymfeknude-negative patienter

Overvejelserne i de forrige afsnit vedrører helt overvejende resultater fra behandling af lymfeknude-positive patienter (sv.t. DBCG risikogruppe II).

Sandsynligheden for recidiv og død er mindre på ethvert givet tidspunkt for patienter med histologisk negative lymfeknuder i aksillen, ligesom forekomst af recidiv først sker efter længere tids observation end hos patienter med lymfeknude-positiv sygdom. Påvisning af en sikker effekt af adjuverende behandling til patienter med lymfeknude-negativ sygdom kræver således et stort antal patienter og lang observationstid.

Patientgruppen med lymfeknude-negativ sygdom repræsenterer sandsynligvis de patienter som har mindst residual tumormasse efter primær lokalbehandling og dermed de patienter, som efter Goldie-Goldmans teori har den største chance for at respondere på systemisk behandling.

I tidligere undersøgelser (57-59) udgør patienter med lymfeknude-negativ sygdom subgrupper af det samlede materiale og dermed et ubalanceret antal patienter i forhold til kontrolgruppen.

Opfølgning af de tidligere undersøgelser og de præliminære resultater fra de senere års undersøgelser, som kun omfatter patienter med lymfeknude-negativ sygdom, viser imidlertid, at en signifikant behandlingseffekt kan opnås med adjuverende cytostatisk behandling (Tabel 8).

Tabel 8. Randomiserede undersøgelser med adjuverende kemoterapi til lymfeknude-negative patienter.

Gruppe	(Ref.)	Beh.	Menopausal status	Antal ptt.	Obs. tid år	Signifikant effekt	
						RFS	Overlevelse
OSKA	(56)	C+MmC	præ/post	229	2 - 16	Nej	NA
W Midlands	(57)	LMF	præ/post	467	4,5	Nej	NA
OSAKO	(59)	LMF+BCG	præ/post	122	9	Ja	Nej
Ellis Fischer	(60)	Th	præ/post	166	15,5	NA	Ja
Milan IV	(61)	CMF	præ/post	89	2	Ja	Ja
NSABP	(62,63)	MTX/F	præ/post	741	4	Ja	NA
ECOG/INT	(64)	CMFP	præ/post	422	3	Ja	NA
Vienna	(65)	CMF+V1b	præ/post	128	7	Ja	Ja

MmC: mitomycin C      L: Chlorambucil      MTX: methotrexate      V1b: Vinblastin  
 Th, Thiotepa      NA: ikke oplyst

Resultaterne i Tabel 8 er hovedsageligt baseret på patientgrupper, som er selekteret for særlig stor risiko for udvikling af recidiv ud fra prognostiske faktorer som tumorstørrelse, receptorstatus og thymidinlabelling index. Den absolutte behandlingsgevinst i undersøgelserne, udtrykt ved sygdomsfri overlevelse, varierer fra 9-49% og er mediant 16%.

I betragtning af den relativt korte observationstid må hovedparten af resultaterne fortsat opfattes som præliminære. Sættes størrelsesorden af behandlingseffekterne i relation til bivirkninger samt psykosociale og økonomiske aspekter, kan et generelt behandlingstilbud til lymfeknude-negative patienter ikke anbefales på nuværende grundlag. Imidlertid forekommer der blandt lymfeknude-negative patienter identificerbare subgrupper med særlig høj risiko for tidligt recidiv og død. I DBCG-82 undersøgelsen er den histologiske anaplasigrad en stærkere prognostisk faktor end hormonreceptorstatus. Den sygdomsfri overlevelse efter 4 års observation varierer således fra 80% hos præmenopausale patienter med anaplasigrad I til 60% hos præmenopausale patienter med anaplasigrad II og III. Da adskillelsen mellem anaplasigrad I og II + III er reproducerbar, er det besluttet at behandle patienter med præmenopausal status, histologisk negative aksillymfeknuder og histologisk tumor anaplasigrad II + III som højrisikogruppe.

#### Valg af CMF og CEF regime

I DBCG 77-b var den anbefalede dosering af CMF følgende:

C: 80 mg/m<sup>2</sup> oralt dag 1-14, M: 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 og 8 og F: 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 og 8, gentaget hver 4. uge.

Hvis det forudsættes, at 60% af den oralt givne C absorberes svarer dette til følgende dosisintensiteter pr. uge:

C: 170 mg/m<sup>2</sup>, M: 15 mg/m<sup>2</sup> og F: 250 mg/m<sup>2</sup>.

I DBCG 77-b var den mediant givne dosis af de 3 stoffer 60%, hvilket svarer til følgende dosisintensiteter pr. uge af indgivet

stof:

C: 102 mg/m<sup>2</sup>, M: 9 mg/m<sup>2</sup> og F: 150 mg/m<sup>2</sup>.

I DBCG 82-b var den anbefalede dosering af CMF følgende:

C: 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, M: 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 og F: 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, gentaget hver 4. uge.

Dette svarer til følgende dosisintensitet pr. uge:

C: 150 mg/m<sup>2</sup>, M: 10 mg/m<sup>2</sup> og F: 150 mg/m<sup>2</sup>.

Den mediant givne dosis af CMF var 94%. Dette svarer til følgende dosisintensiteter pr. uge af indgivet stof:

C: 140 mg/m<sup>2</sup>, M: 9,4 mg/m<sup>2</sup> og F: 140 mg/m<sup>2</sup>.

Dosisintensiteterne beregnet som indgivet dosis er således ikke forskellige i de 2 regimer.

I andre adjuverende CMF regimer er anvendt anbefalede dosis-intensiteter pr. uge som for C varierer fra 175-350 mg/m<sup>2</sup>, for M fra 10-20 mg/m<sup>2</sup> og for F fra 150-300 mg/m<sup>2</sup> (67).

I en undersøgelse som sammenlignede klassisk CMF (som i DBCG 77-b regimet) med intravenøs CMF dag 1 (som i DBCG 82-b regimet) hos patienter med metastaserende sygdom fandtes førstnævnte at være signifikant mest aktivt (68), givet i doser som havde signifikant større hæmatologisk toksicitet end det intravenøse regime.

DBCG har valgt i den aktuelle undersøgelse at anvende det intravenøse regime. På grund af ovenstående overvejelser angående dosisintensitet er valgt følgende dosering af CMF og CEF, alle 3 stoffer givet i.v. dag 1 hver 3. uge (i alt 9 serier):

C: 600 mg/m<sup>2</sup>, M: 40 mg/m<sup>2</sup>, F: 600 mg/m<sup>2</sup> og E: 60 mg/m<sup>2</sup>, hvilket svarer til dosisintensiteter pr. uge på henholdsvis 200 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup> og 20 mg/m<sup>2</sup>.

Hos patienter som får postoperativ strålebehandling gives i 2. og evt. 3. behandlingsserie (under den pågående strålebehandling) kun C, 850 mg/m<sup>2</sup>. Behandlingen gives ideelt på fredage for at mindske interaktion mellem strålebehandling og kemoterapi.

## ENDOKRIN BEHANDLING

### Indledning

Som anført tidligere er det nu vist, at adjuverende behandling med tamoksifen reducerer mortaliteten hos postmenopausale patienter. Der foreligger endvidere 3 undersøgelser som har vist, at adjuverende behandling med diætystilboestrol (69), aminoglutetimid (70) og gestagen (71) signifikant nedsætter recidivraten. I alle de øvrige publicerede undersøgelser er anvendt tamoksifen, og disse vil derfor danne basis for den følgende omtale af spørgsmål, som fortsat er uafklarede.

### Varighed af tamoksifenbehandling

Blandt de publicerede, større randomiserede undersøgelser med adjuverende tamoksifenbehandling har behandlingsvarigheden varieret fra 1 til 5 år (Tabel 9).

Tabel 9. Randomiserede undersøgelser med forskellig varighed af tamoksifen behandling versus kemoterapi.

Gruppe	(Ref.)	Varighed		Obs. tid mdr.	Sign. forbedring af overlevelsen
		af TAM-beh. år	Antal ptt.		
DBCG	(71)	1	1650	86	Ja <sup>1</sup>
Ludwig	(72)	1	629	60	Nej
Men	(73)	1	588	48	Nej
NATO	(74)	2	1129	45	Ja
ST-G	(75)	2	865	49	Nej
TO-ED	(76)	2	366	37	Nej
SCTO	(77)	5	1312	47	Ja

<sup>1</sup> for patienter < 70 år.

Indtil videre er påvist signifikant forbedret overlevelse i 3 af disse undersøgelser (71,74,77). Forskellen mellem resultaterne i de enkelte undersøgelser kan tilskrives statistiske grunde (relativt lille antal dødsfald, forskellige follow-up tider), en ulige fordeling af prognostisk variable i de forskellige undersøgelser (79), de forskellige behandlingsstrategier efter recidiv eller forskelle i behandlingsvarighed. Spørgsmålet om, hvorvidt behandlingsresultaterne kan forbedres yderligere ved langtidsbehandling med tamoksifen, afventer svaret fra randomiserede undersøgelser med forskellige behandlingsvarigheder. I øjeblikket pågår randomiserede undersøgelser som sammenligner 2 års behandling med 5 år (NATO, Sverige) 1 år med 5 år (ECOG) og 5 år med livslang behandling (Skotland).

Kortest mulig behandlingstid må tilstræbes, dels af hensyn til de økonomiske konsekvenser, dels af hensyn til den potentielle risiko for langtidsbivirkninger af behandlingen. I DBCG 89-programmet ønskes derfor den nuværende standardbehandling på 1 år sammenlignet med 2 års behandling.

#### Kombineret endokrin behandling

Med undtagelse af tamoksifen kombineret med prednisolon, har randomiserede undersøgelser ved fremskreden sygdom vist en identisk terapeutisk effekt af tamoksifen sammenlignet med tamoksifen i kombination med andre endokrine behandlinger (80).

Alternerende endokrin behandling (dvs. 1 endokrin behandling efterfulgt af en anden endokrin behandling) bør undersøges i den adjuverende situation. Rationalet herfor er påvisningen af delvis kryds-sensitivitet og delvis ikke-krydsresistens mellem behandlingen med tamoksifen og andre endokrine behandlinger (81). Hos patienter, som har responderet på 1. linie behandling med tamoksifen, er sandsynligheden for at respondere på en efterfølgende anden endokrin behandling således godt 40%, og hos patienter, som ikke har responderet på 1. linie behandling med tamoksifen, vil ca. 15% respondere på 2. linie endokrin behandling.

Der foreligger ingen resultater af alternerende behandling i den adjuverende situation, men indtil videre er publiceret 4 undersø-

gelses ved fremskreden sygdom (82-85). I 3 af disse undersøgelser (82,84,85) blev tamoksifen og gestagen alterneret hver 2. uge. Responsrate og andre behandlingsresultater var i disse 3 undersøgelser ens for kombinationen og for tamoksifen alene. Da halveringstiden for tamoksifen er mere end 2 uger, kan det indvendes, at den manglende additive effekt af den alternerende behandling skyldes farmakodynamisk interaktion på receptorniveau. For nyligt er præsenteret preliminaire resultater fra en undersøgelse, som sammenlignede tamoksifen med tamoksifen alternerende med gestagen hver 8. uge (83). 119 patienter, alle receptor-positive, er inkluderet i undersøgelsen, og indtil videre er resultaterne evaluerbare hos 95 af patienterne. Responsraterne er 68% og 45% ved behandling med henholdsvis tamoksifen + gestagen og tamoksifen. Det er bemærkelsesværdigt, at den øgede responsrate skyldes en øgning af hyppigheden af komplet respons. Denne behandlingsstrategi bør undersøges i den adjuverende situation, og de spørgsmål, som ønskes besvaret, omfatter: varighed, antal og rækkefølge af de forskellige endokrine behandlinger.

#### Kombineret endokrin terapi/kemoterapi

Der er publiceret 4 større undersøgelser, som har randomiseret patienterne til enten tamoksifen eller til tamoksifen + kemoterapi. Et kort resumé af disse er vist i Tabel 10. I alle disse undersøgelser findes en signifikant øgning af den recidivfri overlevelse med kemoterapi. Follow-up er dog kort i alle undersøgelserne, og indtil videre har kun DBCG-undersøgelsen præsenteret overlevelsesdata, som var identiske i de to grupper (5).

Tabel 10. Randomiserede undersøgelser som sammenligner adjuverende behandling med tamoksifen med kombineret tamoksifen-kemoterapi.

Gruppe	(Ref.)	KT	Antal ptt.	Obs. tid år	RFS sign. forbedret med KT
Ludwig III	(85)	CMFP	463 <sup>1</sup>	4	Ja
Case Western	(86)	CMFVP	94	3	Ja
SWOG	(23)	CMFVP	600+ <sup>2</sup>	NA	Ja
DBCG 82 C	(5)	CMF	1347 <sup>3</sup>	2	Ja

KT = kemoterapi

NA = ikke oplyst

1/3 af patienterne randomiseret til 1: kontrol, 2: KT, 3: TAM + strålebehandling

Endelige konklusioner angående effekten af kemoterapi adderet til tamoksifen hos postmenopausale kvinder må afvente opdatering af de pågående undersøgelser.

#### Endokrin behandling af lymfeknude-negative patienter

Hvad angår adjuverende endokrin behandling af lymfeknude-negative patienter gælder de samme overvejelser som for cytostatisk behandling.

Tabel 11 resumerer de foreliggende undersøgelser.

Tabel 11. Randomiserede undersøgelser med adjuverende tamoksifen versus kontrol hos lymfeknude-negative patienter.

Gruppe	(Ref.)	Beh.	Menopausal status	Antal ptt.	Obs. tid år	Signifikant forbedring	
						RFS	Overlevelse
ST-G	(58)	TAM	post	656	4	Ja	Nej
NATO	(87)	TAM	post	602	3,9	Ja	Nej
MAN	(88)	TAM	post	297	7	Nej	Nej
NSABP	(62,63)	TAM	præ/post	2644	4	Ja	NA
SCTO	(77)	TAM	præ/post	751	2,5-8	Ja	Ja
GUN	(89)	TAM	præ/post	173	5	Nej	Nej
ABCP	(70)	MPA	præ/post	164	2,3	Ja	Nej

TAM: Tamoxifen

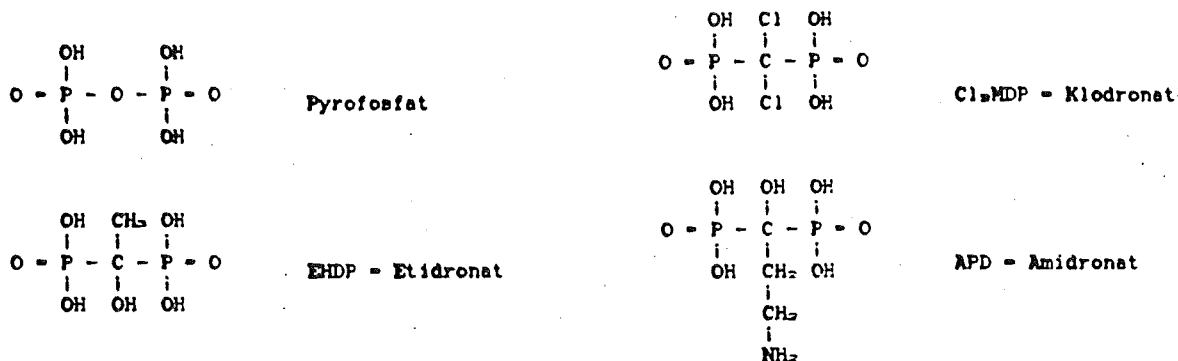
MPA: Medroxyprogesteron

NA: ikke oplyst

Resultaterne er baseret på patientgrupper med varierende hormon-receptor positivitet (63-100%). I de tre største undersøgelser (59,64,78) er den absolutte behandlingsgevinst, udtrykt i sygdomsfri overlevelse, på 5%, 5% og 11%.

#### BEHANDLING MED DIFOSFONATER

Først i tresserne blev det klarlagt, at de fysiologiske virkninger af pyrofosfat in vivo består af en regulering af kalcifikationen i knoglerne samtidig med en hæmning af ektopisk calcifikation. Disse virkninger kunne ikke udnyttes terapeutisk, fordi pyrofosfat hydrolyseres meget hurtigt in vivo af alkaliske fosfataser. I 1968 blev det imidlertid opdaget, at difosfonater, der har stor strukturel lighed med pyrofosfat (Figur 1), er resistente mod enzymatisk nedbrydning, samtidig med at de har fysiologiske virkninger, der svarer til pyrofosfatets (91).



Figur 1. Struktur af pyrofosfat og difosfonater

Difosfonater er i stand til at hæmme mineralisering af knogler samtidig med, at de har en hæmmende virkning på knogleresorptionen. Disse virkninger, der i nogen grad er modsatrettede, kan optræde med forskellig relativ styrke, afhængig af difosfonaternes kemiske struktur, og det er vist, at den hæmmende virkning på knogleresorptionen kan forøges selektivt ved at forøge længden af molekylets kulstofskelet ved at anbringe en OH-gruppe i 1-stillingen og ved at anbringe en aminogruppe i enden af kulstofskelettet (92).

De 3 bedst undersøgte difosfonater er EHDP = etidronat,  $\text{Cl}_2\text{MDP}$  = klodronat og APD = amidronat (Figur 1). Pamidronat, som vil blive anvendt i denne undersøgelse er identisk med pentahydratet af APD. Virkningsmekanismen er ikke fuldstændig klarlagt og er muligvis ikke helt identisk for alle 3 difosfonater. Der synes dels at være tale om en cytotoxisk effekt over for osteoklaster, dels om en hæmning af rekrutteringen af osteoklast forstadier til mineraliseret knoglematrix. Den sidstnævnte virkning er specifik for APD, mens den cytotoxiske virkning er fælles for alle difosfonater og dosisrelateret (93). Da APD er effektivt i lavere doser end EHDP og  $\text{Cl}_2\text{MDP}$ , har den cytotoxiske virkning ved APD muligvis kun ringe betydning i forhold til hæmningen af osteoklast forstadier.

APD har på grund af sin molekylære struktur den stærkeste hæmmende virkning på knogleresorptionen og den svageste hæmmende virkning på knoglemineraliseringen, mens det med EHDP forholder sig lige omvendt. APD synes derfor bedre egnet til behandling af tilstande med øget knoglebrydning som hyperkalkæmi, osteolytiske knoglemetastaser og osteoporose. Hvad angår  $\text{Cl}_2\text{MDP}$  hæmmer dette stof knoglebrydningen som APD, men virkningen er noget svagere, og  $\text{Cl}_2\text{MDP}$  har desuden været sat i forbindelse med enkelte leukæmitilfælde, hvorfor den kliniske udvikling af stoffet er blevet indstillet i USA på foranledning af FDA (94).

Selv om difosfonater er vandopløselige, resorberes de alle dårligt fra fordøjelseskanalen. For EHDP er absorptionsfraktionen fra 3-7% (95), mens den kun er omkring 1% for APD (96), idet absorptionsfraktionen falder med stigende molekylestørrelse. Difosfonater har en meget høj affinitet til knoglevæv og elimineres fra plasma i løbet af få minutter, hvilket betinger deres anvendelse som vektorer for Technetium ved knoglescanning (97). Difosfonater omdannes ikke i organismen og udskilles renalt efter langsom afgivelse fra skelettet, antageligt over mange måneder (91). Hos rotter er halveringstiden for APD ca. 300 dage, og med en tilsvarende halveringstid hos mennesker vil man ved daglig indgift forvente, at det tager ca. 4 år til opnåelse af steady-state kinetik (98). På grund af knogledeponeringen kunne man være bekymret for langtidstoksicitet fra knoglesystemet, men ved behandling af mb. Paget med 150 mg APD dgl. i op til 5 år har man dog ikke iagttaget sådanne bivirkninger (99). Dyreforsøg tyder på, at APD kan deponeres i leveren, men dette fænomen kan dog først forventes efter indtrædelse af steady-state kinetik på grund af stoffets høje affinitet til knoglevæv (98).

Udover den direkte virkning på osteoklasterne har difosfonater en række biokemiske virkninger in vitro af usikker betydning. De hæmmer således sur fosfatase og pyrofosfatase (100), øger oxydationen af fedtsyrer (101) og aminosyrer (102) og stimulerer citronsyrecyklus, men hæmmer glykolysen (102). Difosfonater hæmmer også prostaglandinsyntesen in vitro (103), mens APD (men ikke EHDP og  $\text{Cl}_2\text{MDP}$ ) hæmmer mitogeners virkning på makrofagfunktion og lymfoblåstresponse (104). Effekten på immunapparatet kan muligvis være relateret til den transitoriske lymfopeni, der ses 2-7 dage efter starten af APD-behandling hos de fleste patienter, og som i 50% af tilfældene er ledsaget af 1-2°C temperaturstigning i 1-2 dage (96).



Den væsentligste bivirkning ved peroral anvendelse af ADP er gastrointestinal irritation med nausea, som er dosisrelateret, men som kan minimeres ved anvendelse af enterosoluble tabletter. Perorale doser på 600 mg dgl. giver dog gastrointestinale bivirkninger hos ca. 30% (96), mens 300 mg dgl. tåles af over 90% af patienterne (105). Med en absorptionsfraktion på 1% modsvarer 300 mg p.o. dgl. en i.v. dosis på 3 mg. Selv om denne dosis synes at befinde sig i den nederste del af dosis-response kurven (96), er den dog i stand til at medføre en klinisk signifikant nedsættelse af knogleresorptionen ved en række sygdomme. Ved i.v. behandling af hyperkalkæmi med APD anvendes oftest døgndoser på 15-90 mg (106,107). De højeste doser giver den hurtigste effekt men kan indebære en risiko for hypokalkæmi. Denne er dog sjældent symptomgivende.

Alle difosfonater kan anvendes til behandling af hyperkalkæmi, når blot de gives i.v., men både  $\text{Cl}_2\text{MDP}$  og især APD har dog vist sig effektive også ved peroral indgift (108,110). Langtidsbehandling af osteoporose med APD 150 mg dgl. p.o. har endvidere vist sig i stand til at øge knoglemineralmængden ved osteoporose (99). Endelig har langtidsbehandling med henholdsvis  $\text{Cl}_2\text{MDP}$  og APD i 2 randomiserede undersøgelser vist sig i stand til at nedsætte morbiditeten af knoglemetastaser ved behandling af metastaserende mammacancer (110,105). Dette har således resulteret i en signifikant nedsættelse af hyppigheden af hyperkalkæmi, patologiske frakturer og knoglesmerter, og af behovet for analgetika og stråleterapi. Samme tendens findes i 2 ikke-randomiserede undersøgelser, hvor APD indgivet i.v. hver 7-14 dag var i stand til at fremkalde sclerose af osteolytiske knoglemetastaser og svind af knoglesmerter ved metastaserende mammacancer (120, 112).

Den nødvendige behandlingstid til undertrykkelse af knoglemetastaser med difosfonater er ukendt, men da seponering af profylaktisk behandling med  $\text{Cl}_2\text{MDP}$  har vist sig at medføre fornyet sygdomsprogression (110), er det muligvis nødvendigt at fortsætte behandling også med APD på ubestemt tid. På grundlag af behandlingsresultater ved mb. Paget er det dog blevet foreslået, at en "loading dose" af APD, medførende en deponering af 200-400 mg APD i knoglesystemet, måske er tilstrækkelig til at medføre en langvarig osteoklast-suppression, således at intermitterende behandling med APD kunne være effektiv ved knoglemetastaser, under forudsætning af, at der opnås en tilstrækkelig kumulativ dosis ved hver behandlingsserie (98).

Sammenfattende er resultaterne af behandling med difosfonater ved mammacancer så overbevisende og toksiciteten så ringe, at DBCG har fundet det berettiget at foretage en undersøgelse af, hvorvidt profylaktisk peroral langtidsbehandling med APD er i stand til at reducere morbiditeten af knoglemetastaser ved primær mammacancer med særlig høj risiko for recidiv.

I modsætning til forholdene ved adjuverende kemoterapi, hvor effekten vurderes ved varigheden til recidiv enten i knogler, bløddele eller viscera, vil vurderingen af effekten af profylaktisk behandling med APD kræve nye kriterier, som beror på en sammenligning af frekvensen og morbiditeten af knoglemetastaser i henholdsvis en behandlet og en ubehandlet gruppe. Konsekvensen heraf er,

at APD-behandlingen i modsætning til adjuverende kemoterapi skal fortsættes efter recidivtidspunktet og gives i en fikseret periode på 4 år. Varigheden af denne periode er valgt under henvisning til de foreliggende oplysninger om steady-state kinetik og ønsket om den mindst mulige risiko for deponering af APD uden for skelet-systemet, uanset at der ikke i øjeblikket foreligger oplysninger om organtoksicitet efter langtidsbehandling.

#### REFERENCER

1. H.T. Mouridsen, T. Palshof: Adjuvant systemic therapy in breast cancer; a review. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 19: 1753, 1983.
2. Meeting Report London: Review of mortality results in randomized trials in early breast cancer. Lancet II: 1205, 1984.
3. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group: The effect of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. New Engl. J. Med. 319: 1681, 1988.
4. P. Dombornowsky, H. Brincker, M. Hansen, et al.: Adjuvant therapy of pre- and menopausal high-risk breast cancer patients: Present status of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trials 77-b and 82-b. Acta Oncol. 27: 691, 1988.
5. H.T. Mouridsen, C. Rose, M. Overgaard, et al.: Adjuvant treatment of postmenopausal patients with high risk primary breast cancer. Results from the Danish studies DBCG 77 C and 82 C. Acta Oncol. 27: 699, 1988.
6. Consensus Development Conference Report: Adjuvant chemotherapy for breast cancer. JAMA 254: 3461, 1985.
7. A.N. Papaioannou: Preoperative chemotherapy: advantages and clinical application in stage III breast cancer. In: U. Metzger, F. Largiader, H.-J. Senn, eds. Perioperative Chemotherapy. Recent Results in Cancer Research. No. 98, Berlin, Springer-Verlag 1985, p. 65.
8. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. Inadequacy of a single perioperative cycle. N. Engl. J. Med. 319: 677, 1988.
9. R. Nissen-Meyer, H. Høst, K. Kjellgren, et al.: Scandinavian trials with a short postoperative course versus a 12-cycle course. In: H.-J. Senn, ed. Recent Results in Cancer Research. Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer. No. 96, Berlin, Springer-Verlag 1984, p. 48.
10. I.C. Henderson, R.S. Gelman, J.R. Harris, et al.: Duration of therapy in adjuvant chemotherapy trials. NCI Monogr. 1: 95, 1986.

11. G. Bonadonna, P. Valagussa, A. Rossi, et al.: Ten-year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 5: 95, 1985.
12. W.F. Jungi, P. Alberto, K.W. Brunner, et al.: Short- or long-term chemotherapy for node-positive breast cancer: LMF 6 versus 18 cycles. In: H.-J. Senn, ed. *Recent Results in Cancer Research. Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer. SAKK study 27/76*, New York, Springer-Verlag 1984, p. 175.
13. E. Velez-Garcia, M. Moore, C.L. Vogel, et al.: Post surgical adjuvant chemotherapy in women with breast cancer and positive axillary nodes. The Southeastern Cancer Study Group (SECSG) experiences. In: S.E. Jones & S.E. Salmon, eds. *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. New York, Grune & Stratton 1984, p. 273.
14. S.E. Rivkin, W.A.I. Knight, R. McDivitt, et al.: Adjuvant therapy for breast cancer with positive axillary nodes designed according to estrogen receptor status. *World J. Surg.* 9: 723, 1985.
15. C. Rose, H.T. Mouridsen: Combined cytotoxic and endocrine therapy in breast cancer. In: F. Bresciani, R.B.J. King, M.E. Lippman, et al., eds. *Progress in Cancer Research and Therapy*, New York, Raven Press 1984, p. 269.
16. J.H. Goldie, N. Bruchofsky, A.J. Coldman, et al.: Steroid receptors in adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Can. J. Surg.* 24: 290, 1981.
17. J.S. Marshall, C.A. Hubay, O.H. Pearson, et al.: Adjuvant tamoxifen therapy in stage II breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 6: 167, 1985.
18. B. Fisher, C. Redmond, A. Brown, et al.: Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen: five-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial. *J. Clin. Oncol.* 4: 459, 1986.
19. D.C. Tormey. Adjuvant systemic therapy in postoperative node+ patients with breast carcinoma: the CALGB trial and the ECOG premenopausal trial. In: H.-J. Senn, ed. *Recent Results in Cancer Research. Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer*. Berlin, Springer-Verlag 1984, p. 155.
20. L.K. Everson, N.J. Ingle, H.A. Wieand, et al.: Randomized trial of adjuvant therapy with cyclophosphamide (C), 5-fluorouracil (F), prednisone (P) with or without tamoxifen (T) following mastectomy in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 5: 70, 1986.
21. K.W. Brunner, R.W. Sonntag, P. Alberto, et al.: Combined chemo- and hormonal therapy in advanced breast cancer. *Cancer* 39: 2923, 1977.

22. Ludwig Breast Cancer Study Group: Chemotherapy with or without oophorectomy in high-risk premenopausal patients with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 3: 1059, 1985.
23. C.K. Osborne, S.E. Rivkin, R.W. McDivitt, et al.: Adjuvant therapy of breast cancer: Southwest Oncology Group studies. *NCI Monographs* 1: 71, 1986.
24. M.P. Cole: Prophylactic compared with therapeutic x-ray artificial menopause. 2nd Tenovus Workshop of Breast Cancer: 2, 1970.
25. R. Nissen-Meyer: Adjuvant cotystatic and endocrine therapy: increased cure rate or delayed manifest disease. In: R.D. Bullbrook & D.J. Taylor, eds. *Commentaries on Research in Breast Disease*. Vol. 1, New York, Alan R. Liss 1979, p. 95.
26. R.G. Ravdin, E.F. Lewison. N.H. Slack, et al.: Results of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 31: 1055, 1970.
27. H.B. Nevinny, D. Nevinny, C.B. Rosoff, et al.: Prophylactic oophorectomy in breast cancer therapy: a preliminary report. *Am. J. Surg.* 117: 531, 1969.
28. A.J. Bryant, J.A. Weir: Prophylactic oophorectomy in operable instances of carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 153: 660, 1981.
29. J.W. Meakin, W.E.C. Allt, F.A. Beale, et al.: Ovarian irradiation and prednisone following surgery and radiotherapy for carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res. Treat.* 3, suppl: 45, 1983.
30. R. Peto, R. Collins: Unpublished data. 1987.
31. I.C. Henderson: Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. *Current Problems in Cancer.* 11: 129, 1987.
32. H. Koyama, T. Wada, Y. Nishzawa, et al.: Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 39: 1403, 1977.
33. D.P. Rose, T.E. Davis: Effects of adjuvant chemo-hormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients. *Cancer Res.* 40: 4043, 1980.
34. B. Fisher, B. Sherman, H. Rockette, et al.: 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of premenopausal patients with primary breast cancer: lack of association of DFS with depression of ovarian function. *Cancer* 44: 847, 1979.
35. N. Padmanabhan, A. Howell, R.D. Rubens: Mechanism of action of adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Lancet* ii: 411, 1986.

36. H. Brincker, C. Rose, F. Rank, et al.: Evidence of a castration-mediated effect of adjuvant cytotoxic chemotherapy in premenopausal breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 5: 1771, 1987.
37. Ludwig Breast Cancer Study Group: A randomized trial of adjuvant combination chemotherapy with or without prednisone in premenopausal breast cancer patients with metastases in one to three axillary lymph nodes. *Cancer Res.* 45: 4454, 1985.
38. H. Brincker. Distant recurrence in breast cancer. Survival expectations and first choice of chemotherapy regimen. *Acta Oncol.* 27: 729, 1988.
39. K.K. Jain, E.S. Caspers, N.L. Geller, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 3: 818, 1985.
40. C. Brambilla, A. Rossi, V. Bonfante, et al. Phase II study of adriamycin versus epirubicin in advanced breast cancer. *Cancer Treat. Rep.* 70: 261, 1986.
41. A.T. van Oosterom, M. Andersson, J. Wildiers, et al. Adriamycin (A) versus 4-epi-adriamycin (E). Report of a second-line randomized phase III study in advanced breast cancer (trial 10811). 4th EORTC Breast Cancer Working Conference, London, 1987, Abstract No. 1.6.
42. M. Andersson, H.T. Mouridsen. Mitoxantrone as single chemotherapeutic agent for advanced breast cancer. The phase II trial experience. In: H.T. Mouridsen, Z.A. Arlin, eds. *The role of mitoxantrone in malignant diseases.* Chicago, Pharmalibri, 1987, p. 31.
43. I.C. Henderson. Novantrone for advanced breast cancer: Comparisons with other standard agents. In: H.T. Mouridsen, Z.A. Arlin, eds. *The role of mitoxantrone in malignant diseases.* Chicago, Pharmalibri, 1987, p. 47.
44. R.C. Coombes, C. Chilvers, A. Palmer, et al. Adjuvant 4-epirubicin, 5-Fluorouracil and Cyclophosphamide (FEC) in Node-Positive Premenopausal Breast Cancer Patients. 4th European Congress on Clinical Oncology. Satellite Symp. Proc., Madrid 1987.
45. F. Boccardo, P. Bruzzi, M. Cappellini, et al. Tamoxifen (T) vs Chemotherapy (CT) Chemotherapy Plus Tamoxifen (CTT) in Stage II Er+ Breast Cancer Patients. 4 Yrs Results of a Multicentric Italian Trial. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 7, 1988.
46. B. Fisher, C. Redmond. Role of adriamycin-containing regimens in adjuvant treatment of premenopausal breast cancer patients: Results from NSABP-Protocol B-11. *Proc. Third Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer.* St. Gallen, 1988, 5-11.

47. M.R. Sertoli, P. Prouzato, E. Campora, et al. A Randomized Trial of Preoperative Adjuvant Chemotherapy (CEF) in Stage I Breast Cancer. Proc. Third Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St. Gallen, 1988, 42.
48. E. Frei: Effect of dose and schedule on response. In: J.F. Holland & E. Frei, eds. Cancer Medicine, Lea & Febiger, Philadelphia 1973, p. 717.
49. C. Redmond, B. Fisher, H.S. Wieand: The methodologic dilemma in retrospectively correlating the amount of chemotherapy received in adjuvant therapy protocols with disease-free survival. Cancer Treat Rep. 67: 519, 1983.
50. D. Ahmann, J. O'Fallon, P. Scanlon: A preliminary assessment of factors associated with recurrent disease in a surgical adjuvant clinical trial for patients with breast cancer with special emphasis on the aggressiveness of therapy. Am. J. Clin. Oncol. 5: 371, 1982.
51. A. Howell, R.D. Rubens, H. Bush, et al.: A controlled trial of adjuvant chemotherapy with melphalan versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil for breast cancer. In: H.-J. Senn, ed. Recent Results in Cancer Research. Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer, New York, Springer-Verlag 1984, p.74.
52. Ludwig Breast Cancer Study Group: Adjuvant therapy for postmenopausal women with operable breast cancer part I - A randomized trial of chemoendocrine versus endocrine therapy versus mastectomy alone. In: S.E. Jones & S.E. Salmon, eds. Adjuvant Therapy of Cancer IV. Orlando, Grune & Stratton 1984, p.379.
53. M.E. Lippman, B.K. Edwards, P. Findlay, et al.: Influence of definitive radiation therapy for primary breast cancer on ability to deliver adjuvant chemotherapy. NCI Monogr. 1: 99, 1986.
54. H.T. Mouridsen, C. Rose, H. Brincker, et al.: Adjuvant systemic therapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group's trials of cyclophosphamide or CMF in premenopausal and tamoxifen in postmenopausal patients. In: H.-J. Senn, ed. Recent Results in Cancer Research. Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer. New York, Springer-Verlag 1984, p.117.
55. W. Hryniuk, M.N. Levine: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. J. Clin. Oncol. 4: 1162, 1986.
56. H. Koyama, T. Wada, Y. Takahashi, et al. Surgical adjuvant chemotherapy with mitomycin C and cyclophosphamide in Japanese patients with breast cancer. Cancer 46: 2373, 1980.

57. J.M. Morrison, A. Howell, R.J. Grieve, et al. The West Midlands Oncology Association Trials of adjuvant chemotherapy for operable breast cancer. In: Adjuvant Therapy of Cancer IV, S.E. Jones and S.E. Salomon, Grune & Stratton, Orlando, 1984.
58. A. Wallgren, E. Baral, J. Carstensen, et al. Should adjuvant tamoxifen be given for several years in breast cancer? In: Adjuvant therapy of Cancer IV, S.E. Jones & S.E. Salomon, Grune & Stratton, Orlando, 331, 1984.
59. H. Senn, W.F. Jungi, R. Amgwerd, et al. Adjuvant trial (OSAKO 06/74) with chlorambucil, methotrexate, and 5-fluorouracil plus BCG in node-negative breast cancer patients: Nine-year results. NCI Monogr. 1: 129, 1986.
60. W.L. Donegan, C.G. Kardinal. Long term results of extended adjuvant thiotepa in operable breast cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 75, 1985.
61. G. Bonnadonna, M. Zambetti, P. Valaguss, et al. Acjuvant CMF in node negative breast cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 74, 1986.
62. B. Fisher, C. Redmond, E.R. Fisher, N. Wolmark. Systemic adjuvant therapy in treatment of primary operable breast cancer: National Surgery Adjuvant Breast and Bowel Project experience. NCI Monogr. 1: 35, 1986.
63. Clinical Alert from the National Cancer Institute. May 18, 1988.
64. P.P. Carbone. Multiple trials of adjuvant chemohormonal therapy in the treatment of breast cancer: Preliminary results - the ECOG experience. Breast Cancer Res. Treat. 3: 35, 1983.
65. R. Jackesz, R. Kolb, G. Reiner, et al. Adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients. Proc. Third Conference on Adjuvant Therapy of primary breast cancer. St. Gallen, 1988.
66. D.E. Merkel, C.K. Osborne: Issues in the management of breast cancer. Advances in Oncology 4: 9, 1988.
67. E. Engelsman, R.D. Rubens, J.G.M. Klijn, et al.: Comparison of classical CMF with a three-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer: An EORTC study (trial 10808). 4th EORTC Breast Cancer Working Conference, abstract 1.7, 1987.
68. T. Palshof. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer. Disputats. Bogtrykkeriet, Skive, 1988.

69. R.C. Coombes, T.J. Powles, D. Eastern, et al. Adjuvant aminoglutethimide therapy for postmenopausal patients with primary breast cancer. *Cancer Res.* 47: 2496, 1987.
70. C. Focan, M. Beaudeau, J.P. Lobelle, et al. Improvement of prognosis in node negative early breast cancer through high dose medroxyprogesterone acetate adjuvant hormonotherapy. A Randomized study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27, 1988.
71. H.T. Mouridsen, C. Rose, M. Overgaard, et al: Adjuvant treatment of postmenopausal patients with high risk primary breast cancer - Results from the Danish adjuvant trials DBCG 77-c and DBCG 82-c. *Acta. Oncol.* 27: 699, 1988.
72. Ludwig Breast Cancer Study Group: Randomized trial of chemoendocrine therapy, endocrine therapy and mastectomy alone in postmenopausal patients with operable breast cancer and axillary node metastasis. *Lancet I*: 1256, 1984.
73. G. Ribeiro, M.K. Palmer: Adjuvant tamoxifen for operable carcinoma of the breast: Report of clinical trial by the Christie Hospital and Holt Radium Institute. *Br. Med. J.* 286: 827, 1983.
74. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation: Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. *Lancet I*: 257, 1983.
75. A. Wallgren: Treatment with nolvadex alone and in combination with chemotherapy in postmenopausal women. *Rev. Endocr. Rel. Cancer* 12: 15, 1982.
76. K.I. Pritchard, J.W. Meakin, N.F. Boyd, et al.: A prospective randomized controlled trial of adjuvant tamoxifen in postmenopausal women with axillary node positive breast cancer. In: S.E. Jones & S.E. Salmon, eds. *Adjuvant Therapy of Cancer IV*, Orlando, Grune & Stratton 1984, p.339.
77. Scottish Cancer Trials Office: Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish trial. *Lancet ii*: 171, 1987.
78. H.T. Mouridsen, C. Rose: Attempting to understand differences between the results of the main trials of adjuvant tamoxifen in primary breast cancer. In F. Bresciani, R.J.B. King, M. Lippman, J.-P. Raynaud: *Progress in Cancer Research and Therapy*. Vol. 35: *Hormone and Cancer III*. Raven Press. Ltd, New York 1988, p. 417.
79. H.T. Mouridsen: Endocrine treatment of advanced breast cancer. Endocrine mechanism and treatment for breast cancer. In: F. Cavalli, ed. *Endocrine Therapy of Breast Cancer*, Springer-Verlag 1986, p.79.



80. C. Rose, H.T. Mouridsen: Preferred sequence of endocrine therapies in advanced breast cancer. In: R.J. Santen & E. Juhos, eds. Endocrine-dependant breast cancer: Critical assessment of recent advances. Toronto, Hans Huber Publishers 1988, p.81.
81. M. Bruno, E. Roldan, B. Diaz: Sequential vs. simultaneous administration of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer. Journal of Steroid Biochemistry 19: 87 S. Abstract No. 261, 1983.
82. S. Kvinnsland: Alternating sequences of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer. Symposium on MPA in malignant tumors, Copenhagen. Abstract, 1986.
83. L. Mauriac, M. Durand, J. Chauvergne, F. Bonichon: Randomized trial comparing alternating sequences of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate with successive applications in metastatic breast cancer. International Symposium on Hormonal Manipulation of Cancer. Abstract No. 101, 1986.
84. P. Pouillart, M. Jouve, T. Palangie, et al.: Disseminated breast cancer: Sequential administration of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate. Results of a controlled trial. In: G. Robustelli Della Cuna, F. Pannuti, P. Bouillart, et al., eds. Role of medroxyprogesterone in endocrine-related tumors, New York, Raven Press 1984, p.141.
85. A. Goldhirsch, R. Gelber: Adjuvant treatment for early breast cancer: The Ludwig Breast Cancer Studies. NCI Monogr. 1: 55, 1986.
86. C.A. Hubay, O.H. Pearson, N.H. Gordon, et al.: Randomized trial of endocrine versus endocrine plus cytotoxic chemotherapy in women with stage II, estrogen receptor positive breast cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 63: 245, 1986.
87. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer. The Scottish trial. Lancet I: 836, 1985.
88. G. Ribeiro, R. Swindell. The Christie Hospital tamoxifen (Nolvadex) adjuvant trial for operable breast carcinoma: 7-yr results. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 21: 897, 1985.
89. R. Bianco, S. De Placido, C. Gallo, et al.: Adjuvant therapy with tamoxifen in operable breast cancer. 10 year results of the Naples (GUN) study. Lancet II: 95, 1988.
90. H. Fleisch. Diphosphonates: History and mechanisms of action. Metab. Bone Dis. Rel. Res. 4 & 5: 279, 1981.
91. H. Shinoda, R. Felix, H. Fleisch. Structure-activity relationship of diphosphonates with alkyl groups of various length. Min. Electrol. Metab. 2: 268, 1979.

92. P.M. Boonekamp, L.J.A. van der Wee-Pals, M.M.L. van Wijk-van Lennep, et al. Two modes of action of biphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Mineral* 1: 27, 1986.
93. J.J. Body, A. Borkowski, A. Cleeren, O.L.M. Bijvoet. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene diphosphonate. *J. Clin. Oncol.* 4: 1177, 1986.
94. R.R. Recker, P.D. Saville. Intestinal absorption of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (disodium etidronate) using a deconvolution technique. *Toxic Appl. Pharmacol.* 24: 580, 1973.
95. H.I.J. Harinck, O.L.M. Bijvoet, H.J. Blanksma, P.J. Dahlinghaus-Nienhuys. Efficacious management with aminobiphosphonate (APD) in Paget's disease of bone. *Clin. Orthop.* 217: 79, 1987.
96. S. Bisaz, A. Jung, H. Fleisch. Uptake by bone of pyrophosphate, diphosphonates and their technetium derivatives. *Clin. Sci. Mol. Med.* 54: 265, 1978.
97. R. van der Giessen. Biphosphonates. Data forelagt ved møde hos CIBA-GEIGY i Basel, 2.2.1988.
98. R. Valkema, S.E. Papapoulos, F.-J.F.E. Vinmans, et al. A four year continuous gain in bone mass in APD-treated osteoporosis. Osteoporosekongres i Ålborg, oktober 1987.
99. R. Felix, R.G.G. Russell, H. Fleisch. The effect of several diphosphonates on acid phosphohydrolases and other lysosomal enzymes. *Biochim. Biophys. Acta* 1976; 429: 429-38.
100. R. Felix, H. Fleisch. Increase in alkaline phosphatase activity in calvaria cells cultured with diphosphonates. *Biochem. J.* 183: 73, 1979.
101. J.J. Ende. Effects of some diphosphonates on the metabolism of bone in vivo and in vitro. Leiden, Thesis, 1979.
102. R. Felix, J.D. Better, H. Fleisch. Effect of diphosphonates on the synthesis of prostaglandins in cultured calvaria cells. *Calc. Tiss. Int.* 33: 293, 1981.
103. O.L.M. Bijvoet, W.B. Frijlink, K. Jie, et al. APD in Paget's disease of bone: role of the mononuclear phagocyte system? *Arthritis Rheum.* 23: 1193, 1980.
104. A.T. Holten-Verzantvoort, O.L.M. Bijvoet, J. Hermans, et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term biphosphonate (APD) treatment. *Lancet* ii: 983, 1987.

105. J.J. Body, M. Pot, A. Borkowski, et al. Dose/response study of aminohydroxypropylidene biphosphonate in tumor-associated hypercalcemia. *Am. J. Med.* 82: 957, 1987.
106. H.I.J. Harinck, O.L.M. Bijvoet, A.S.T. Platingh, et al. Role of bone and kidney in tumor-induced hypercalcemia and its treatment with biphosphonate and sodium chloride. *Am. J. Med.* 82: 1133, 1987.
107. A.D. Paterson, J.A. Kanis, E.C. Cameron, et al. The use of dichloromethylene diphosphonate for the management of hypercalcemia in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 54: 121, 1983.
108. F.J.M. van Breukelen, O.L.M. Bijvoet, A.T. van Oosterom. Inhibition of osteolytic bone lesions by (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-biphosphonate (APD). *Lancet* i: 803, 1979.
109. I. Elomaa, C. Blomqvist, L. Porkka, et al. Treatment of skeletal disease in breast cancer: A controlled clodronate trial. *Bone Suppl.* 1, 8: 53, 1987.
110. R.E. Coleman, P. Woll, R.D. Rubens. (Amino-1, 1-hydroxypropylidene) biphosphonate (APD) for the treatment of bone metastases from breast cancer. 4th European Congress on Clinical Oncology. Madrid, November 1-4, 1987.
111. A.R. Morton, J.A. Cantrill, G.V. Pillai, et al. Sclerosis of lytic bone metastases after disodium aminohydroxypropylidene biphosphonate (APD) in patients with breast carcinoma. *Br. Med. J.* 297: 772, 1988.



## II TEKNISKE PROCEDURER

II,1	Kirurgiske procedurer	side	55
	Knivbiopsi	side	55
	Pistomatbiopsi med Tru-cut nål	side	56
	Finnålsaspirationscytologi	side	56
	Definitive kirurgiske procedurer	side	56
	Total mastektomi og partiel aksildissektion a.m. Cady	side	57
	Kosmetiske forhold ved mastektomi	side	61
	Tumorektomi og partiel aksildissektion	side	65
	Referencer	side	69
II,2	Patologiprocedurer	side	71
	Udskæringsprocedure	side	71
	Makroskopisk/mikroskopisk procedure	side	73
	Receptorundersøgelser	side	75
	Uddybende kommentarer til de enkelte punkter i proceduren	side	75
II,3	Strålebehandling	side	77
	Forord	side	77
	Højvoltagebehandling efter total mastektomi og partiel aksildissektion (præmenopausale $\leq$ 45 år med $\geq$ 4 positive aksillymfeknuder)	side	77
	Højvoltagebehandling efter total mastektomi og partiel aksildissektion (alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade)	side	83
	Højvoltagebehandling efter tumorektomi og partiel aksildissektion	side	84
	Ovarialbestråling	side	93

II,4	Medicinsk behandling	side	101
	Regimer, doser	side	101
	Medikamenter, doseringsform	side	101
	Dosismodifikationer, bivirkninger	side	102
	Registrering af non-hæmatologiske bivirkninger	side	104

## II,1 KIRURGISKE PROCEDURER

### KNIVBIOPSI

Der tilstræbes makroradikal fjernelse af tumor ved biopsi, dvs. ekscisionel biopsi. Hvis der er tale om et større, ikke-veldefineret område, må der udtages en repræsentativ, kileformet biopsi, dvs. incisionel biopsi.

Hvis brystbevarende operation er planlagt, bør hudincisionen anlægges svarende til denne procedure. Ellers benyttes sædvanligvis buformede incisioner langs de Langer'ske hudfurer inden for mastektomi-grænsen.

Hyppigst udføres knivbiopsi enten i lokal analgesi i ambulant regie eller i universel anæstesi i stationært regie.

### Procedure (ambulant regie)

1. Der anlægges venflon kanyler til i.v. adgang, hvis det skønnes lægeligt indiceret.
2. Huden præpareres med klorhexidinglukonat 0,5% i hospitalssprit 70% v/v.
3. Infiltrationsanalgesi med 0,5% eller 1% lidokain c.v.
4. Hud og subcutis incideres ned til corpus mammae.
5. Tumor eller det ønskede område excideres. Der tilstræbes makroradikal fjernelse af tumor medtagende 1/2-1 cm tyk vævsbræmme af normalt mammavæv omkring tumor. Ved dissektion ud til siderne bør det subkutane fedt bevares af hensyn til det kosmetiske resultat.
6. Hæmostase sikres.
7. Corpus kan eventuelt samles med dextron-4-0 svarende til den superficielle kant af resektionsfladen. Ellers er det tilladeligt at lade biopsikaviteten stå åben.
8. Subcutis sutureres med inverterede knuder og huden lukkes med en fortløbende intrakutan nylontråd 4-0 eller 3-0.
9. Der anlægges en pelotteforbinding. Ved vanskelig hæmostase anlægges et vacuumdræn, som føres ud gennem et af sårhjørnerne.
10. Sædvanligvis fremsendes præparatet øjeblikkeligt uden fikseringsmiddel med henblik på histologisk undersøgelse (paraffinsnit) og receptorundersøgelse m.m. Hvor afstande (tidsfaktoren) eller andre forhold umuliggør dette, tilsendes vævet i fikseringsmiddel. Biokemisk receptorundersøgelse kan kun foretages på ufikseret helt frisk materiale.
11. Der aftales sårskiftning 2. eller 3. dag og suturfjernelse 7. eller 10. dag.
12. Ved benignt svar afsluttes patienten.
13. Ved malignt svar aftales indlæggelse til definitiv kirurgi.

### Procedure (stationært regie)

Principperne ved selve biopsiproceduren i stationært regie er de samme som ved ambulant regie. Patienten er sædvanligvis i universel anæstesi. Biopsien fremsendes til patologen som ved ambulant regie, dog i denne situation mhp. frysesnitsundersøgelse. Ved benignt svar afsluttes operationen efter biopsiproceduren. Ved malignt svar fortsættes med definitiv kirurgi (mastektomi eller brystbevarende kirurgi) i samme seance.

### PISTOMATBIOPSI MED TRU-CUT NÅL

Der benyttes pistomathåndtag med automatisk udløsning af skæremekanismen. Alle veldefinerede malignitetssuspekterede tumorer større end 1,5 cm er velegnede. Metoden kan benyttes ambulant (paraffinsnit) eller præoperativt i stationært regie (frysemikroskopi). Pistomathåndtaget øger træfsikkerheden betydeligt, og falsk negative fund er derfor yderst sjældne. Ved malignt svar kan definitiv kirurgi udføres uden yderligere histologisk undersøgelse af tumor.

Fordelen ved pistomatbiopsi er, at patienten allerede præoperativt kan informeres om operationens omfang, hvis biopsien har vist malignitet. Desuden spares der tid på operationsgangen (ofte op til 30-40 min.), idet der ikke skal ventes på frysemikroskopi. Herved lettes planlægningen på operationsgangen. Har pistomatbiopsien vist benignitet, fjernes tumor alligevel. Der anvendes en biopsiprocedure, som anført ovenstående under biopsi i stationært regie.

### Procedure

1. Huden over tumor desinficeres med klorhexidinglukonat 0,5% i hospitalssprit 70% v/v.
2. Lokal analgesi med 0,5% lidokain c.v. overfladisk i huden sv.t. til indstik. Oftest er lokal analgesi dog unødvendig.
3. 1-2 mm åbning i huden med spids skalpel.
4. Tru-cut nål påmonteret pistomathåndtag stikkes ind i tumor, og den automatiske skæremekanisme udløses med udstansning af en lille vævscylinder ca. 2 cm lang og 2 mm i diameter.
5. Vævscylinder fremsendes til patologen enten fikseret i formalin (ambulant regie) eller ufikseret til frysemikroskopi (stationært regie).

### FINNÅLSASPIRATIONS-CYTOLOGI

Nogle patologer anbefaler cytologisk verifikation af cancerdiagnosen. Metoden er egnet i tilfælde af palpable, klinisk suspekterede tumorer. Cytologisk undersøgelse alene kan ikke afkræfte en cancerdiagnose, hvis palpation og/eller mammografi viser suspicio for malignitet. Hvis alle 3 undersøgelser derimod giver et benignt udsagn, er det tilladeligt at undlade bioptisk fjernelse af tumor, hvis ikke andre forhold indicerer tumor ekscideret. Desuden er der et problem med falsk positivt udsagn ved cytologisk vurdering, ligesom metoden ikke skelner mellem in situ forandringer og invasive former.

Hvis cytologi benyttes som definitiv verifikation forud for det kirurgiske indgreb, må metodens begrænsninger være kendt. Undersøgelsen kræver en erfaren cytopatolog og et snævert samarbejde mellem kirurgen og cytopatologen.

### DEFINITIVE KIRURGISKE PROCEDURER

Den kirurgiske basisbehandling ved primær operabel mammacancer er modificeret radikal mastektomi a.m. Cady (1). Er tumor egnet til brystbevarende indgreb, må denne operationsmetode indtil videre betragtes som alternativ til mastektomi (2). Det forudsættes, at brystbevarende operation efterfølges af et strålefelt mod residuale mammavæv.



### Kontraindikation for mastektomi

1. Klinisk T4 kancer med fiksatoren til thoraxvæg (T4a), ved mamma-ødem, peau d'orange, ulceration af hud og/eller hudsatellitumorer svarende til det angrebne bryst (T4b), eller begge fund (T4c).
2. Inflammatorisk mammacancer.
3. Mammacancer med ipsilateralt armødem.
4. Mammacancer med klinisk påviselige fjernmetastaser. Mastektomi kan dog komme på tale efter aftale med onkologerne, hvis tumorbyrden er stor.

### Kriterier for brystbevarende operation

1. Perifer beliggenhed. Det forudsættes, at et kosmetisk godt resultat kan opnås ved en segmentært anlagt resektion med makroradikal fjernelse af tumor omgivet af en sund vævsbrømme på mindst 1 cm.
2. Central beliggenhed. Det forudsættes, at et godt kosmetisk resultat kan opnås ved makroradikal fjernelse af tumor med en sund vævsbrømme på mindst 1 cm.
3. Papilnær beliggenhed. Det forudsættes, at et godt kosmetisk resultat kan opnås ved makroradikal fjernelse af en central konus omfattende mamillområdet med en sund vævsbrømme på mindst 1 cm. Efterfølgende papilrekonstruktion må kunne tilbydes.
4. Tumor beliggende højt i processus axillaris. Det forudsættes, at et godt kosmetisk resultat kan opnås ved en bloc resektion af processus axillaris og aksilindhold. Der skal benyttes buetformet incision i aksilregionen, således at ardannelse ikke medfører lateralt deplacering af mamma og mamillregionen.
5. Veldefinerede tumorgrænser.
6. Præoperativ mammografi for at udelukke multicentricitet. Mammografi giver endvidere en god tredimensional fremstilling af tumor. Den kirurgiske strategi ved brystbevarende indgreb lettes ved kendskab til tumors placering og afgrænsning i brystet.
7. Paget's disease of the nipple af invasiv type. Denne tilstand kan behandles efter samme retningslinier som de øvrige invasive mammakarcinomer, dvs. central konuseksion efterfulgt af strålefelt mod residuale mamma. Senere må papilrekonstruktion kunne tilbydes. Et godt kosmetisk resultat er en forudsætning. I modsat fald anbefales modificeret radikal mastektomi. Se i øvrigt DBCG's protokol for Paget's disease of the nipple.

### TOTAL MASTEKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION a.m. CADY

#### Indikation

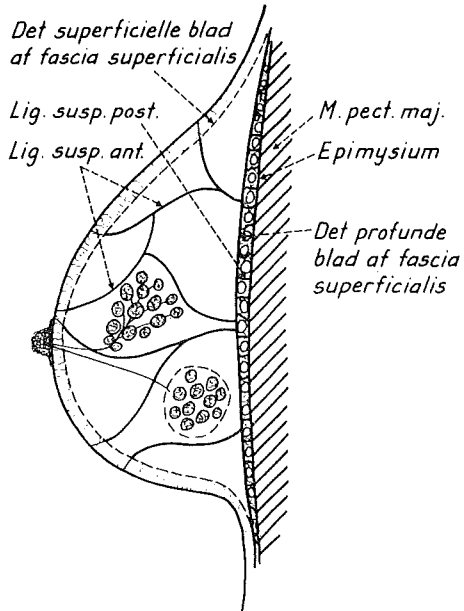
Histologisk eller cytologisk verificeret malign mammalidelse, som er primært operabel.

#### Kirurgiske mindstekrav

Corpus glandulae mammae må fjernes makroradikalt. Aksilhulen må dissekeres med fjernelse af aksilindhold for niveau I og II, eventuelt også for niveau III, så der ikke efterlades makroskopisk suspekter, metastatiske lymfeknuder. Følges denne procedure vil der i reglen være fjernet 15-20 lymfeknuder (1). Fjernelse af mindst 4 aksillymfeknuder er påkrævet for at kunne indgå i DBCG-protokol af hensyn til den prognostiske allokering.

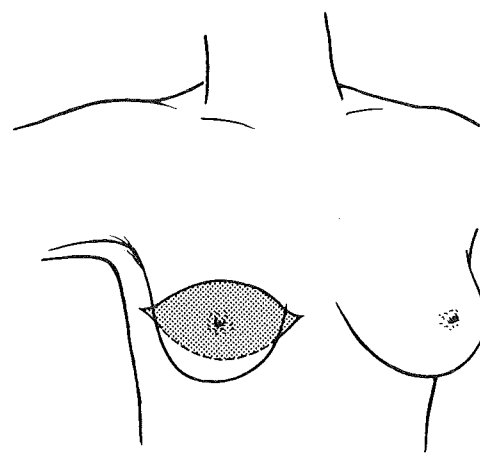
### Procedure (Fig. 1-6)

1. Præparation med klorhexidinglukonat 0,5% i hospitalssprit 70% v/v fra halsen til umbilicus samt overarmen til midt på underarmen. Medialt til modsidige papil og lateralt bag om til angulus scapulae. Samsidige arm er anbragt 70-80 grader ud fra kroppen på et armløje. Armen må være frit bevægelig.
2. Snitføring. Der anvendes sædvanligvis horisontal, ovalær incision. Ovalens mediale og laterale afgrænsning markeres. Medialt starter incisionen ved sternum og slutter lateralt lige bag forreste aksilfold, med mindre kosmetiske hensyn ved store mammae indikerer særlig snitføring. Ens længde af sårlæber sikres ved trådmarkering med fikseret trådlængde og markeringspunkter. Mamma trækkes kraftigt distalt og proksimale snitføring markeres med stramning af snoren hen over øvre del af brystet. Tilsvarende gentages for distale snitføring ved træk på mamma i proksimal retning. Afstand til tumor bør være mindst 2 cm.
3. Huden incidere og med skarpe sårhager løftes hudlapperne, samtidig med at operatøren udøver et modtræk på mamma. Herved præsenterer sig superficielle fascieblad. Dissektionen udføres superficielt for det superficielle fascieblad i proksimal og distal retning, indtil øverste og nederste kant af corpus mammae nås. Herved fås to velvaskulariserede hudlapper, fra få mm til knap 1 cm i tykkelse. Tykkelsen afhænger af det subkutane fedtlag. Den superficielle fascie medtages således i præparatet. Større blødende kar ligeres, mindre koaguleres.
4. Den superficielle fascie incidere ved henholdsvis over- og underkanten af corpus mammae. Herefter løsnes brystet fra underlaget ved skarp dissektion. Bundfascien og epimysiet over m. pectoralis major medtages i præparatet. Dissektionen medinddrager også interpektoralt fedt og lymfeknuder og fortsætter lateralt og bagtil til forreste kant af m. latissimus dorsi. Blodkar ligeres eller gennemstikkes. N. thoracicus longus skånes.
5. Brystet trækkes nu kraftig medialt og fremad, mens skarpe sårhager udøver modtræk i laterale del af såret. Med skarp dissektion udløses brystet fra forkanten af latissimus og fra huden i aksillen. Herefter sidder præparatet kun fast i centrale aksilfedt via processus axillaris mammae.
6. Processus axillaris strækkes ved at trække brystet i distal retning og udløses herefter op langs m. pectoralis major og minor til få cm fra disse musklers insertion. Det sker lettest ved at holde musklerne medialt med en retraktor. Nn. pectorales og ledsagende kar til muskulaturen skal skånes under denne procedure. Lateralt fuldføres separationen fra huden med skalpel eller saks i clivagen superficielt for den superficielle fascie. Helt proksimalt i aksillen bliver clivagen dog mindre udtalt.
7. Aksillen. Der er nu åbnet til aksilhulen, og aksillens bundfascie incidere. Stumpet løsnes det centrale aksilfedt fra thoraxvæggen. Dissektionen fortsætter i proksimal retning til v. axillaris lateralt uden at bryde fasciebeklædningen omkring kar og nerver til armen. De øverste sæt af nn. intercostobrachiales kan oftest skånes, men må ofres, hvis radikaliteten kræver det. Derimod er det vigtigt at skåne n. thoracodorsalis med ledsagende kar og n. thoracicus longus. Fig. 1-6.



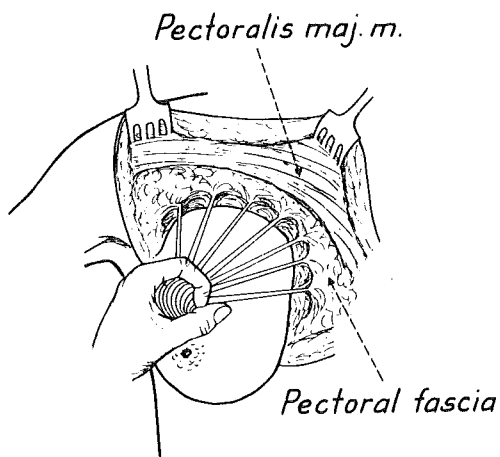
Normalanatomiske detaljer af brystet.

Fig. 1



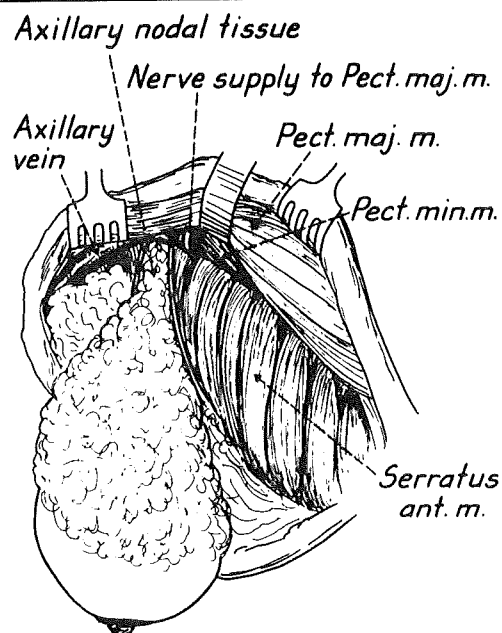
Sædvanlig hudincision ved mastektomi.

Fig. 2



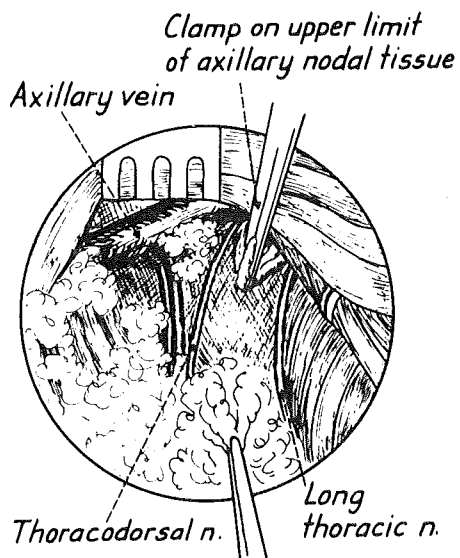
Mobilisation af hudlapper ved mastektomi.

Fig. 3



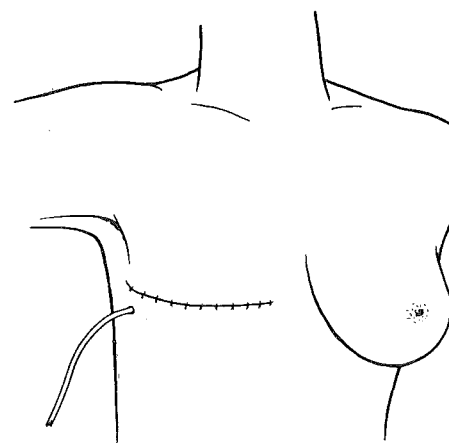
Aksildissektion ved mastektomi.

Fig. 4



Aksildissektion ved mastektomi.

Fig. 5



Sårlukning og drænage af aksilhulen ved mastektomi.  
Tilladelse til reproduktion af Fig. 2-5 er givet af  
Ugeskr. Læg. 1982; 144: 3155-9.

Fig. 6

Nerverne identificeres, og fedtet deles proksimalt under påsætning af pean'er. Herefter er aksilhulen rensed for det nødvendige fedtvæv og lymfeknuder. Hvis det er usikkert, om der er lymfeknuder i præparatet, bør aksilfedtet straks sendes til patologen med henblik på vurdering, før operationen afsluttes. Det er et krav, at der findes mindst 4 lymfeknuder i aksilpræparatet for at mindske risikoen for falsk negativt svar. Eventuelt kan indhold af lymfeknuder kontrolleres ved røntgenfoto.

Følgende landmærker skal være frilagte i aksilhulen:

- A) Lateralt-bagtil: m. latissimus dorsi.
- B) Medialt og bagtil: thoraxvæggen og n. thoracicus longus.
- C) Proksimalt og bagtil: n. thoracodorsalis med karrene til m. latissimus dorsi.
- D) Opadtil udføres dissektion til vena axillaris lateralt og til mediale kant af m. pectoralis minor mod aksilapex. Dvs. niveau I og II rømmes. Hvis der føles suspekter lymfeknuder i niveau III, fjernes også disse under dissektionen, således at aksilhulen er uden makroskopisk suspekter lymfeknuder.

(Niveau I = nedre aksilhule = aksilindhold lateralt for laterale kant af m. pectoralis minor. Niveau II = midt aksilhule = aksilindhold mellem laterale og mediale kant af m. pectoralis minor samt interpektorale lymfeknuder (Rotterske lymfeknuder). Niveau III = aksilapex = aksilindhold medialt for mediale kant af m. pectoralis minor inklusive subklavikulære, infraklavikulære eller apikale aksillymfeknuder).

De øvre sæt af nn. intercostobrachiales kan oftest skånes i klinisk negative aksilhuler og findes ved operationens afslutning som bardunlignende strenge frit beliggende i aksilhulens øverste del, passerende fra thoraxvæggen medialt til overarmen lateralt. Hvis der er metastatiske aksillymfeknuder, må de sensoriske nerver ofte gennemskæres og medtages i aksilpræparatet.

- 8. Der indlægges sugedræn i aksilhulen. Drænet føres ud separat lateralt gennem stikkanal i nedre sårlåbe.
- 9. Såret lukkes liniært i to lag, undtagelsesvis i et lag, hvis hudlapperne er tynde. Subcutis lukkes med dextron-4-0 og huden med monofil nylon 4-0 eller 3-0. Ved stramning af hudlapperne kan hudtransplantation blive nødvendig. I denne situation dækkes aksilhulen med huden fra hudlapperne og sårkanten sutureres til m. pectoralis major med en fin dextrontråd hele vejen rundt. Der indlægges aksildræn, som føres ud separat gennem stikkanal gennem nedre sårlåbe, og defekten over musklen dækkes med hud fra femur.
- 10. Sårlåden skal være flad uden overskydende hudfolder, hverken medialt eller lateralt. Sårlåberne skal være nøje adapterede. Ved store mammae kan overskydende hud, specielt lateralt, indicere re-resektion og/eller Y-plastik. Eventuelt benyttes et såkaldt Hockey-snit, hvis patienten er adipøs med store mammae (Fig. 9).
- 11. Såret dækkes med forbinding. Sugedrænets tæthed skal efterprøves, før patienten vækkes.

12. Mastektomi præparatet omfatter corpus mammae, processus axillaris og aksilindhold. Præparatet er hudbeklædt med ikke-hudbeklædte brømmer svarende til de underminerede hudlapper. Bundfascien bør være intakt. Hvis der er en defekt efter excisionsbiopsi af tumor, skal defekten sutureres, så patologen kan identificere randene med henblik på indvækst. Kirurgen bør markere bundfascien med 4 hjørnesuturer, hvis bundfascien medtages i excisionsbiopsien, og bemærke det for patologen, så spørgsmålet om gennemvækst kan afklares. Aksilindholdets top bør markeres med en sutur, ligesom corpus mammae markeres kl. 12 af hensyn til orientering af præparatet. Præparatet fremsendes til patologen samlet uden yderligere opskæring.
13. DBCG's patologiskema udfyldes med afkrydsning i relevante felter og fremsendes til Patologisk Institut sammen med mikroskopirekvisition og præparatet.
14. Manglende lymfeknuder. Hvis der ved den patoanatomiske undersøgelse påvises færre end 4 lymfeknuder i aksilpræparatet, og disse alle er tumornegative, skal patienten reopereres for at kunne indgå i protokol.

#### KOSMETISKE FORHOLD VED MASTEKTOMI (Fig. 7-9)

Det må tilstræbes, at det kosmetiske resultat efter mastektomi bliver så tilfredsstillende som muligt. Det indebærer, at thoraxfladen er uden cikatricielle gener og uden overskydende hudfolder. Thoraxfladen må være glat for at danne en god basis for den eksterne protese. Laterale hudfolder giver problemer for BH'ens stropper, og volder oftest smerter, når armen føres ind mod kroppen. For at undgå nogle af disse følger efter mastektomi, er det ofte hensigtsmæssigt at modificere snitføringen ved hudincisionen.

Emnet er blevet aktuelt efter overgangen til DBCG, hvor modificeret radikal mastektomi nu er rutinen. Før overgangen til DBCG-protokollerne blev der overvejende benyttet simpel mastektomi, hvor processus axillaris ofte blev efterladt og aksillen aldrig dissekeret. Operationen var således af beskedent omfang. Kosmetiske problemer i form af overskydende hud medialt og lateralt ved cikatricen forekom sjældent, med mindre mammae var meget voluminøse.

Med indførelsen af DBCG-protokollerne i 1977 skete der en udvidelse af det operative indgreb, idet hensigten nu var at udføre en modificeret radikal mastektomi. Dette indebar, at processus axillaris skulle fjernes og aksillen rømmes. Samtidig blev det indskærpet at gennemføre en mere ekstensiv lapdissektion med det formål, at få mammakirtelvævet fjernet totalt. Herved blev den laterale kontur brudt, og den mere omfattende lapdissektion kunne give overskydende hud både medialt og lateralt.

I de forløbne år er der fra flere sider fremført klager over det kosmetiske resultat. Overvejende koncentrerer indsigelserne sig omkring gener fra cikatricehjørnerne, specielt lateralt. Der er generende hudfolder, som danner større eller mindre lapper omkring BH-stropperne, hvilket gør det vanskeligt for patienten at benytte BH. Større overskydende hudfolder medialt besværliggør ydermere brugen af udvendig protese. "Æselører" er desuden ømme og dysæstetiske.

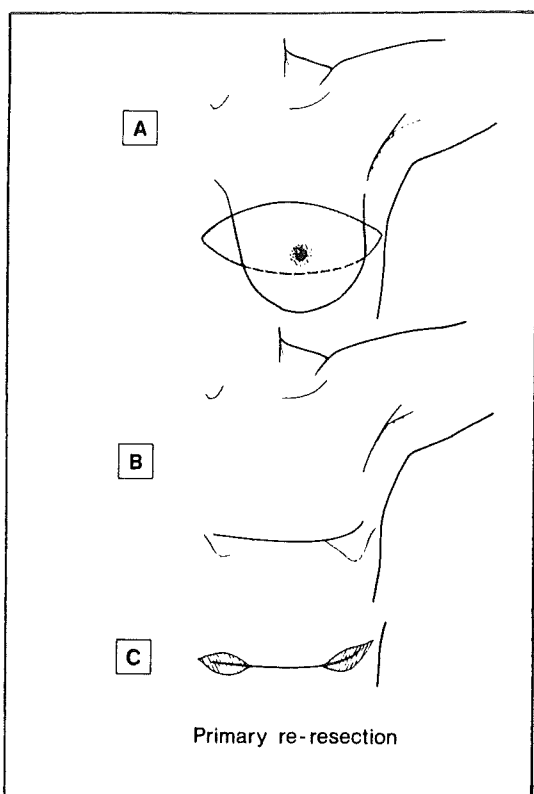


Fig. 7  
 Hvis der efter transovalær mastektomi (A) iagttages overskydende hudlapper lateralt og/eller medialt (B), må der udføres re-resektion i samme seance (C). Specielt skal den laterale re-resektion være rigelig, så konturen bliver glat.

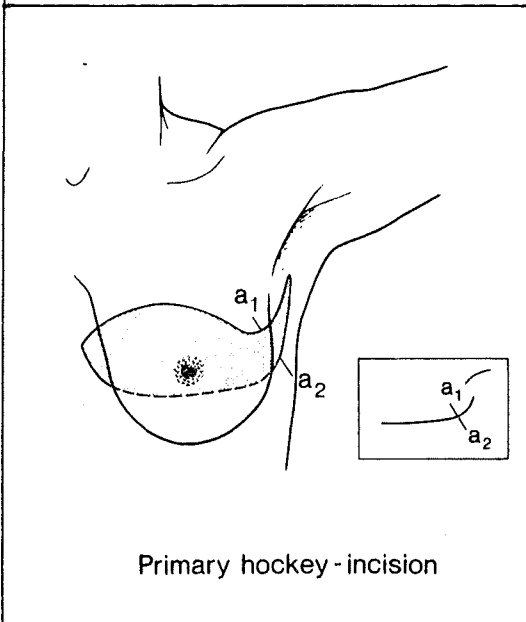


Fig. 8  
 Hvis patienten har meget store mammae anbefales en Y-plastik lateralt udført i samme seance, så aksilkonturen glattes. Se indsatsen i tegningen. Det øverste ben i plastikken må eventuelt gøres kortere end det nederste ben, så huden på armens indside ikke medinddrages.

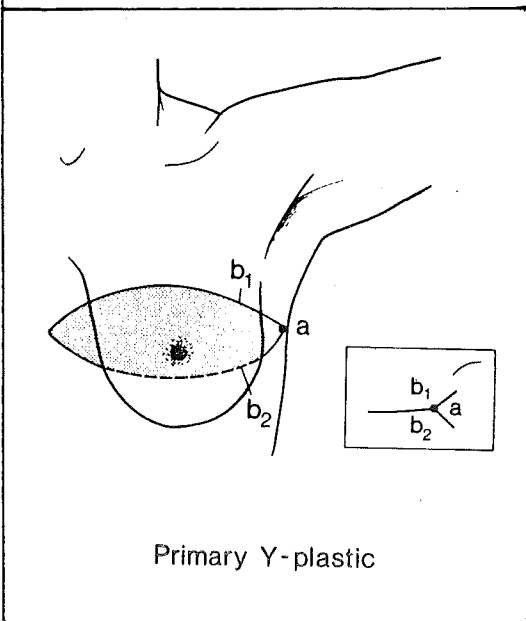


Fig. 9  
 Et Hockey-snit kan anbefales ved store mammae. Øverste spids af cikatricen må slutte ca. 2 cm under øverste aksilgrænse mod armens indside. Det er vigtigt at bemærke den konveks-konkave øverste snitføring.

De følgende tegninger giver vejledning for, hvorledes der kan opnås en glat ciktriceflade uden generende overskydende hudfolder.

De anførte eksempler kan benyttes afhængig af personlig præference. Oftest er re-resektionen mest fordelagtig ved mindre korrektioner, mens Y-plastik eller Hockey-snit, som kræver nogen kirurgisk erfaring, bør anvendes ved større mammae, eller hvis patienten er adipøs.

Snitføring ved mastektomi kan modificeres under særlige omstændigheder ud fra ønsket om de bedste betingelser for senere rekonstruktionskirurgi. Reglen er, at det bør undgås at få cikatricer placeret hen over den del af brystet, der ligger over areolas niveau. Cikatricer placeres bedst i højde med papillen eller om muligt i inframammærfuren. Dette hensyn kan kun tages for tumorer med beliggenhed i papilniveau eller i mammas nedre kvadranter (Fig. 10-12).

Fig. 13 viser snitføringer, der kan benyttes ved knivbiopsi forud for mastektomi. Det er vigtigt, at hudincisionen er beliggende inden for mastektomigrænsen. Det er også vigtigt at have den brystbevarende operation i tankerne, idet tumorektomiproceduren kan fordre en anden snitføring end gældende for mastektomi (Fig. 14-15). Ved knivbiopsi forud for mastektomi anbefales det at placere hudincisionerne koncentrisk omkring areola ved ekscision af mindre tumorer centralt i corpus mammae. Ved perifer beliggenhed af tumor kan incisionerne også anlægges koncentrisk, men også radiært, forudsat at snitføringen holdes inden for mastektomigrænsen.

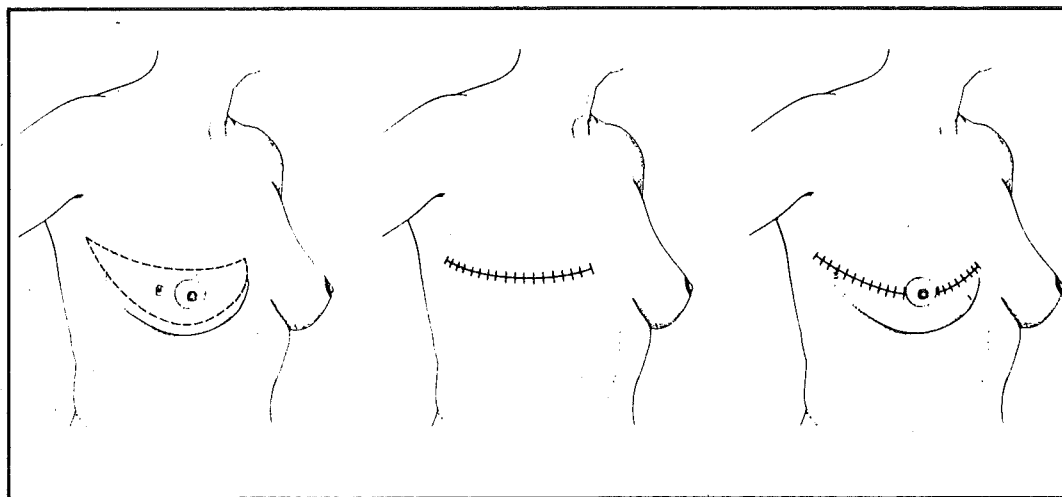


Fig. 10. Tumor beliggende i papilniveau. Incisionslinierne er placeret transverselt tæt ved areola, men med mindst 2 cm's afstand fra tumor af hensyn til radikaliteten. Cikatricen kommer herved til at forløbe midt gennem det senere rekonstruerede bryst og skjules delvis af areola og papil.

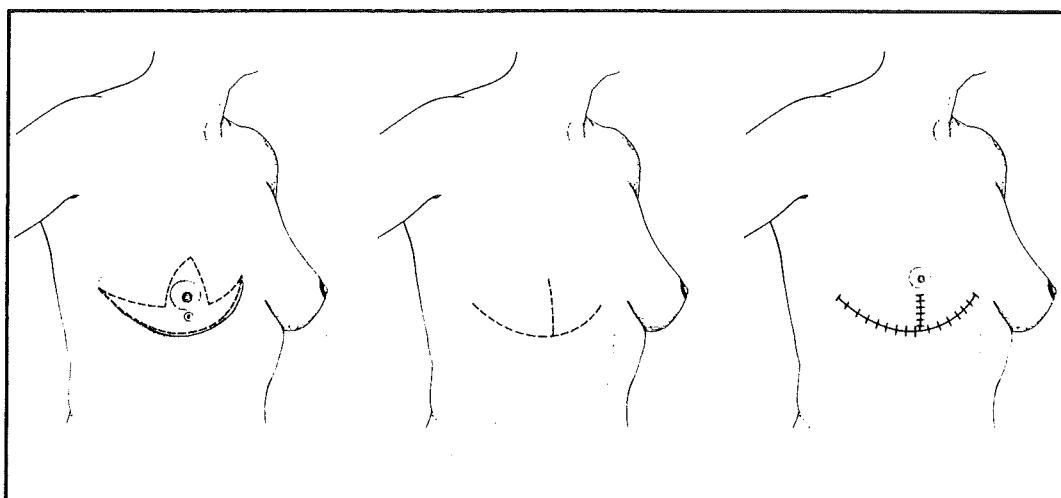


Fig. 11. Tumor beliggende under papilniveau. Der benyttes ved denne tumorlokalisering en snitføring, der resulterer i en omvendt T-formet cikatrice. Cikatricerne skjules i inframammærfuren og på undersiden af det senere rekonstruerede bryst.

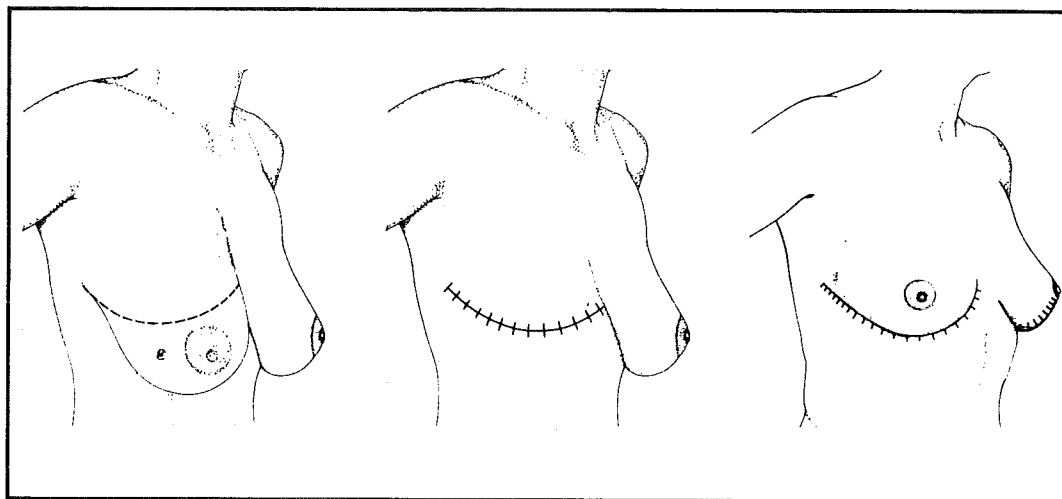


Fig. 12. Ved udtalt ptotiske bryster lægges den proksimale hudincision så nær ved areola som muligt og den distale snitføring i inframammærfuren. Cikatricerne skjules herved i inframammærfuren ved den senere rekonstruktion. På modsatte side udføres en lignende procedure for at opnå symmetri.



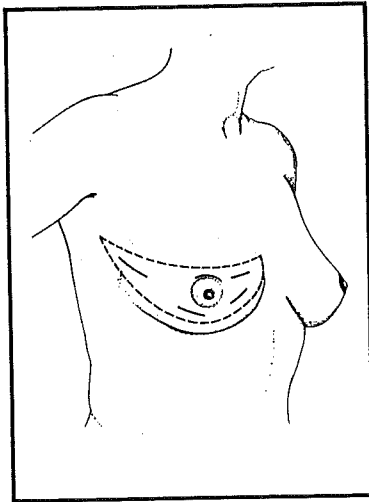


Fig. 13. Hudincisioner ved knivbiopsi forud for mastektomi.  
Se tekst.

#### TUMOREKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION (Fig. 14-19)

##### Indikation

Histologisk verificeret invasivt mammakarcinom, hvor tumorektomi kan gennemføres med et tilfredsstillende kosmetisk resultat.

##### Kirurgiske mindstekrav

Tumorektomien må være makroradikal, og aksildissektion gennemføres for niveau I og II med samme radikalitet som ved mastektomi. Hvis der er metastasesuspekter lymfeknuder i niveau III, bør aksillen rømmes makroradikalt også på dette niveau. Fjernelse af mindst 4 lymfeknuder er påkrævet for at indgå i protokol.

##### Procedure ved perifert eller dybt centralt beliggende kancer

1. Præparation som ved mastektomi.
2. Huden incideres radiært eller bueformet over tumor (Fig. 14, 15). Er tumor beliggende hudnært, medinddrages overliggende hud i præparatet, mens huddækket præparat ikke kræves ved dybt beliggende tumorer (Fig. 16). Tumor fjernes ud i makroskopisk sundt væv med en ca. 1 cm fri vævszone (Fig. 17). Areola medinddrages ikke ved perifert eller dybt centralt beliggende kancer. Ved subkutan dissektion foregår præparationen lige superficielt for den superficielle fascie, så subkutan fedt efterlades på hudlapperne af hensyn til det kosmetiske resultat.
3. Corpus mammae resekeres bedst segmentært ved perifer beliggenhed af tumor. Ved central beliggenhed udføres simpel ekscision i god afstand af tumor. Resektionsfladerne har en afstand fra tumor eller en eventuel biopsikavititet på mindst 1 cm. Den tilhørende del af fascien over m. pectoralis medtages i præparatet, hvis tumor er beliggende nær bundfascien. Tumors afstand fra areola markeres med hæmooclips på de to resektionsflader

nærmest muskelfladen med henblik på lokalisation af tumorlejet. Præparatet bør sendes uopskåret til patologen for at få bedømt, om processen er fjernet makroradikalt.

4. Corpus mammae samles med dexion-4-0 suturer anlagt i corpuskanten nærmest huden. Herved "skræver" resektionsfladerne med dannelse af en intramammær eller submammær kavitet. Dette bevarer i højere grad mammas form og giver et bedre kosmetisk resultat. (Fig. 18).

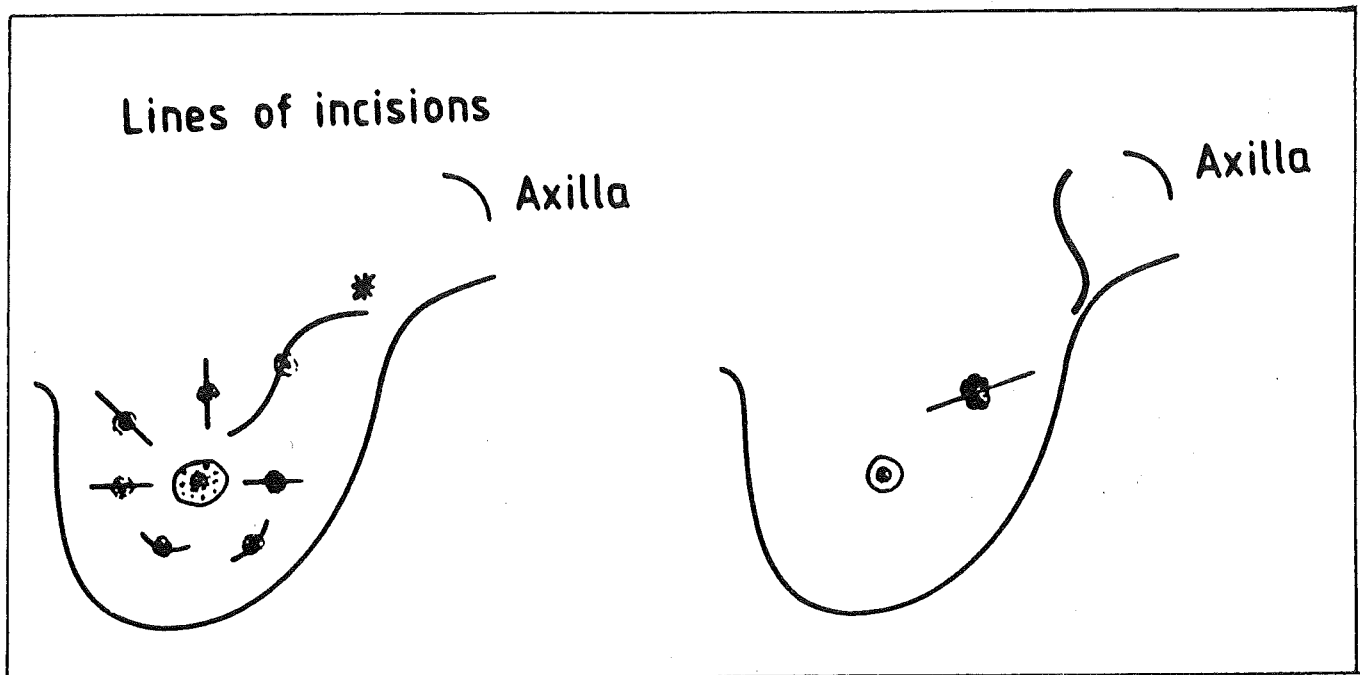


Fig. 14. De overordnede krav til snitføring ved brystbevarende operation omfatter kosmetiske hensyn og makroradikal tumorekskision. Denne figur angiver en snitføring, som har vist sig egnet ved perifert beliggende tumorer.

Bemærk den 2-delte incision ved tumorer i øvre laterale kvadrant (venstre skitse).

Ved en bloc ekskision benyttes en lavtliggende S-formet incision, således at der er kommunikation mellem mammakavitet og aksilkavitet (mærket \*, højre skitse). *umsket*

Ved hudfjernelse i nedre halvdel af mamma må radiær incision anbefales for at undgå nedaddejning af papillen, ellers benyttes kurvede incisioner uden fjernelse af hud.

Ved mere centralt beliggende tumorer kan papilnære, kurvede hudincisioner langs de Langerske linier benyttes. (Ikke vist på tegningen).

Separat aksildissektion udføres gennem en tværcincision, som fortil ikke må overskride forreste aksilfold.

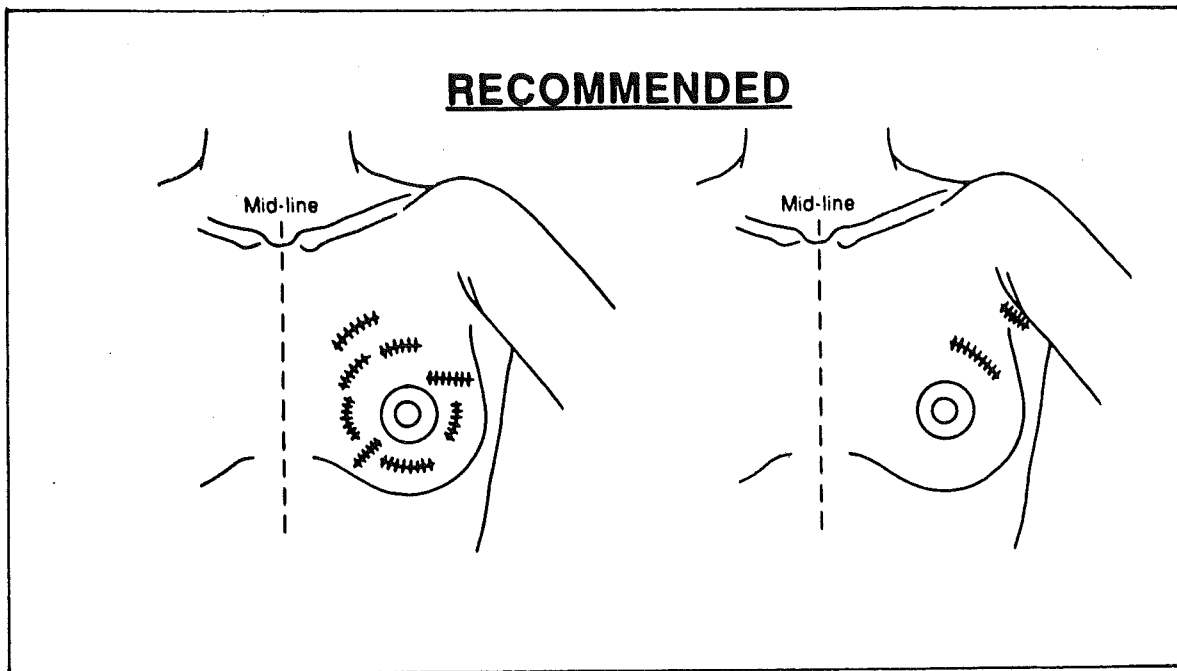
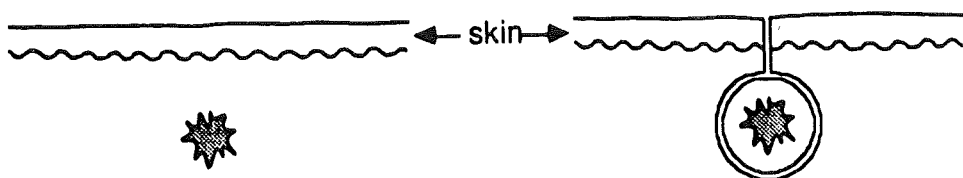


Fig. 15. Denne figur illustrerer de anvendte snitføringer, som benyttes af NSABP-gruppen i USA. (Margoless et al., Surgery 102: 828, 1987).

a Deep tumor: No flaps are made.



b Superficial tumor: Segment of skin is taken rather than make thin flaps to ensure clear margin of resection.

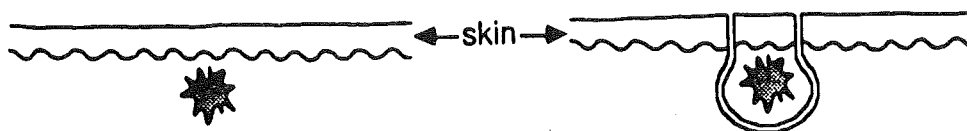


Fig. 16. Ved dyb beliggenhed af tumor er det ikke påkrævet at medinddrage huden ved ekscision. Ved overfladisk beliggenhed af tumor medtages overliggende hud i præparatet. (Margoless et al., Surgery 102: 828, 1987).

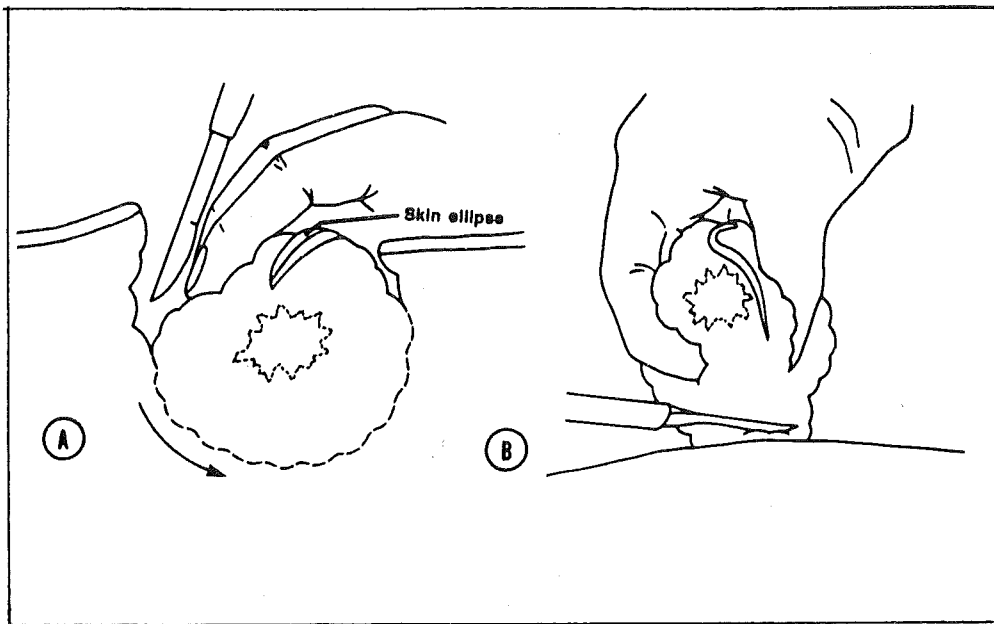


Fig. 17. Tegningen viser makroradikal fjernelse af tumor med overliggende huddække (A) og en godt 1 cm "sund" vævsbrømme omkring processen (B). Bemærk at der ikke medtages bundfascie, hvis tumor ligger i god afstand herfra. Bemærk også at lapdissektionen er minimal. (Margoiese et al., Surgery 102: 828, 1987).

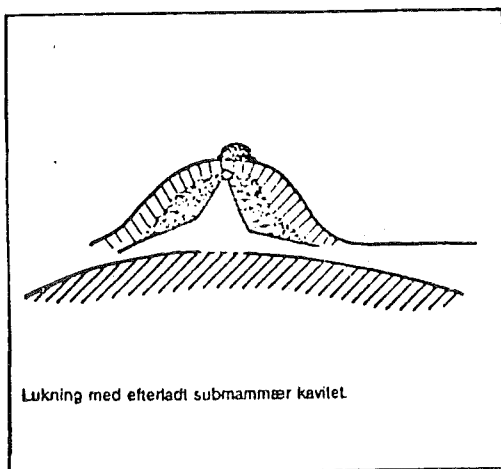


Fig. 18. Lukning med efterladt submammær kavitet.

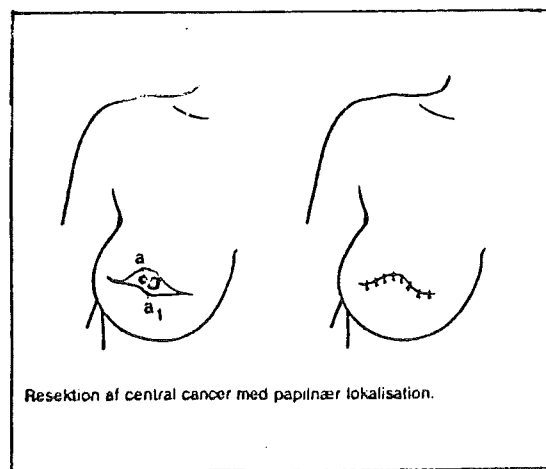


Fig. 19. Resektion af central cancer med papilnær lokalisation.

5. Der kan anlægges et mammært sugedræn, især ved større sårkaviteter. Nogle anbefaler, at dræn undlades for at undgå deformation af mamma.
6. Subcutis lukkes med dexion-4-0 suturer og huden med nylon-4-0 suturer eller med steristrip.
7. Aksillen åbnes fortrinsvis gennem separat tværgående incision. Det centrale aksilfedt med lymfeknuder fjernes, som anført under mastektomi. Hvis mammakanceren er beliggende i processus

axillaris, kan det blive nødvendigt at rømme aksilhulen gennem samme incision, som anvendes til mammaresektionen. Det må dog tilstræbes at holde de to operationskaviteter adskilte af hensyn til det kosmetiske udfald.

8. Der anlægges sugedræn i aksilkaviteten. Vakuum må sikres.
9. Subcutis lukkes med dextron-4-0 og huden med monofil nylon-4-0.
10. Mammapræparatet markeres med en lang sutur papilnært og en kortere sutur mod hudniveau. Fjernes bundfascien, markeres de 4 hjørner. Er præparatet huddækket, kan den korte sutur mod hudniveau undlades. Det er under alle forhold vigtigt, at patologen kan orientere præparatet.
11. DBCG's patologiskema udfyldes med afkrydsning i relevante felter og fremsendes til Patologisk Institut sammen med mikroskopirekvisition og præparatet.
12. Manglende lymfeknuder. Hvis der ved den patoanatomiske undersøgelse påvises færre end 4 lymfeknuder i aksilpræparatet, og disse alle er tumornegative, skal patienten reopereres for at indgå i protokol.

#### Procedure ved areola- og papilnær cancer

Hvis tumor har en afstand under ca. 1 cm fra areola eller papillen, kan det blive nødvendigt at medinddrage areola og papillen i en slags konusresektion. Der anlægges en S-formet incision omfattende areola og papillen med den centrale del af underliggende segmenter (Fig. 19). Præparatet bliver nærmest ovalært af form og markeres lateralt kl. 12 svarende til bunden af præparatet. Resektionen må være makroradikal og behøver nødvendigvis ikke ved store mammae at inddrage bundfascien. Regionen kan senere rekonstrueres med papil og areola, hvis patienten ønsker dette.

#### Procedure ved tidligere bioptisk tumoreksision

Disse patienter reopereres, idet den forudgående operation kun har haft bioptisk karakter. Retningslinierne for resektion af perifert beliggende og centralt beliggende kancerer må følges.

#### Mastektomi, hvis tumorektomi må opgives

Det må indskræpes, at biopsiincision om muligt må anlægges således, at der om nødvendigt kan udføres mastektomi. Det er en problemstilling, som er vigtig at have i tankerne ved radiære biopsiincisioner. Det kan nemlig vise sig under biopsien, at en oprindeligt planlagt brystbevarende operation må opgives, hvis f.eks. tumorstørrelsen ikke svarer til den forventede, således at der må receseres mere, end et kosmetisk godt resultat tillader. Hvis dette bliver tilfældet, bør der udføres mastektomi i stedet for den planlagte resektion. Mastektomien udføres regelret efter DBCG's forskrift. Det er derfor hensigtsmæssigt forud for brystbevarende operation at sikre sig patientens tilladelse til mastektomi, om det skulle blive påkrævet af hensyn til radikaliteten.

#### REFERENCER

1. B. Cady. Total mastectomy and partial axillary dissection. Surg. Clin. N. Am. 313, 1973.
2. M. Blichert-Toft H. Brincker, J. Andersen. A Danish randomized trial comparing breast preserving therapy with mastectomy in the treatment of mammary carcinoma. Acta Oncol. 27: 671, 1988.



## II,2 PATOLOGIPROCEDURER

Disse patologiprocedurer er udarbejdet ud fra de erfaringer, vi har fået igennem de sidste 10 års landsdækkende arbejde og ud fra de ændringer, den nuværende diagnostiske strategi medfører.

De nye protokoller stiller betydelige krav til vort speciale, idet protokolallokeringen for en stor del bygger på resultatet af de pato-anatomiske undersøgelser. De væsentligste parametre i denne henseende er: 1. lymfeknudestatus, 2. tumordiameter, 3. tumors anaplasigrad, 4. gennemvækst af bundresektionsflade, 5. receptorstatus.

I det følgende omtales: udskæringsproceduren, makroskopisk/mikroskopisk procedure og receptorundersøgelser.

### UDSKÆRINGSPROCEDURE

I de 2 tidligere DBCG-protokoller (DBCG 77 og 82) var ekscision af karcinomet den anbefalede diagnostiske metode. I dag afhænger den diagnostiske strategi af, om det drejer sig om palpable eller non-palpable tumorprocesser.

Ved de palpable tumorer vil der være 4 diagnostiske metoder: 1. ekscisionsbiopsi, 2. incisionsbiopsi, 3. grovnålsbiopsi, 4. aspirationscytologi.

I tilfælde af ekscisionsbiopsi og større incisionsbiopsier vil der foreligge karcinomvæv til makroskopisk udskæring og vurdering. Karcinomet største diameter fastlægges, hvorefter det skæres i 2 mm tykke snit, og vævet udvælges til de forskellige undersøgelser efter følgende prioritering: 1. almindelig histologisk diagnostik, 2. receptorundersøgelse, 3. andet.

Til brug for almindelig histologisk tumordiagnostik, herunder anaplasigradering, er det nødvendigt med mindst et gennemgående tumorsnit, der omfatter såvel de centrale som perifere områder. I almindelighed vil man dog anbefale flere snit.

Receptorundersøgelse med biokemisk teknik kræver mindst 0,1 gram rent tumorvæv. Kan man ikke opfylde dette på grund af tumors størrelse, må man nedfryse et 5 x 5 x 2 mm stort vævsstykke med henblik på immunhistokemisk receptorbestemmelse. Er heller ikke dette muligt, må receptorundersøgelsen, jvf. senere, enten foretages på paraffinindstøbt materiale eller på duppræparat. I de tilfælde, hvor der foretages peroperativ diagnostisk frysesnitsundersøgelse, kan den immunhistokemiske receptorundersøgelse udføres på ekstra snit.

Den non-palpable tumor vil i princippet altid være mammografisk påvist. Det mammografiske billede, der medfører ønsket om en biopsi, kan være densitet med eller uden microcalculi, eller klynger af microcalculi. Det præparat, patologen modtager til undersøgelse, vil være røntgenfotograferet for at sikre, at det relevante område er tilstede i præparatet. Det bør alene på grund af kravet om receptorundersøgelse af karcinomer tilsendes øjeblikkeligt og ufikseret. Dette medfører, at patologen må opfatte undersøgelse af non-palpable tumorer som et "frysesnit" eller hastepreparat, der med

det samme skal vurderes. Såfremt man makroskopisk påviser en typisk karcinomproces følges de sædvanlige principper for udskæring af karcinomer. Hvis man derimod står overfor et tilfælde uden oplagt tumor eller malignitet, må det tilrådes, at alt mamma-kirtelvæv indstøbes. Generelt må det siges, at markeringsbiopsier næsten altid lægger op til en 2-seance-operation. Man må således i almindelighed fraråde, at der foretages frysesnitsundersøgelse, dels på grund af den sparsomme vævsmængde, dels fordi mange markeringspræparater er benigne, f.eks. adenose-tumorer og papillomer, hvor frysesnitsundersøgelse kan være vanskelig.

#### Mastektomi-præparat

Mastektomi-præparatet bør, om muligt, undersøges i frisk, ufikseret tilstand. Det må i dag betragtes som nødvendigt for en relevant pato-anatomisk undersøgelse, da den diagnostiske procedure med primær-nålebiopsi etc. medfører, at man først med mastektomi-præparatet får karcinomvæv til videre undersøgelse, herunder receptorerundersøgelse.

Vi vil fremover modtage mastektomi-præparatet en bloc med aksilvævet, markeret med sutur sv.t. toppen af aksillen. Afskæringen af aksilvævet foretages af patologen på grundlag af en palpatorisk og visuel vurdering svarende til overgangen mellem selve mamma-kirtlen og det egentlige aksilindhold.

Selve mastektomi-præparatet undersøges først i hel tilstand. Det vil præsentere sig som et præparat, hvor der på et begrænset ovalt område er huddække. Såvel opadtil som nedadtil vil der være mamma-kirtelvæv, der ikke er hudklædt (den del af mamma-vævet, hvor kirurgen har undermineret den overliggende hud). Den ikke-hudbeklædte del af præparatet vil som oftest opadtil være 6-7 cm, mens den nedadtil er 5-6 cm. Den profunde flade af præparatet skal være dækket af muskelfascie (m. pectoralis major), hyppigt med små parallelt liggende øer af muskulatur. Muskelfascien skal være intakt, specielt sv.t. tumorområdet. Ved dybtliggende tumorer er det ved tumorekscision ofte nødvendigt samtidigt at fjerne muskelfascien. I disse tilfælde skal kirurgen, før mastektomi udføres, suturere fasciedefekten for at modvirke implantation af tumorceller i sårdefekten. SuffICIENT sutureret bundfascie regnes derfor for intakt bundfascie.

Herefter skæres præparatet i få mm tykke vævssnit, der ikke gennemskærer huden. Karcinomprocessen lokaliseres, og man vurderer makroskopisk, hvorvidt denne er fjernet makroradikalt eller ej, idet man palpatorisk og visuelt afgør, om der er karcinomvæv sv.t. resektionsflader og/eller bundflade. I forbindelse med dette udtages de mikroskopiske snit, der senere skal bekræfte den makroskopiske vurdering. Disse snit kan tages tangentielt eller vinkelret på tumor, i det sidste tilfælde evt. efter tuschmærkning af den relevante del af resektionsfladen.

Herefter vurderes evt. tilstedeværende karcinom eller biopsikavititet. Med hensyn til vurdering af karcinom henvises til afsnittet om udskæringsprocedure. I tilfælde af incisionsbiopsi og makroskopisk resttumor i biopsikavitets væg, må tumors største diameter baseres på en samlet vurdering af incisionsbiopsiens størrelse og



tumorrestvævet's størrelse.

#### Tumorektomi præparat

Tumorektomi præparatet tilsendes fortrinsvis særskilt uden vedhængende aksilindhold. Undersøgelsen af tumorektomi præparatet afviger i princippet ikke fra undersøgelsen af mastektomi præparatet. Den makroradikale vurdering sikres mikroskopisk, fuldstændig som beskrevet for mastektomi præparatet. Behandlingen af selve karcinomprocessen afviger heller ikke herfra.

Der er 4 typer af tumorektomi præparater sv.t. karcinomets lokalisation i mamma: 1. perifer, 2. central-profund (fascierelateret), 3. central-intermediære, 4. central-superficiel (papilrelateret).

De perifere tumorektomi præparater vil være mærket med sutur svarende til papilnære del af bundfascien. Orienteringen kan herefter foregå på baggrund af tumorindtegningen på DBCG-skemaet.

De perifere tumorektomi præparater er ovale med huddække superficielt og med muskelfascie profunt. De centrale-profunde vil være ekscisionsbiopsilignende, uden huddække, men med bundfascie profunt. De central-intermediære vil hverken have bundfascie eller huddække, mens de centrale-superficielle præparater vil være konusformede med overfladen dækket af papil og areola, men uden muskelfascie profunt.

#### Aksilpræparat

Kirurgen vil fjerne aksilvævet til og med niveau II. Dette vil medføre, at der i reglen vil kunne påvises 15-20 lymfeknuder i præparatet. Man kan vurdere aksilpræparatet i ufikseret eller fikseret tilstand. Ved selve identifikationen af lymfeknuderne frarådes det primært at gennemskære præparatet. Det tilrådes derimod at præparatet gennemgås palpatorisk og visuelt, og at lymfeknuderne herefter ved dissektion isoleres en efter en. Under denne dissektion er det ofte muligt at fastslå hilusområdet for den enkelte lymfeknude. Den ikke-metastaseprægede lymfeknude er almindeligvis flad, således at det er muligt at afgøre, hvad der er hilusområde. Man anbefaler at totalindstøbe ikke sikkert metastaseprægede lymfeknuder, idet lymfeknuden deles i 2 dele svarende til længdeaksen. Såfremt man står over for en stærkt fedtinfiltret lymfeknude, kan man nøjes med at indstøbe den del, der makroskopisk ligner lymfatisk væv, idet fedtvævet fradissekteres.

#### MAKROSKOPISK/MIKROSKOPISK PROCEDURER

I det følgende gennemgås patologiskemaet punkt for punkt med definition af de enkelte parametre.

#### Makroskopiske parametre

1. Opfylder præparatet kravene i DBCG. Der er fra Kirurgisk Udvalgs side ytret ønske om, at vi vurderer, om operationen opfylder kravene i DBCG, dvs. om mastektomi-/tumorektomi præparatet har et udseende som beskrevet i udskæringsproceduren.
2. Bundfascie intakt. Ser man på mastektomi præparatet fra den profunde flade, så skal denne være helt glat som et udspændt sejl, ofte med små øer af tværstribet muskulatur. SuffICIENT sutureret defekt i bundfascie godtages som en intakt bundfascie.

3. Makroradikal fjernelse af karcinom. Dette betyder, at man ved den makroskopiske vurdering visuelt og palpatorisk ikke kan påvise karcinomvæv svarende til resektionsfladen, herunder bundfladen af præparatet. Den makroskopiske vurdering bekræftes eller afkræftes mikroskopisk.
4. Tumorstørrelse. Denne måles af patologen, idet der angives mm-størrelse svarende til største diameter. Ved kun mikroskopisk påvist karcinom måles størrelsen direkte på det histologiske præparat. Ved "karcinom med dominerende in situ komponent" (WHO, B2b) angives diameter svarende til det mikroskopiske invasive focus' størrelse og ikke svarende til hele tumorprocessen.

#### Mikroskopiske parametre

Det skal indledningsvis understreges, at alle mikroskopiske parametre, fraset receptorundersøgelsen, er baseret på H-E snit.

1. Karcinomtype. Klassificeres fortsat efter WHO, Histological Typing of Breast Tumors, 1981.
2. Anaplasigrad. Der henvises til WHO, Histological Typing of Breast Tumors, 1968. Der skal foretages en almen vurdering af vækstmåde som en helhedsvurdering af såvel centrale som perifere afsnit. Derudover foretages en vurdering af kerneparametre, herunder mitoser, i de afsnit af karcinomet, der er sæde for de mest udtalte forandringer, idet antallet af mitoser fås ved et gennemsnit af mitoserne i 10 sammenhængende synsfelter (HPF).
3. Mikroradikal fjernelse. Der henvises til de makroskopiske parametre om makroradikal fjernelse. Ved udtagelse af relevante snit til mikroskopisk undersøgelse vurderes, om fjernelsen er mikroradikal eller ej. En eventuel diskrepans mellem det makro- og mikroskopiske udsagn bør naturligvis fastholdes på patologiske maet.
4. Resttumor i kavitets væg. Kun invasivt karcinom regnes for restkarcinom, dvs. finder man udelukkende in situ karcinom i væggen, er der ikke restkarcinom. Restkarcinomet skal ligge i direkte kontinuitet med kaviteten, svarende til at kirurgen har gennemskåret karcinomet. Karcinom i regionen, men uden direkte kontinuitet med kaviteten, er derimod udtryk for multifokal tumorforekomst.
5. Antal lymfeknuder. I almindelighed vil det ikke give problemer at vurdere antallet af lymfeknuder. Isolerede tumorinfiltrater i aksilfedtet må pr. definition betegnes og medregnes som metastatisk lymfeknude og angiver samtidig perinodal tumorvækst. Ved konglomerat af metastatiske lymfeknuder søger man makroskopisk at vurdere antallet af lymfeknuder, der indgår i konglomeratet. Dette er naturligvis et skøn. Det er ikke muligt mikroskopisk at bedre udsagnet.
6. Antal lymfeknuder med metastase. Dette forhold giver kun problemer ved lymfeknudekonglomerat, jvf. ovenstående. Enkeltliggende tumorceller ("free floating cells") i randsinus eller tumorembolus i kapslens lymfekar regnes ikke for metastaser.
7. Mikrometastaser. Herved forstås lymfeknudemetastaser under 2 mm i diameter.
8. Perinodal karcinomvækst. Herved forstås karcinomvækst udenfor lymfeknudens kapsel, idet dog tumorvæv i lymfekar og blodkar ikke medtages.

### RECEPTORUNDERSØGELSER

Der er 3 muligheder for at påvise forekomsten af østrogen og/eller progesteronreceptorer: 1. biokemisk metode, 2. immunhistokemisk metode på frysesnit eller dup-præparat, 3. immunhistokemisk metode på paraffinsnit.

Denne rækkefølge angiver metodepræferencen. Er det muligt, skal der således sendes væv til biokemisk undersøgelse, idet denne teknik danner basis for vores nuværende viden om receptorernes biologiske og kliniske betydning. Er dette ikke muligt på grund af karcinomets størrelse, foretages immunhistokemisk undersøgelse på frysesnit eller dup-præparat. Hvis dette heller ikke er muligt, kan den immunhistokemiske metode i nødstilfælde udføres på paraffinsnit.

Med den biokemiske metode angives tilstedeværelsen af receptor i fmol. receptor pr. mg cytosolprotein, idet tumorer med  $\geq$  fmol. pr. mg cytosolprotein betegnes som receptorpositiv. Med de immunhistokemiske metoder vurderes tilstedeværelsen af receptor semikvantitativt på følgende måde: Man helhedsvurderer snittet og sikrer sig den procentiske forekomst af positivt farvede kerner med en differentialtælling af mindst 100 kerner. Herefter angives den positive reaktion som en procent. Positiv reaktion betyder, at 10 eller flere procent af cellernes kerner reagerer positivt.

Hvis der foretages analyse for såvel østrogen- som progesteronreceptor, klassificeres tumor som receptorpositiv, hvis blot et af analyseresultaterne er positivt. Hvis der foretages analyser med såvel den biokemiske som den immunhistokemiske metode, klassificeres tumor som receptorpositiv, hvis blot et af analyseresultaterne er positivt.

### UDDYBENDE KOMMENTARER TIL DE ENKELTE PUNKTER I PROCEDUREN

#### Udskæring.

Som anført vil biopsi efter mammografi være betinget af densitet og/eller microcalculi. Såfremt det drejer sig om en mammografisk densitet, og man evt. kender størrelsen og lokaliseringen af denne, vil den makroskopiske identifikation i almindelighed være let, således at man straks kan udtage relevant væv. Viser mammografien derimod klynger af microcalculi, kan der være forskellige differentialdiagnostiske overvejelser. Hvis det således er de såkaldte castmicrocalculi evt. med forgreninger, kan det dreje sig om et diffust karcinom af comedotype med eller uden invasion. Er problemstillingen f.eks. tætte klynger af ret ensartede og evt. ret store calculi, drejer det sig formentlig om glandulære eller intracystiske ophobninger af microcalculi. Findes der spredte, ikke særlig store calculi, kan det dreje sig om en adenoseproces eller en in situ cancer, som oftest af småcellet type.

Hvad angår aksilpræparatet, vil DBCG-protokollen fremover stille et minimumskrav om påvisning af 4 lymfeknuder. Såfremt man vedvarende påviser et lymfeknudeantal væsentligt forskelligt fra 15-20 pr. præparat, tilrådes det, at kirurg og patolog sammen gennemgår begge procedurer med henblik på at opnå det ovenfor nævnte medianantal. Dette skyldes, at sikkerheden hvad angår radikalitet, falsk negativt udsagn og hvorvidt der er 4 eller flere positive lymfeknuder ellers ikke er pålidelig. Patienter med lymfeknudemetastaser i aksillen vil ikke alle få tilbudt aksilrøntgenbestråling. Dette er alene forbeholdt kvinder  $\leq$  45 år med 4 eller flere posi-

tive lymfeknuder, dvs. den kirurgiske procedure er ikke alene diagnostisk, men også til en vis grad terapeutisk. Ved indstøbning af ikke-metastasesuspekterede lymfeknuder kan hele lymfeknuden som oftest indstøbes totalt i én kapsel, men i ca. 15% af tilfældene er det nødvendigt at bruge to eller endog tre kapsler. Røntgenundersøgelse af aksilvævet kan være en fordel, da det letter identifikationen af ganske små lymfeknuder og samtidig giver erfaring med udseendet og dermed påvisningen af de meget hyppige, stærkt fedtinfiltrerede lymfeknuder.

#### Makroskopisk procedure

Der har været nogen diskussion i Patologiudvalget, om det er rimeligt, at vi skal fungere som "kontrollører" af det operative indgreb. Imidlertid er der som anført et ønske fra Kirurgisk Udvalg om, at dette punkt er med på skemaet. Det står enhver region frit for, om man ønsker at tage stilling til punktet. I tilfælde af at man ikke vil tage stilling, skal man blot udfylde med "9", ikke undersøgt.

Der tales kun om resttumor ved ekscisionsbiopsi, idet de andre biopsimetoder definatorisk er udtagning af mindre vævsprøve. Der vil derfor altid være "restkarcinom" i disse tilfælde (incision, grovnål, finnål).

#### Receptorundersøgelse

Der er fra Patologiudvalgets side ønske om at undersøge sammenhængen mellem den biologiske værdi af den biokemiske og immunhistokemiske metode. Det må derfor stærkt tilrådes, at de enkelte institutter søger at foretage såvel biokemisk som immunhistokemisk receptorundersøgelse i så stor udstrækning, som det er muligt. Man vil i denne forbindelse tilråde, at såfremt man kun kan udføre immunhistokemisk undersøgelse på et mindre antal karcinomer, f.eks. halvdelen eller 10%, da at gøre det konsekutivt, dvs. i en periode, og ikke "tilfældigt". I forbindelse med opsætningen af den immunhistokemiske receptorundersøgelse vil Birgitte Bruun Rasmussen være behjælpelig.

## II,3 STRÅLEBEHANDLING

### FORORD

Der angives i dette afsnit retningslinier for postoperativ strålebehandling af cancer mammae, dels efter modificeret radikal mastektomi og aksildissektion, dels efter tumorektomi og aksildissektion. Endvidere angives retningslinier for aktinisk kastration.

Al strålebehandling gives fremover med højvoltsapparat. Retningslinierne for strålebehandling efter både mastektomi og tumorektomi er i princippet identiske med DBCG-82 protokollens med hensyn til valg af teknik og targetområder. Dog er der foretaget mindre justeringer af dosis og antal fraktioner. Det skal imidlertid understreges, at individuelle variable faktorer (patienttykkelse, cicatricens udstrækning, primærtumors lokalisation, akut hudreaktion, radikaliteten af det operative indgreb og ved tumorektomi tillige mammas størrelse osv.) i hvert enkelt tilfælde skal tages i betragtning ved valg af teknik, dosis og fraktionering. Behandlingsteknikken beskrevet i afsnit D og F (tumorektomi) bør foretrækkes for at opnå optimal kosmetisk resultat samt reduktion af stråledosis i underliggende lunge.

Retningslinierne for højvoltbehandling er opdelt i 8 selvstændige afsnit, men de enkelte onkologiske afdelinger vil kun have behov for at anvende 5 afsnit svarende til apparatur og valgt teknik.

### HØJVOLTBEHANDLING EFTER TOTAL MASTEKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION (præmenopausale $\leq 45$ år med $\geq 4$ positive lymfeknuder)

Behandlingsvolumen (targetvolumen) hos patienter med subklinisk sygdom:

Man har defineret, at behandlingsområdet skal omfatte thoraxvæg omkring cicatricen, lymfeknuder i aksillen og supra/infraclav.regionen samt samsidige parasternale lymfeknuder, og man forlanger, at patienten er lejret i en bagskal med armen  $90^\circ$ - $120^\circ$  abduceret og hånden anbragt i højde med pande eller baghoved. Udstrækningen af targetområdet i denne standardlejring er da som vist i Fig. 29-38 ved et oversigtsbillede og en række CT-scans (side 95-99).

Skønt targetområdet er sammenhængende, vil det af behandlingstekniske årsager blive opdelt i 3 dele:

1. lymfeknuder i aksil og supra/infraclav.region
2. parasternale lymfeknuder
3. cicatriceområde

Behandlingen af område 2 og 3 vil kunne ske dels med højenergetisk elektronbestråling, dels ved fotonbestråling, og derfor vil beskrivelsen være opdelt i to afsnit.

### A. Behandling af regionale lymfeknuder og cicatriceområdet med foton- og elektronbestråling.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 3 felter fastlagt på følgende måde:

Aksil- og supra/infraclav. fotonfeltet (Fig. 1).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: underkanten af 6. halshvirvel.

Laterale grænse: skal opadtil omfatte overgangen mellem collum og caput humeri, således at feltet inkluderer den mest laterale ende af cikatricen og aksilindholdet til bageste aksillærfold.

Distale grænse: 2-3 cm proximalt for angulus scapulae sv.t. hvor costa VII tangerer laterale thoraxvæg.

Dybde: det halve a-p mål bestemt ved underkanten af caput humeri som angivet på Fig. 2.

#### Afdækning:

##### Larynx

collum humeri: en skrå afdækning gennem overgangen mellem caput og collum humeri.

pulmones: starter mediallyt på højde med costa I's tilhæftning på sternum og går lateralt for dette bueformet, evt. retlinet, ned ad 1/2-1 cm mediallyt for indsiden af den laterale benede thoraxvæg.

Bolus: hvor targetområdet går ud i huden benyttes bolus (dvs. 3 cm på hver side af cikatricen).

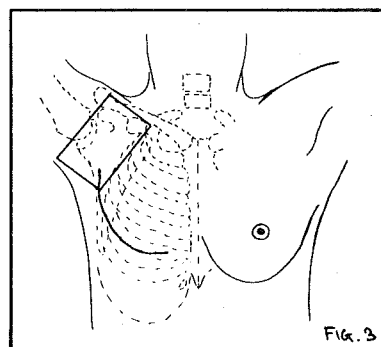
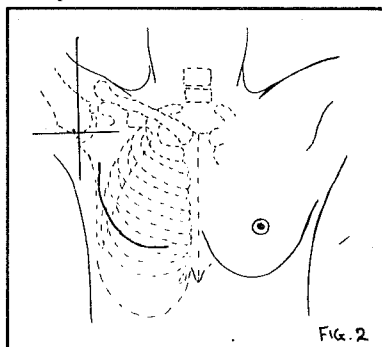
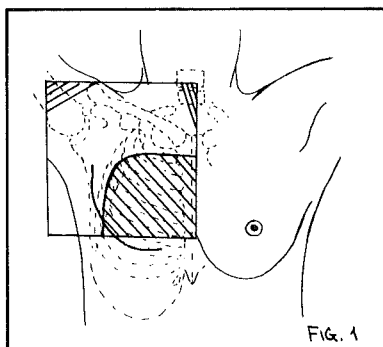
#### Risikoorganer:

medulla spinalis: i den øverste del af feltet ligger medulla i en dybde sv.t. bageste del af targetvolumen og vil derfor blive udsat for en utilladelig stor dosis. Dette undgås ved en vinkling 10-20° fra midtsagittalplanet, og herved mindskes dosis tillige til oesophagus og trachea.

pulmones: den foreskrevne afdækning skåner lungen i den grad, det er muligt.

Strålekvalitet: anteriort fotonfelt fra lineær accelerator (6-16 MVR) vinklet 10-20° og med SSD = 100 cm, som måles til feltkrydset.

Boost: i tilfælde hvor det anteriore felt ikke kan sikre en tilstrækkelig stor absorberet dosis i den bageste del af targetvolumen uden at overskride max.dosis fortil, bør der suppleres med et posterior eller lateralt boostfelt (Fig. 3).



#### Parasternalfeltet (elektronfelt) (Fig. 4).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: en horisontal linie gående gennem costa I ved tilhæftningen på sternum dvs. grænse for lungeafdækning.

Laterale grænse: bestemmes af feltbredden, der skal være 6 cm opadtil og 5 cm nedadtil.

Distale grænse: sv.t. overkanten af costa V's tilhæftning på sternum, idet kun parasternale lymfeknuder til og med 4. intercostalrum medbestråles.

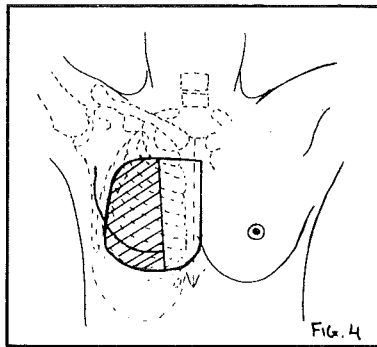
Dybde: bestemmes ved ultralyd som afstanden til pleura + 1/2 cm.

Bolus: der anvendes ikke bolus.

Risikoorganer:

pulmones og evt. cor: en individuel bestemmelse af targetdybden og dermed elektronenergien er den eneste mulighed for samtidigt at sikre fuld dosis til lymfeknudeområdet og en minimumdosis i lunge og hjerte.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så targetvolumen er omsluttet af 85%-isodosekurven. I tilfælde hvor dybden ikke er målt, må energien fastsættes ved et skøn (10-12 MeV, svarende til en dybde på 3-3,5 cm). SSD måles til midten af feltet.



Cikatricefeltet (Fig. 5).

Mediale grænse: )  
Proximale grænse: ) sammenstødende til felt 1 og 2.  
Laterale grænse: )

Distale grænse: aksil-supra/infraclav.feltets distale grænse. I tilfælde, hvor disse grænser ikke dækker cikatricen med en margin på ca. 3 cm, må feltet udvides.

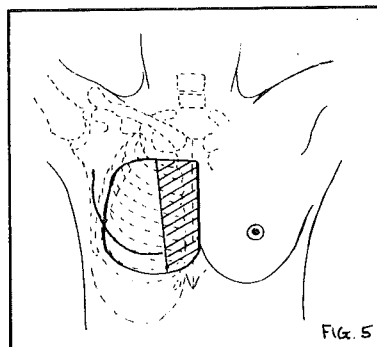
Dybde: bestemmes ved ultralyd som afstanden til pleura -1 cm (svarende til tykkelse af costae).

Bolus: der anvendes ingen bolus.

Risikoorganer:

pulmones: en individuel bestemmelse af targetdybden og dermed elektronenergien vil igen give den bedste mulighed for at sikre fuld absorberet dosis i targetområdet og minimumdosis i den bagved liggende lunge.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så targetvolumen er omsluttet af 85%-isodosekurven. I tilfælde hvor dybden ikke er målt, må energien fastsættes ved et skøn (6 MeV). SSD måles til midten af feltet.



### Rekommanderede stråledoser og fraktionering.

Specifikationen af absorberede doser sker som angivet i ICRU 29, og der vil blive brugt følgende størrelser:

- maximum absorberet dosis i target ( $D_{T,max}$ )
- minimum absorberet dosis i target ( $D_{T,min}$ )
- median absorberet dosis i target ( $D_{T,median}$ ).

Bemærkning:  $D_{T,median} = 1/2(D_{T,max} + D_{T,min})$ .

Denne størrelse benyttes til specifikation af ordinerede absorberede doser.

- For fotonfelter skal  $D_{T,median}$  90% af  $D_{T,max}$  og
- for elektronfelter vil  $D_{T,median}$  92.5% af  $D_{T,max}$ .

Planlægningen af en behandling bør foretages således, at hvert felt behandles hver behandlingsdag, og så alle felter får samme antal fraktioner.

Desuden gælder følgende:

#### ved behandling 5 x ugentlig:

1. lymfeknude aksil-supra/infraclav.  $D_{T,median} = 48.00$  Gy.
2. parasternale lymfeknuder.  $D_{T,median} = 48.00$  Gy.
3. cikatriceområde.  $D_{T,max} = 48.00$  Gy.

Behandlingen gives over 24 fraktioner, dog må  $D_{T,max}$  ikke overstige 52,80 Gy. Hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T,median}$  nedsættes pga. ovenstående, kan der suppleres med boost behandling via posterioert eller lateralt felt mod aksillen.

#### Ved behandling 4 x ugentlig:

1. lymfeknude aksil-supra/infraclav.  $D_{T,median} = 45.80$  Gy.
2. parasternale lymfeknuder.  $D_{T,median} = 45.80$  Gy.
3. cikatriceområde.  $D_{T,max} = 45.80$  Gy.

Behandlingen gives over 21 fraktioner, dog må  $D_{T,max}$  ikke overstige 50.40 Gy. Hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T,median}$  nedsættes pga. ovenstående, kan der suppleres med boost behandling via posterioert eller lateralt felt mod aksillen.

### B. Behandling af regionale lymfeknuder og cikatriceområdet med tangentielle felter.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 3 eller 4 felter fastlagt på følgende måde:

Aksil- og supra/infraclav.feltet (se Fig. 6)

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: underkanten af 6. halshvirvel.

Laterale grænse: skal opadtil omfatte overgangen mellem collum og caput humeri, således at feltet inkluderer den mest laterale



ende af cikatricen og aksilindholdet til bageste aksillærfold.  
Distale grænse: underkanten af costa I's tilhæftning på ster-  
num. (Dog afhængig af om abduktionen af armen muliggør placering  
af det laterale tangentielle felt).

Dybde: det halve a-p mål bestemt ved underkanten af caput hume-  
ri, som angivet på Fig. 7.

Afdækning:

larynx

collum humeri, en skrå afdækning gennem overgangen mellem caput  
og collum humeri.

Bolus: hvor targetområdet går ud i huden benyttes bolus (dvs. 3 cm  
på hver side af cikatricen).

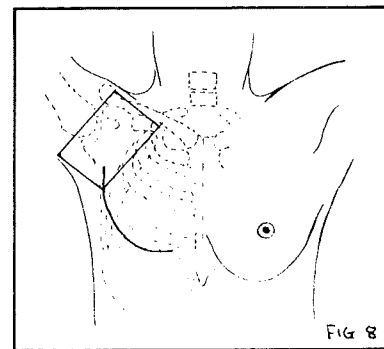
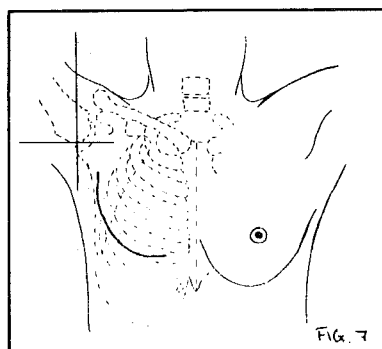
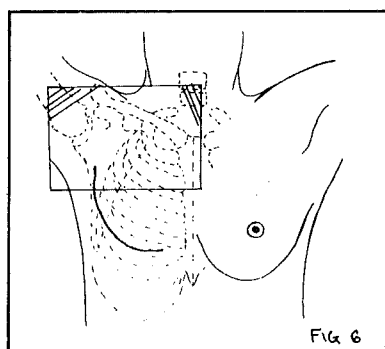
Risikoorganer:

medulla spinalis: i den øverste del af feltet ligger medulla i  
en dybde sv.t. bageste del af targetvolumen og vil derfor blive  
udsat for en utilladelig stor dosis. Dette undgås ved en vink-  
ling 10-20° fra midtsagittalplanet. Herved mindskes dosis til-  
lige til oesophagus og trachea.

pulmones: for at mindske dosis lægges nederste feltgrænse så  
langt proximalt som placeringen af de tangentielle felter til-  
lader det, sædvanligvis sv.t. underkanten af costa I.

Strålekvalitet: anteriort fotonfelt fra lineær accelerator (4-16  
MVR) vinklet 10-20° og med SSD = 100 cm, som måles til feltkrydset.

Boost: i tilfælde hvor det anteriore felt ikke kan sikre en til-  
strækkelig stor absorberet dosis i den bageste del af targetvolumen  
i aksillen uden at overskride max.dosis fortil, bør der suppleres  
med et posterioort eller lateralt boostfelt (se Fig. 8).



Tangentielle felter til parasternale lymfeknuder og cikatricen  
(Fig. 9).

Mediale grænse: mediale feltindgang lægges mindst 3 cm på den  
raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: sv.t. underkanten af costa I, dvs. distale  
begrænsning af anteriore aksil- supra/infraclav.felt.

Laterale grænse: laterale feltindgang lægges sv.t. midtaksillær-  
linien, dog således at den laterale del af cikatricen og aksil-  
len er inkluderet.

Distale grænse: lægges sv.t. 1 cm under modsidige sulcus infra-  
mammalis eller 3-4 cm distalt for cikatricen.

Dybde: parasternale lymfeknuders beliggenhed kan bestemmes ved  
ultralyd i intercostalrum 2, 3 og 4 ved måling 3 cm lateralt for  
midtlinien på den syge side. Dybden vil da være afstanden til

pleura + 1/2 cm. I tilfælde hvor dybden ikke er målt, må de parasternale lymfeknuder anslås at ligge i en dybde af mindst 3 cm i en afstand på 3 cm lateralt for midtlinien. Såfremt dette område ikke er inkluderet i det tangentielle feltvolumen, bør de parasternale lymfeknuder behandles via et separat parasternalt felt.

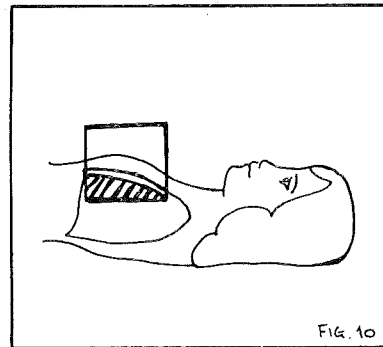
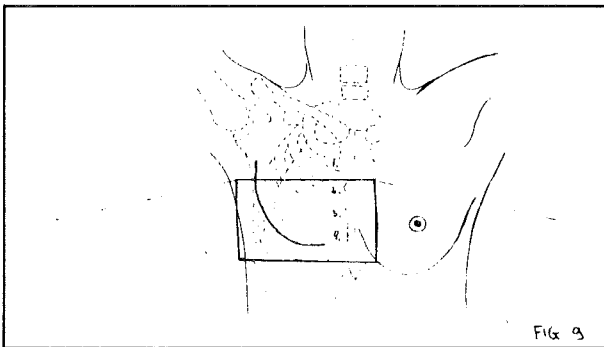
Afdækninger: for at opnå retlinet medial feltindgang bør der anvendes afdækninger på både mediale og laterale tangentielle felt (Fig. 10).

Bolus: der anvendes bolus, hvor targetområdet går ud i huden, dvs. 3 cm på begge sider af cikatricen.

Risikoorganer:

pulmones, evt. cor og raske side af thoraxvæggen: det er nødvendigt individuelt at afgøre, om de parasternale lymfeknuder kan medbestråles i de tangentielle felter, dvs. om man kan sikre fuld dosis til dette targetområde, uden at feltbredden bliver uacceptabel (går langt over på modsatte side) og/eller for stort lunge-hjertevolumen må medbestråles.

Strålekvalitet: mediant og lateralt fotonfelt fra lineær accelerator (4-8 MVR). Vinkling bestemmes af mediale og laterale feltindgang, og en homogen dosis opnås ved brug af individuelle kiler eller kompensationsfiltre. SSD = 100 cm til feltindgang.



Anteriort felt til parasternale lymfeknuder og tangentielle felter til cikatricen.

Parasternalt felt (Fig. 11).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien.

Proximale grænse: bestemmes af aksil- supra/infraclav. feltet.

Laterale grænse: bestemmes af feltbredden, der skal være 6 cm.

Distale grænse: sv.t. costa V's tilhæftning på sternum, idet parasternale lymfeknuder til og med 4. intercostalrum medbestråles.

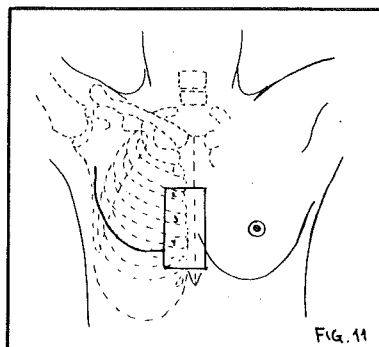
Dybde: bestemmes ved ultralyd som afstanden til pleura + 1/2 cm.

Bolus: der anvendes bolus på evt. cikatrice i feltet.

Risikoorganer:

pulmones, cor, oesophagus og medulla: dosis til targetområdet vil blive tilstrækkelig med alle nedenfor nævnte strålekvaliteter; men af hensyn til dosis i oesophagus og medulla spinalis vil de laveste energier være at foretrække.

Strålekvalitet: anteriort fotonfelt fra lineær accelerator 4-6 MVR eller coboltapparat. SSD måles til feltkrydset.



Tangentielle cikatricefeller (Fig. 12).

Mediale grænse: bestemmes af laterale parasternale feltgrænse.

Proximale grænse: bestemmes af anteriore aksil- supra/infraclav.feltet.

Laterale grænse: midtaksillærlinien, eller således at laterale del af cikatricen og aksillen er inkluderet.

Distale grænse: lægges sv.t. 1 cm under modsidige sulcus infammammalis eller 3-4 cm distalt for cikatricen.

Dybde: til udsiden af den benede thoraxvæg.

Afdækninger: for at opnå retlinet medial feltindgang anvendes afdækning bagtil på både mediale og laterale tangentielle felt (herved udlignes for thoraxvæggens skrå forløb i sagittalplanet).

Bolus: der anvendes bolus på evt. cikatrice.

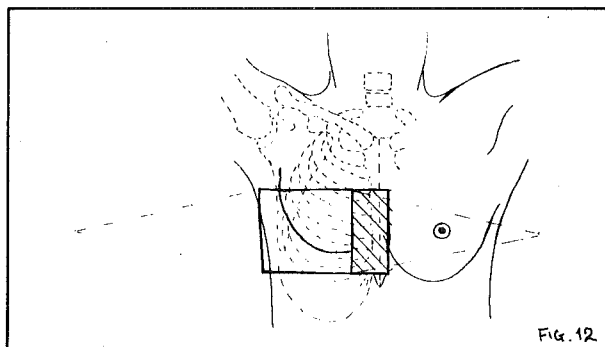
Risikoorganer:

pulmones, cutis ved sammenstødende felter: ved sammenstødning af tangentielle felter med anteriore felter kan både over- og underdosering i cutis og subcutis forekomme. Præcis placering af felter og afdækninger er derfor nødvendig.

Strålekvalitet: 4-8 MVR fotonfelter fra lineær accelerator. Vinkling bestemmes af mediale og laterale feltindgang, og der anvendes kiler eller kompensationsfiltre for at opnå homogen dosis. SSD måles til feltindgangen.

HØJVOLTBEHANDLING EFTER TOTAL MASTEKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION (alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade).

Omfanget af behandlingsområdet er principielt thoraxvæggen omkring cikatricen, men bør afpasses individuelt og kan være analogt til ovennævnte beskrevne targetvolumen.



### Rekommanderede stråledoser og fraktionering.

Specifikationen af absorberede doser sker som angivet i ICRU 29, og der vil blive brugt følgende størrelser:

maximum absorberet dosis i target ( $D_{T,max}$ ).

minimum absorberet dosis i target ( $D_{T,min}$ ).

median absorberet dosis i target ( $D_{T,median}$ ).

Bemærkning:  $D_{T,median} = 1/2(D_{T,max} + D_{T,min})$ .

Denne størrelse benyttes til specifikation af ordinerede absorberede doser.

For fotonfelter skal  $D_{T,median} \geq 90\%$  af  $D_{T,max}$  og

for elektronfelter vil  $D_{T,median} \geq 92.5\%$  af  $D_{T,max}$ .

Planlægningen af en behandling bør foretages således, at hvert felt behandles hver behandlingsdag, og så alle felter får samme antal fraktioner.

Desuden gælder følgende:

#### ved behandling 5 x ugentlig:

1. lymfeknude aksil-supra/infraclav.  $D_{T,median} = 48.00$  Gy.

2. parasternale lymfeknuder.  $D_{T,median} = 48.00$  Gy.

3. cikatriceområde.  $D_{T,median} = 48.00$  Gy.

Behandlingen gives over 24 fraktioner, dog må  $D_{T,max}$  ikke overstige 52.80 Gy. Hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T,median}$  nedsættes pga. ovenstående, kan der suppleres med boost behandling via posterior eller lateralt felt mod aksillen.

#### ved behandling 4 x ugentlig:

1. lymfeknude aksil-supra/infraclav.  $D_{T,median} = 45.80$  Gy.

2. parasternale lymfeknuder.  $D_{T,median} = 45.80$  Gy.

3. cikatriceområde.  $D_{T,median} = 45.80$  Gy.

Behandlingen gives over 21 fraktioner, dog må  $D_{T,max}$  ikke overstige 50.40 Gy. Hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T,median}$  nedsættes pga. ovenstående, kan der suppleres med boost behandling.

### HØJVOLTBEHANDLING EFTER TUMOREKTOMI OG PARTIEL AKSILDISSEKTION

Behandlingsvolumen (targetvolumen) hos patienter, der har fået foretaget tumorektomi, vil altid omfatte thoraxvæg med residuale mamma.

Hos patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  lymfeknudemetastaser i aksillen, skal targetvolumen tillige omfatte lymfeknuder i aksil- og supra-/infraclav.regionen samt samsidige parasternale lymfeknuder.

Alle patienter skal lejres i en bagskal med armen 90-120° abduceret og hånden anbragt i højde med pande eller baghoved. For patienter

som modtager strålebehandling mod aksillen er udstrækningen af lymfeknudeområdet i denne standardlejring som vist i Fig. 29-38 med oversigtsbillede og CT-scan ved postoperativ strålebehandling. Targetområdet vil her af behandlingstekniske årsager blive opdelt i 4 dele:

1. lymfeknuder i aksil og supra/infraclav.region
2. parasternale lymfeknuder
3. thoraxvæg med residuale mamma
4. "tumorbed" og tumorektomicikatrice.

Targetområde for patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  lymfeknudemetastaser i aksillen vil altså omfatte alle 4 områder, mens targetområdet for øvrige patienter kun vil omfatte område 3 og 4.

Behandlingen af område 1 skal ske med højenergetisk fotonbestråling, mens område 2 og 3 kan behandles med enten tangentiell fotonbestråling eller højenergetisk elektronbestråling. Område 4 repræsenterer det delområde, der skal have en supplerende behandling (boost). Elektronbestråling vil her være at foretrække; men der kan anvendes fotonbestråling. Endelig vil implantation af radionuclider i flere tilfælde kunne benyttes med fordel.

#### D. Behandling af residuale mamma, thoraxvæg samt regionale lymfeknuder med tangentielle felter (patienter $\leq 45$ år med $\geq 4$ positive aksillymfeknuder).

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 4 felter fastlagt på følgende måde:

Aksil- og supra/infraclav.feltet (Fig. 13).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

Proximale grænse: underkanten af 6. halshvirvel.

Laterale grænse: skal opadtil omfatte overgangen mellem collum og caput humeri, således at feltet inkluderer den mest laterale ende af cikatricen og aksilindholdet til bageste aksillærfold.

Distale grænse: underkanten af costa II's tilhæftning på sternum (dog afhængig af tumors placering i feltsammenstødningen, samt om abduktionen af armen muliggør placering af det laterale tangentielle felt).

Dybde: det halve a-p mål bestemt ved underkanten af caput humeri som angivet på Fig. 14.

#### Afdækning:

##### Larynx

collum humeri: en skrå afdækning gennem overgangen mellem caput og collum humeri.

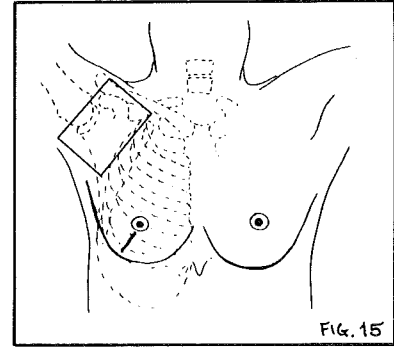
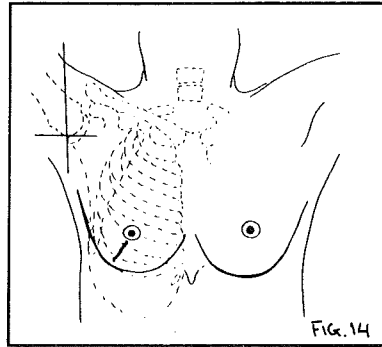
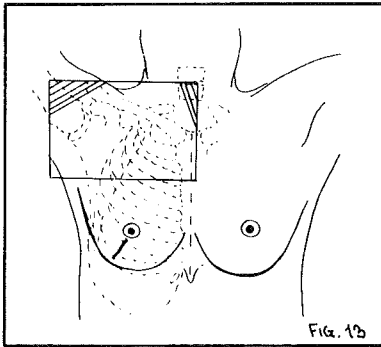
Bolus: hvor targetområdet går ud i huden benyttes bolus (dvs. 3 cm på hver side af cikatricen).

#### Risikoorganer:

medulla spinalis: i den øverste del af feltet ligger medulla i en dybde sv.t. bageste del af targetvolumen og vil derfor blive udsat for en utilladelig stor dosis. Dette undgås ved en vinkel  $10-20^\circ$  fra midtsagittalplanet. Herved mindskes dosis til lige til oesophagus og trachea.

pulmones: for at mindske dosis lægges nederste feltgrænse så langt proximalt som placeringen af de tangentielle felter og primærtumors lokalisation tillader det.

**Strålekvalitet:** anteriort fotonfelt fra lineær accelerator (4-16 MVR) vinklet 10-20° og med SSD = 100 cm, som måles til feltkrydset.  
**Boost:** i tilfælde hvor det anteriore felt ikke kan sikre en tilstrækkelig stor absorberet dosis i den bageste del af targetvolumen i aksillen uden at overskride max.dosis fortil, bør der suppleres med et posterioort eller lateralt aksilboostfelt (Fig. 15).



**Tangentielle felter til parasternale lymfeknuder, residuale mamma og thoraxvæg (se Fig. 16).**

**Mediale grænse:** mediale feltindgang lægges mindst 3 cm på den raske side af midtlinien på sternum.

**Proximale grænse:** svarende til distale begrænsning af anteriore aksil- supra/infraclav.felt.

**Laterale grænse:** laterale feltindgang lægges svarende til midt-aksillærlinien, dog således at den laterale del af corpus mammae, en evt. cicatrice og aksillen er inkluderet.

**Distale grænse:** 1 cm under sulcus inframammalis og således at cicatricen er indeholdt i feltet.

**Dybde:** parasternale lymfeknuders beliggenhed kan bestemmes ved måling med ultralyd i intercostalrum 2,3 og 4, 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side. Dybden vil være afstanden til pleura + 1/2 cm. I tilfælde hvor dybden ikke er målt, må de parasternale lymfeknuder anslås at ligge i en dybde af mindst 3 cm i en afstand af 3 cm lateralt for midtlinien (også afhængig af overliggende mamas størrelse). Såfremt dette område ikke er inkluderet i det tangentielle feltvolumen, bør de parasternale lymfeknuder behandles via separat parasternalt felt, som beskrevet i afsnit B: Behandling af regionale lymfeknuder og cicatriceområde med tangentielle felter.

**Afdækning:** for at opnå retlinet medial feltindgang bør der anvendes afdækninger på både mediale og laterale tangentielle felt (Fig.17).

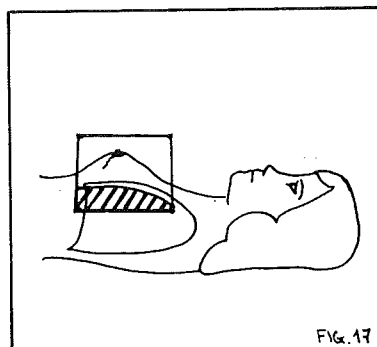
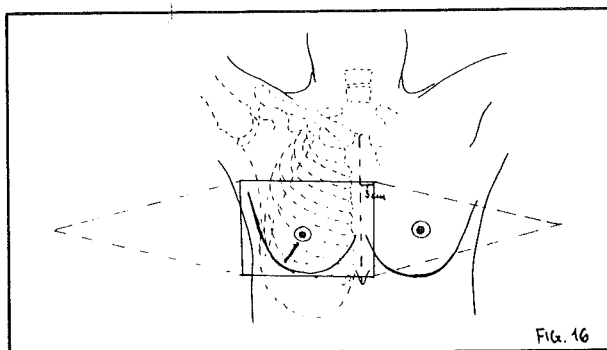
**Bolus:** der anvendes bolus, hvor targetområdet går ud i huden, dvs. 3 cm på begge sider af cicatricen.

**Risikoorganer:**

**pulmones, cor og raske side af thoraxvæggen:** det er nødvendigt individuelt at afgøre, om parasternale lymfeknuder kan medbestråles i de tangentielle felter, dvs. om man kan sikre fuld dosis til dette targetområde, uden at feltbredden bliver uacceptabel (går langt over på modsatte side) og/eller for stor lunge/hjerte-volumen må medbestråles. Desuden må evt. overdosering respektiv underdosering i mamma og thoraxvæg ved sammenstødning af tangentielle felter med anteriore parasternalfelt vurderes, især hvis dette område er tumornært.

cutis: for at undgå pauser på grund af hudreaktion på cikatri-  
ceområdet tilrådes det, at der kun anvendes bolus under sidste  
halvdel af behandlingen.

Strålekvalitet: medialt og lateralt fotonfelt fra lineær accelera-  
tor (4-8 MVR). Vinkling bestemmes af mediale og laterale feltind-  
gang, og en homogen dosis opnås ved brug af individuelle kiler el-  
ler kompensationsfiltre. SSD = 100 cm til feltindgang.



"Tumorbed" og tumorektomicikatrice (Fig. 18).

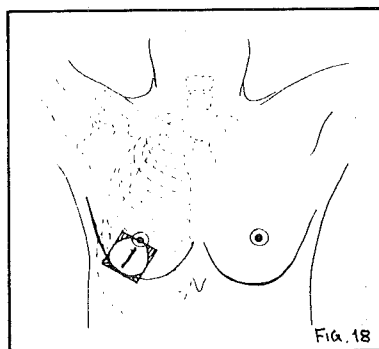
Grænser: området omkring cikatricen med en margin på ca. 3 cm.

Dybde: 1 cm under tumors dybeste begrænsning (bestemmes evt. ud  
fra præoperativ mammografi eller afmærkning af bunden i "tumorbed"  
med metalclips).

Bolus: i tilfælde hvor targetdybden varierer indenfor feltet, skal  
der fremstilles en bolus (eller vokskompensation), som sikrer, at  
targetområdets bageste grænse er sammenfaldende med 85%-isodose-  
kurven.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi så  
største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD =  
100 cm til højeste punkt i feltet. I tilfælde hvor det ikke er  
muligt at anvende elektronbestråling, kan der benyttes et anteriort  
shaped fotonfelt eller indskrænkede tangentielle felter fra cobolt  
eller lineær accelerator (4-6 MVR), og der må da fremstilles en  
bolus.



E. Behandling af residuale mamma, thoraxvæg samt regionale lymfeknuder med elektronbestråling (patienter < 45 år med  $\geq 4$  positive aksillymfeknuder).

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 3 felter fastlagt på følgende måde:

Aksil- og supra/infraclav.feltet (Fig. 19).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien gennem sternum.

Proximale grænse: underkanten af 6. halshvirvel.

Laterale grænse: feltet skal opadtil omfatte overgangen mellem collum og caput humeri og inkludere den mest laterale ende af cikatricen og aksilindholdet til bageste aksillærfold.

Distale grænse: underkanten af costa I's tilhæftning til sternum (dog afhængig af tumors placering i feltsammenstødningen).

Dybde: det halve a-p mål bestemt ved underkanten af caput humeri, som angivet på Fig. 20.

Afdækning:

larynx

collum humeri: en skrå afdækning gennem overgangen mellem caput og collum humeri.

Bolus: hvor targetområdet går ud i huden benyttes bolus (dvs. 3 cm på hver side af cikatricen).

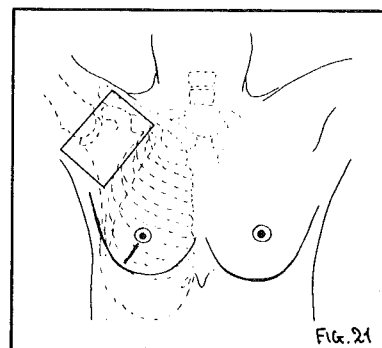
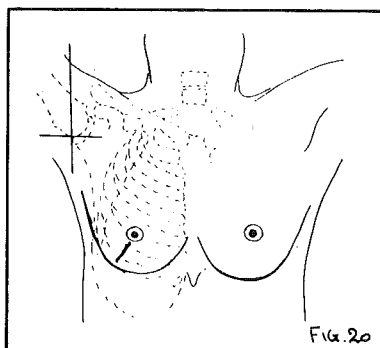
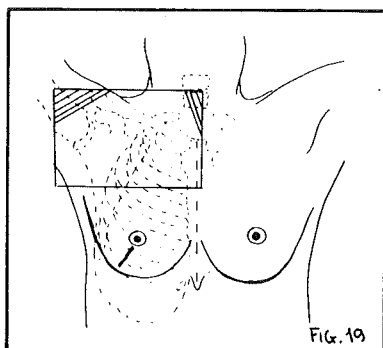
Risikoorganer:

medulla spinalis: i den øverste del af feltet ligger medulla i en dybde sv.t. bageste del af targetvolumen og vil derfor blive udsat for utilladelig stor dosis. Dette undgås ved en vinkling 10-20° fra midtsagittalplanet. Herved mindskes dosis tillige til oesophagus og trachea.

pulmones: for at mindske dosis lægges nederste feltgrænse så langt proximalt som primærtumors lokalisation tillader det.

Strålekvalitet: anteriort fotonfelt fra lineær accelerator (4-16 MVR) vinklet 10-20° og med SSD = 100 cm, som måles til feltkrydset.

Boost: i tilfælde hvor det anteriore felt ikke kan sikre en tilstrækkelig stor absorberet dosis i den bageste del af targetvolumen i aksillen uden at overskride max.dosis fortil, bør der suppleres med et posterioirt eller lateralt aksilboostfelt (Fig. 21).





Elektronfelt til parasternale lymfeknuder, residuale mamma og thoraxvæg (Fig. 22).

Mediale grænse: 1 cm på den raske side af midtlinien gennem sternum.

Proximale grænse: overkanten af corpus mammae, og således at feltet støder sammen med det anteriore aksil- supra/infraclav.-felt.

Laterale grænse: laterale grænse lægges så den laterale del af corpus mammae samt laterale og distale del af aksilindholdet er inkluderet.

Distale grænse: 1 cm under sulcus inframammalis og således at cikatricen er indeholdt i feltet.

Dybde: corpus mammae bestråles til udsiden af thoraxvæggen, og dybden fastlægges ved ultralydsmålinger som afstanden til pleura -1 cm. Dybden af de parasternale lymfeknuder bestemmes ligeledes ved hjælp af ultralyd. Der måles 3 cm lateralt for midtlinien på den syge side i intercostalrum 2, 3 og 4, og dybden skal være afstanden til pleura + 1/2 cm. I tilfælde hvor dybden ikke er målt, må den ansættes til mindst 3 cm. Er der stor forskel på targetdybden fra corpus mammae og de parasternale lymfeknuder, kan feltet deles i to områder, der behandles med hver sin elektronenergi, og det parasternale felts udstrækning skal da svare til beskrivelsen i afsnit A.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping og til opdeling ved bestråling med forskellige energier.

Bolus: der fremstilles en bolus eller vokskompensation, så targetområdet ligger indenfor 85%-isodosekurven og således, at bageste grænse er sammenfaldende med 85%-kurven.

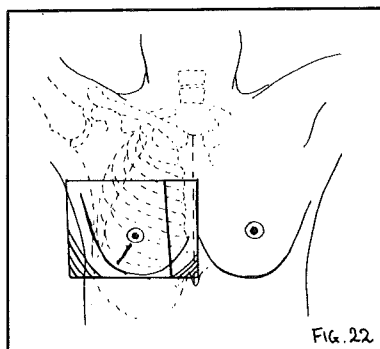
Risikoorganer:

pulmones og evt. cor: en individuel bestemmelse af targetdybden og en hertil svarende bolus er den eneste mulighed for samtidig at sikre fuld dosis i targetområdet og minimal dosis til lunge og hjerte.

cutis: da det er nødvendigt at anvende bolus for at modificere 85%-isodosekurven sv.t. targetdybden, kan strålereaktionen blive så kraftig, at der må indskydes en pause til behandlingen.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet.

**NB!** Bolus placeres først på patienten efter feltindstillingen, og der foretages ingen SSD-korrektion.



"Tumorbed" og tumorektomicikatrice (Fig. 23).

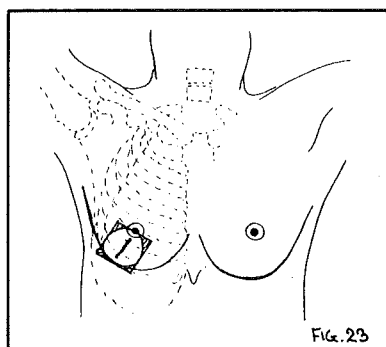
Grænser: området omkring cikatricen med en margin på ca. 3 cm.

Dybde: 1 cm under tumors dybeste begrænsning (bestemmes evt. ud fra præoperativ mammografi eller afmærkning af bunden i "tumorbed" med metalclips).

Bolus: i tilfælde hvor targetdybden varierer indenfor feltet, skal der fremstilles en bolus eller vokskompensation, som sikrer, at targtområdets bageste grænse er sammenfaldende med 85% isodosekurven.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm tilhøjeste punkt i feltet.



F. Behandling af residuale mamma og thoraxvæg med tangentielle felter.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 3 felter fastlagt på følgende måde:

Tangentielle felter til residuale mamma og thoraxvæg (Fig. 24).

Mediale grænse: midtlinien på sternum.

Proximale grænse: infraclav.regionen, således at den mest proximale del af corpus mammae er inkluderet.

Laterale grænse: midtaksillær linien, således at den mest laterale del af mamma med evt. tumorektomicikatrice er inkluderet.

Distale grænse: 1 cm under sulcus inframammalis og således at cikatricen er indeholdt i feltet.

Dybde: til udsiden af thoraxvæggen.

Afdækninger: for at opnå retlinet medial feltindgang bør der anvendes afdækning på både mediale og laterale tangentielle felt (Fig. 25).

Bolus: der anvendes bolus, hvor targetområdet går ud i huden, dvs. 3 cm på begge sider af cikatricen.

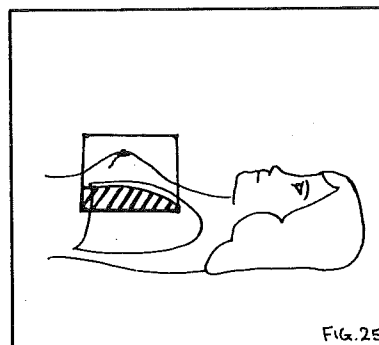
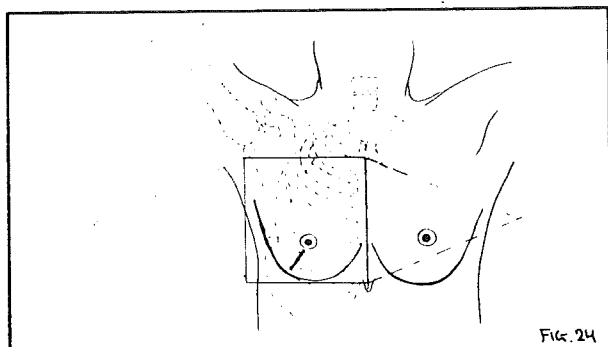
Risikoorganer:

pulmones: kun et lille volumen medbestråles, da man kun ønsker dosis til udsiden af thoraxvæggen og ikke medtager parasternale lymfeknuder.

modsidige thoraxvæg: af hensyn til evt. opståen af cancer i modsidige bryst og dermed senere bestråling på modsidige thoraxvæg, er retlinet medial feltindgang mest formålstjenlig.

cutis: for at undgå pauser pga. hudreaktion på cikatriceområdet, tilrådes det, at der kun anvendes bolus under sidste halvdel af behandlingen.

Strålekvalitet: mediant og lateralt fotonfelt fra lineær accelerator (4-8 MVR). Vinkling bestemmes af mediale og laterale feltindgang, og en homogen dosis opnås ved brug af individuelle kiler eller kompensationsfiltre. SSD = 100 cm til feltindgang.



"Tumorbed" og tumorektomicikatrice (Fig. 26).

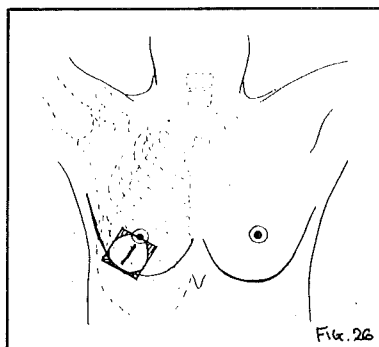
Grænser: området omkring cikatricen med en margin på ca. 3 cm.

Dybde: 1 cm under tumors dybeste begrænsning (bestemmes evt. ud fra præoperativ mammografi eller afmærkning af bunden i "tumorbed" med metalclips).

Bolus: i tilfælde hvor targetdybden varierer indenfor feltet, skal der fremstilles en bolus eller vokskompensation, som sikrer, at targetområdets bageste grænse er sammenfaldende med 85%-isodosekurven.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet. I tilfælde hvor det ikke er muligt at anvende elektronbestråling, kan der benyttes et anteriort shaped fotonfelt eller indskrænkede tangentille felter fra cobolt eller lineær accelerator (4-6 MVR), og der må da fremstilles en bolus.



#### G. Behandling af residuale mamma og thoraxvæg med elektronbestråling.

Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af 2 elektronfelter fastlagt på følgende måde:

Elektronfelt mod residuale mamma og thoraxvæg (Fig. 27).

Mediale grænse: midtlinjen på sternum.

Proximale grænse: infraclav.regionen, således at den mest proximale del af corpus mammae er inkluderet.

Laterale grænse: midtaksillærlinien, således at den mest laterale del af mamma med evt. tumorektomicikatrice er inkluderet.

Distale grænse: 1 cm under sulcus inframammalis og således at cikatricen er indeholdt i feltet.

Dybde: til udside af thoraxvæg - bestemmes ved ultralyd som afstanden til pleura -1 cm.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

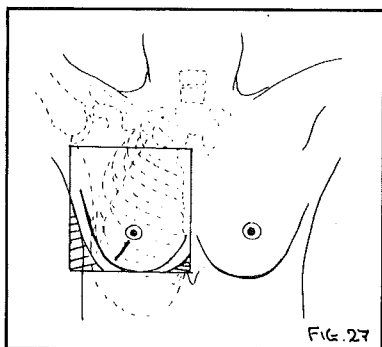
Bolus: der fremstilles en bolus, så targetområdet ligger indenfor 85%-isodosekurven og således, at bageste grænse er sammenfaldende med 85%-kurven.

Risikoorganer:

pulmones: kun et lille volumen medbestråles, da man kun ønsker dosis til udsiden af thoraxvæggen og ikke medtager parasternale lymfeknuder.

cutis: da det er nødvendigt at anvende bolus for at modificere 85%-isodosekurven sv.t. targetdybden, kan strålereaktionen blive så kraftig, at der må indskydes en pause i behandlingen.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi så største targetdybde er sammenfaldende med 85% dybdedosis. Af hensyn til krumningen af thoraxvæg og corpus mammae er det formålstjenligt at vinkle feltet 20-30° bort fra midtsagittalplanet. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet.



Elektronfelt mod "tumorbed" og tumorektomicikatrice (Fig. 28).

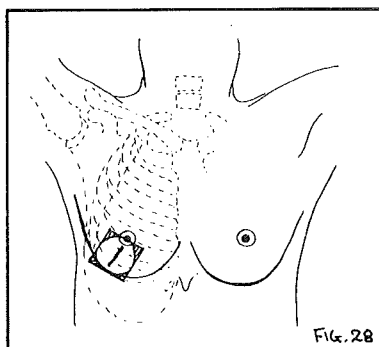
Grænser: området omkring cikatricen med en margin på ca. 3 cm.

Dybde: 1 cm under tumors dybeste begrænsning (betemmes ud fra præoperativ mammografi eller afmærkning af bunden i "tumorbed" med metalclips).

Bolus: i tilfælde hvor targetdybden varierer indenfor feltet, skal der fremstilles en bolus eller vokskompensation, som sikrer, at targetområdets bageste grænse er sammenfaldende med 85%-isodosekurven.

Afdækninger: der kan bruges afdækninger til feltshaping.

Strålekvalitet: anteriort shaped elektronfelt med en energi, så største targetdybde er sammenfaldende med 85%-dybdedosis. SSD = 100 cm til højeste punkt i feltet.



### Rekommenderede stråledoser og fraktionering.

Specifikationen af absorberede doser sker som angivet i ICRU 29. Planlægningen af første del af en behandling bør foretages således, at hvert felt behandles hver behandlingsdag, og så alle felter får samme antal fraktioner.

Desuden gælder følgende:

Behandlingen gives over 24 fraktioner med 5 fraktioner pr. uge til nedenstående absorberede doser:

1. lymfeknude aksil-supra/infraclav.  $D_{T,median} = 48.00$  Gy.
2. parasternale lymfeknuder.  $D_{T,median} = 48.00$  Gy.
3. thoraxvæg med residuale mamma.  $D_{T,median} = 48.00$  Gy.

For område 1 må  $D_{T,max}$  ikke overstige 52.80 Gy, så hvis patientens a-p mål er så store, at  $D_{T,median}$  må nedsættes, må der suppleres med boost behandling mod området.

Efter de 24 fraktioner holdes om nødvendigt 1-2 ugers pause.

Behandlingen afsluttes med boost mod tumorområde og cicatrice på mindst 5 daglige fraktioner, absorberet dosis på  $D_{T,median} = 2,00$  Gy. Antallet af fraktioner afhænger af operationens radikalitet.

### OVARIALBESTRÅLING (KASTRATION)

Target: På grund af ovariernes usikre position er det nødvendigt at inkludere hele det lille bækken. Det definerede targetområde vil normalt være dækket ind af opponerede forfra-bagfrafelter fastlagt på følgende måde:

Proximale grænse: promontoriet

Laterale grænse: 1-2 cm lateralt for linea terminalis

Distale grænse: distale begrænsning af foraminae obturatoriae

Feltstørrelse: almindeligvis 15 x 13 cm

Feltseparationen (a-p mål) bestemmes ved feltkrydset.

Strålekvalitet: opponerende forfra-bagfra fotonfelter fra lineær accelerator (4-16 MVR) eller cobolt apparat.

Dosis:  $D_T, \text{median} = 15,00$  Gy givet over 5 fraktioner med daglig behandling på begge felter. Behandlingsvarighed 5-7 dage afhængig af start i forhold til week-end. Ovariebestrålingen påbegyndes hurtigst muligt efter randomiseringen.

# Oversigtsbillede med angivelse af beliggenheden af de enkelte CT-snit

Fig. 29

Fig. 30 →

Fig. 31 →

Fig. 32 →

Fig. 33 →

Fig. 34 →

Fig. 35 →

Fig. 36 →

Fig. 37 →

Fig. 38 →



Fig. 30

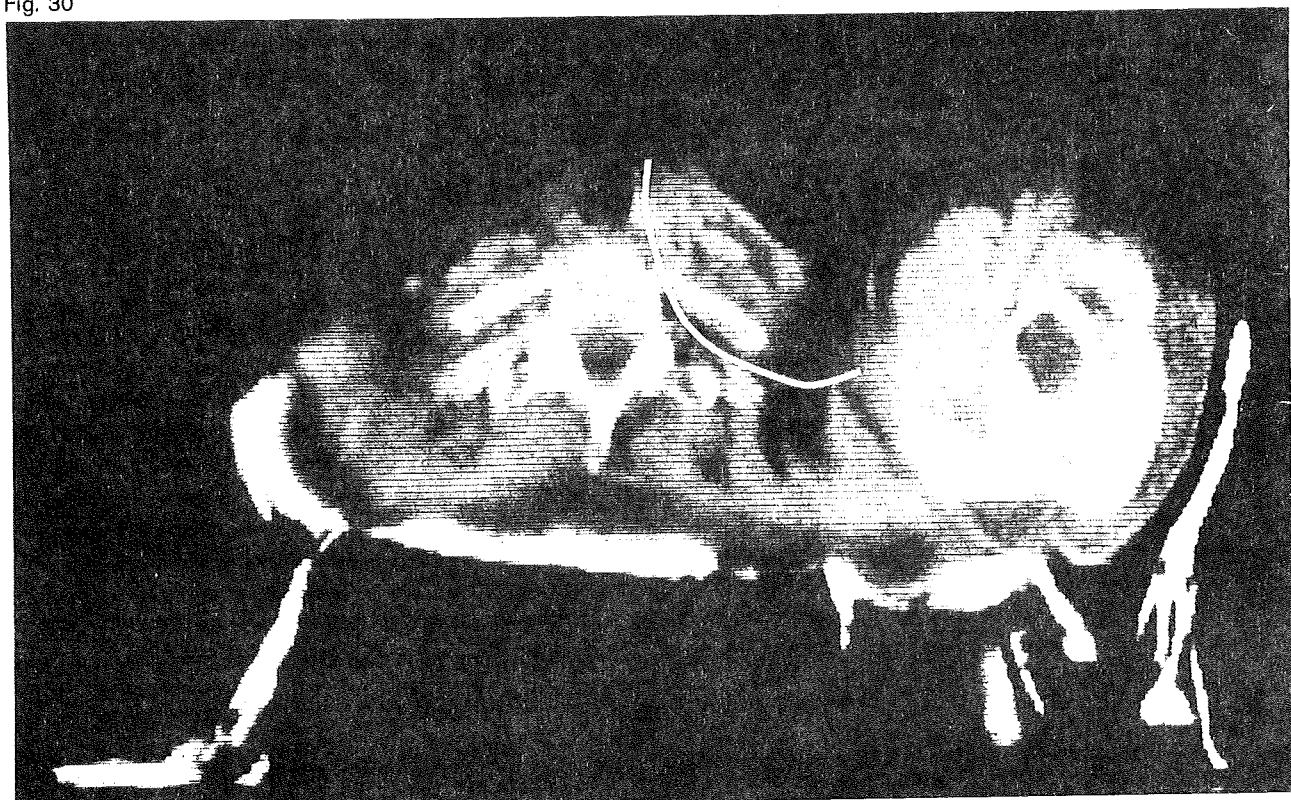


Fig. 31

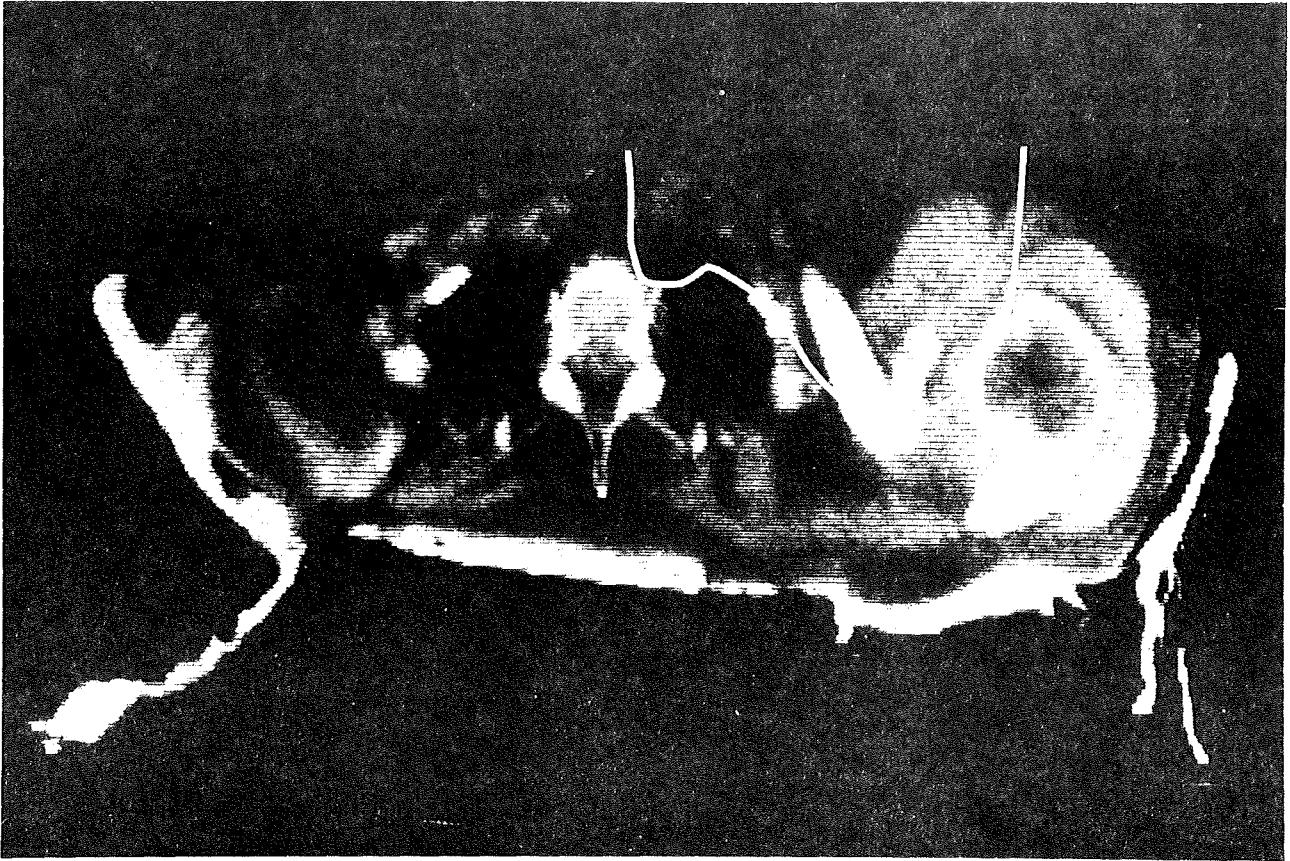


Fig. 32

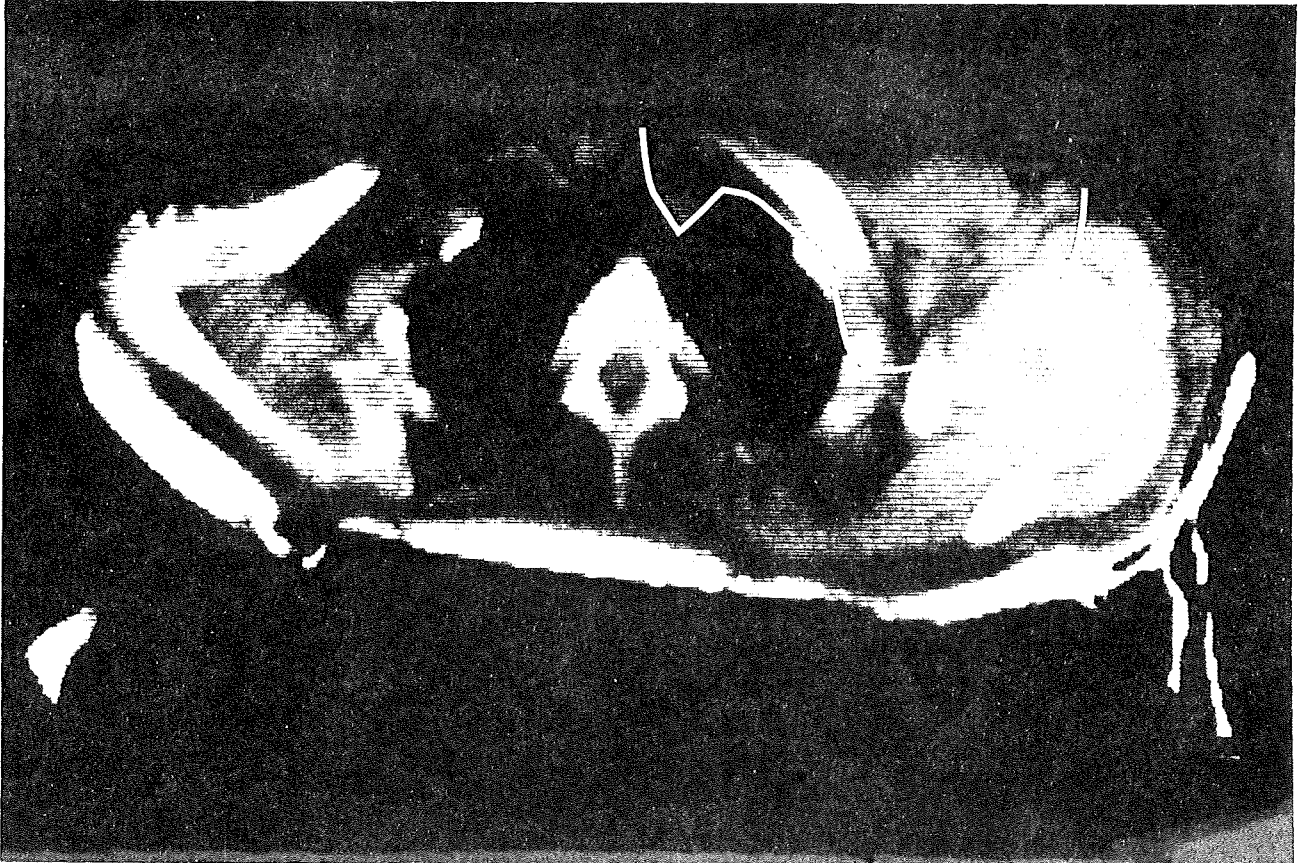




Fig. 33

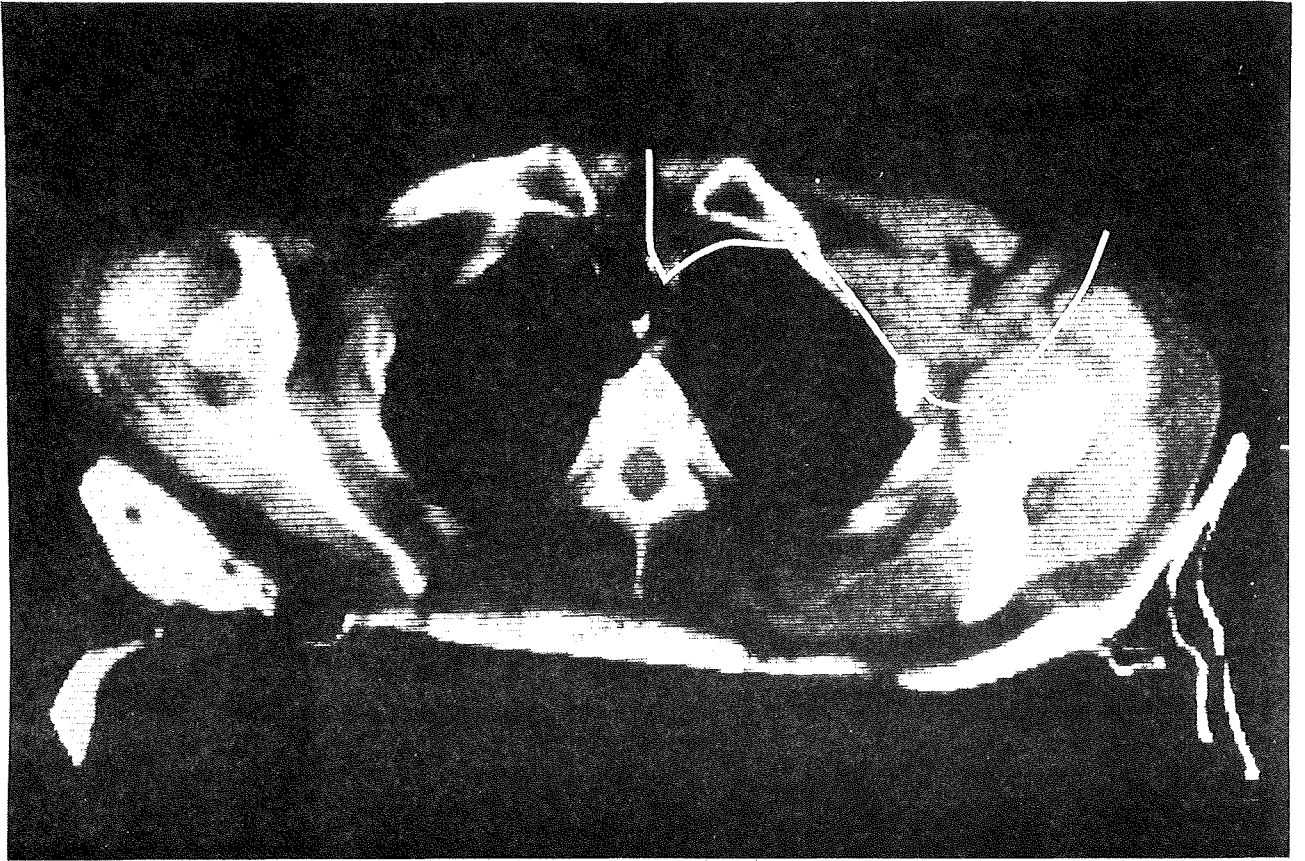


Fig.34

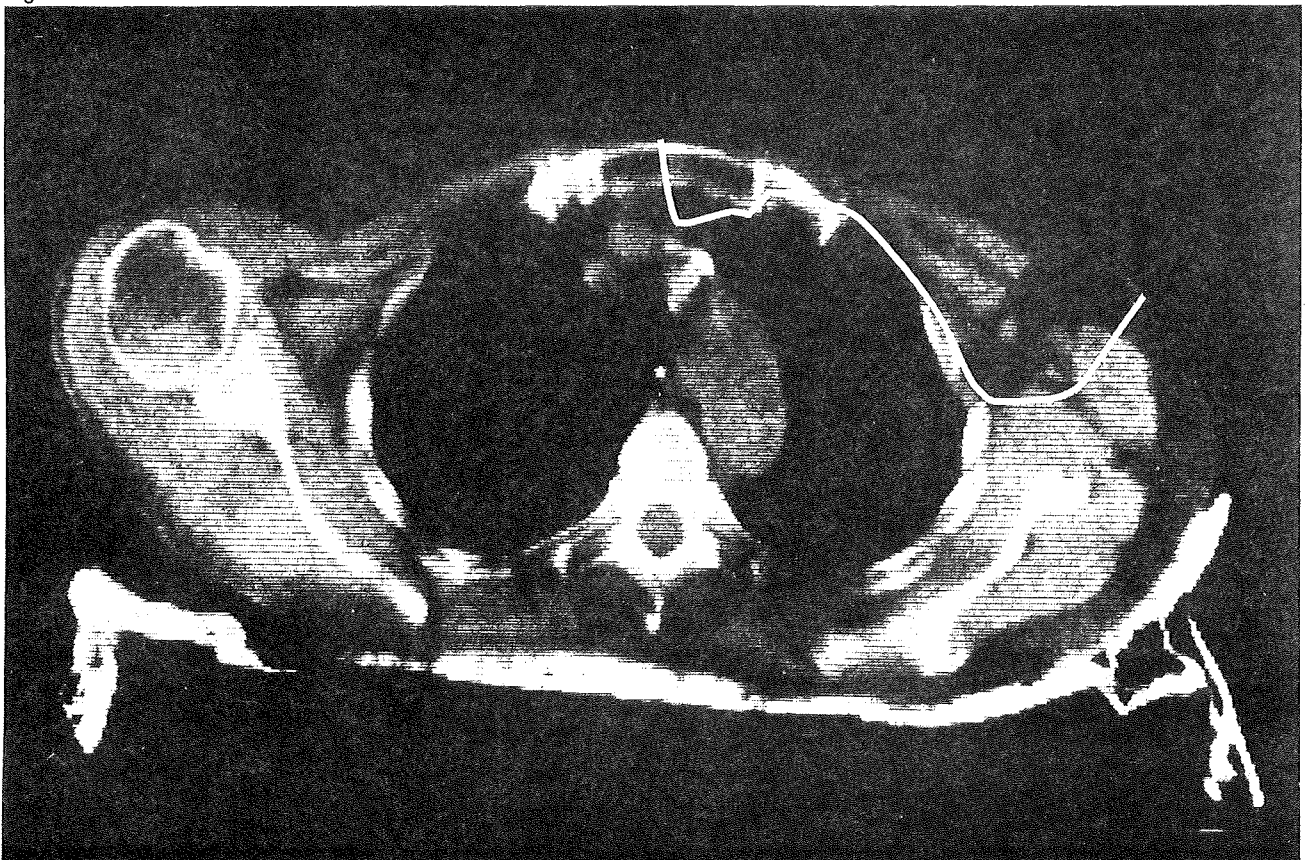


Fig. 35

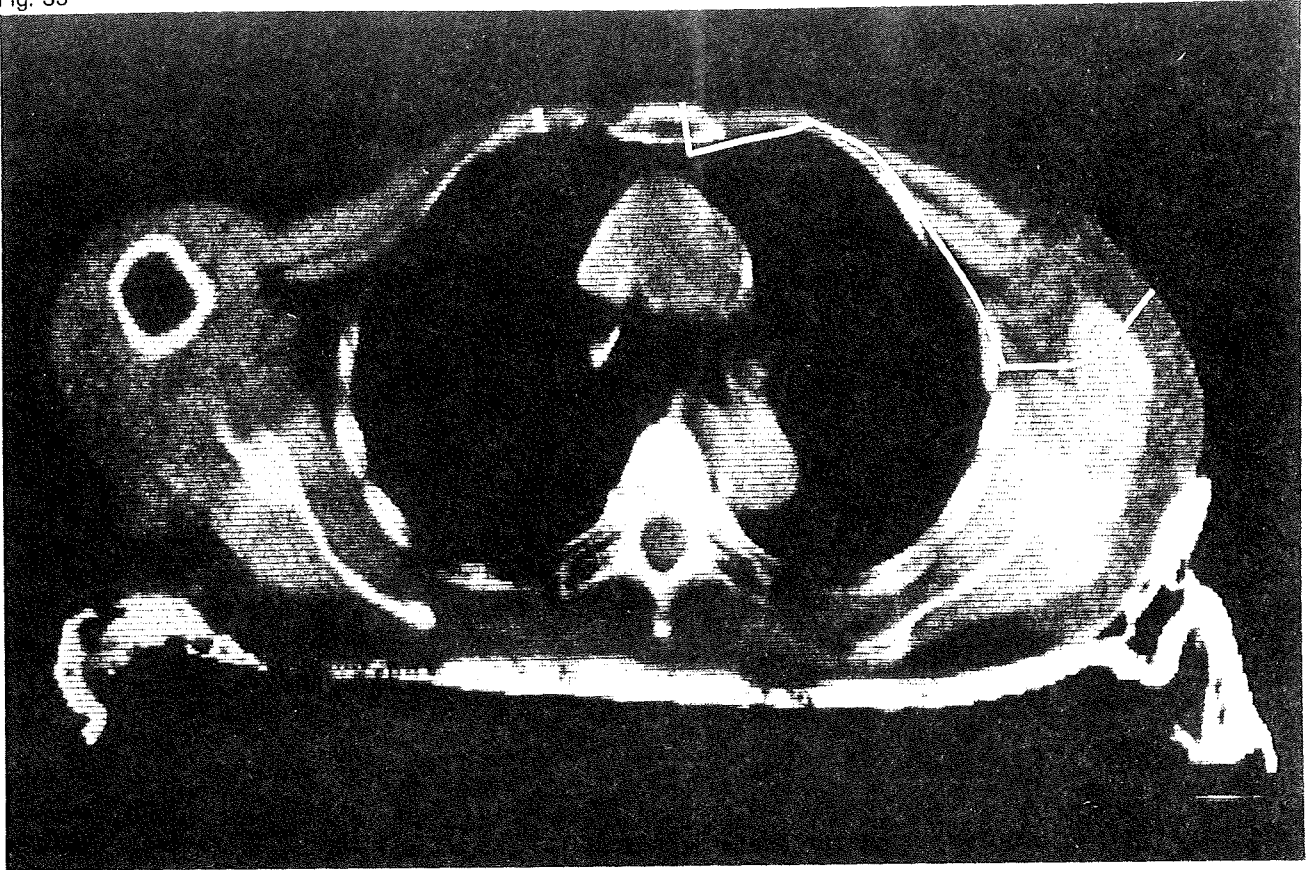


Fig. 36

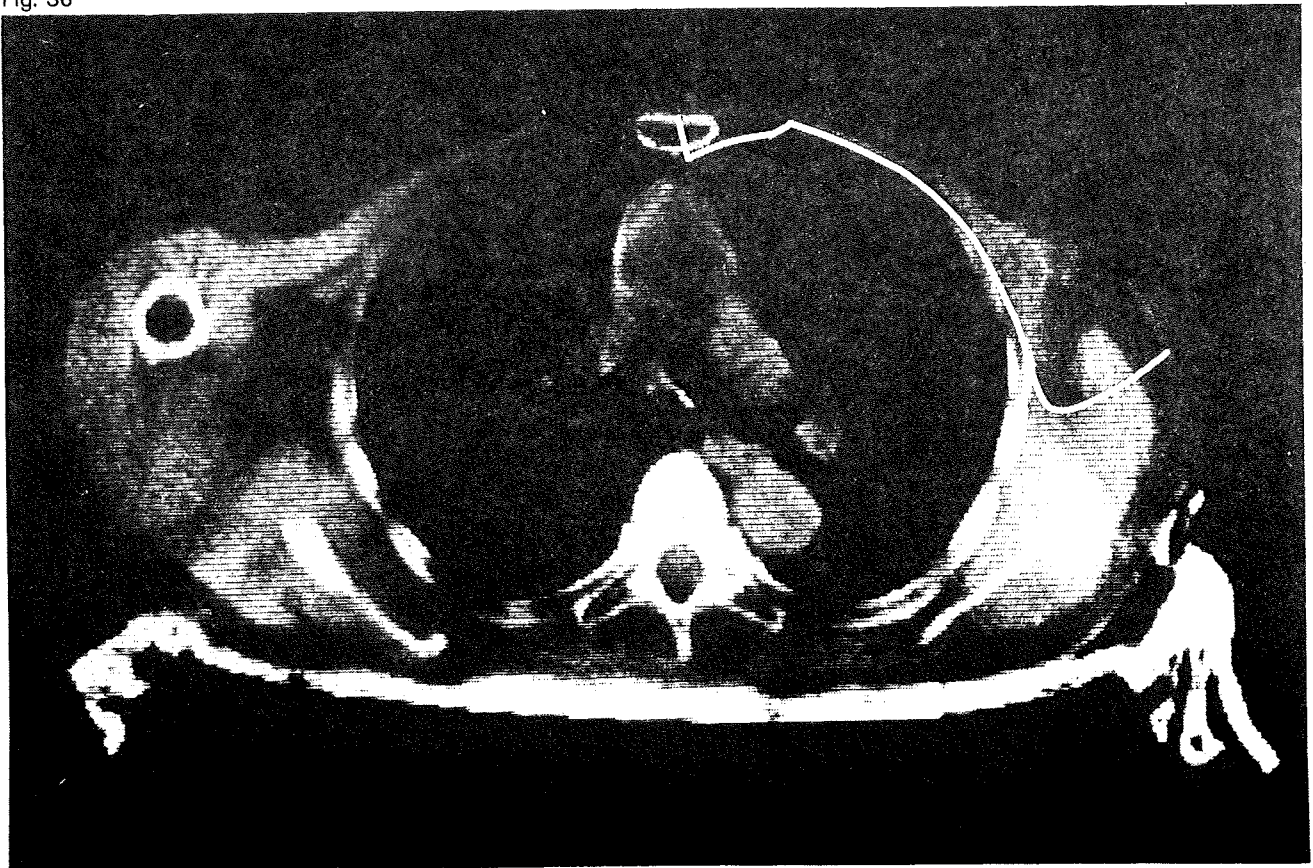


Fig. 37

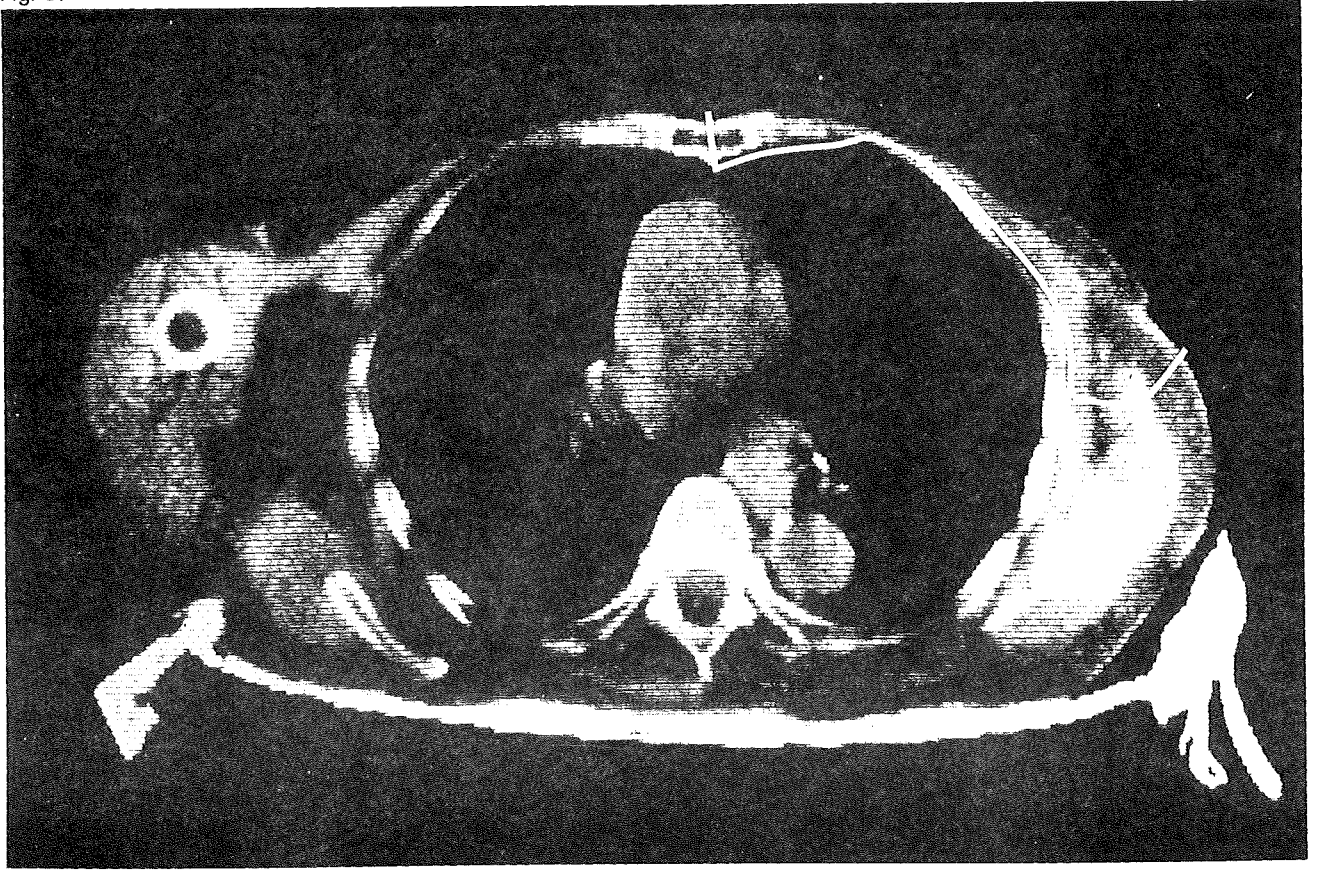
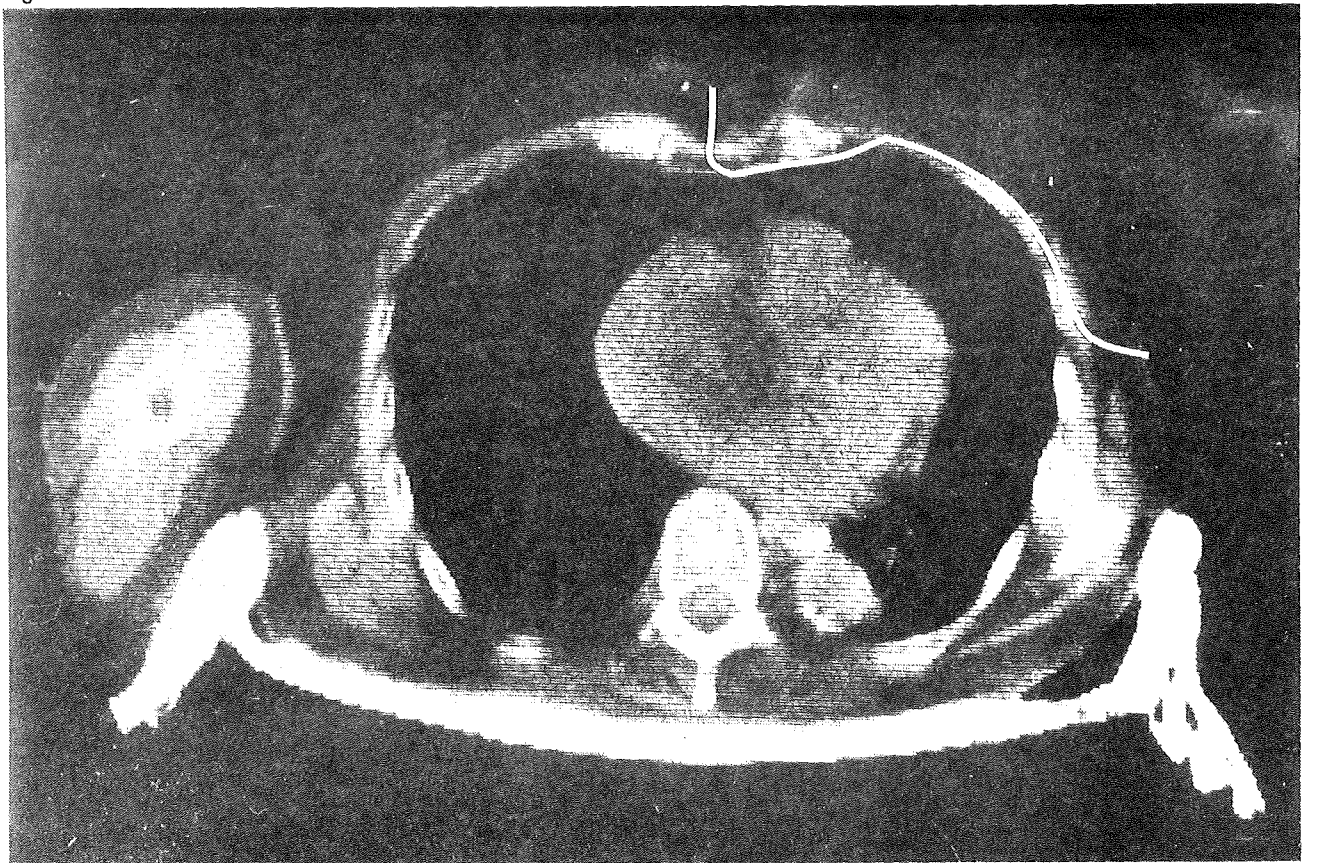
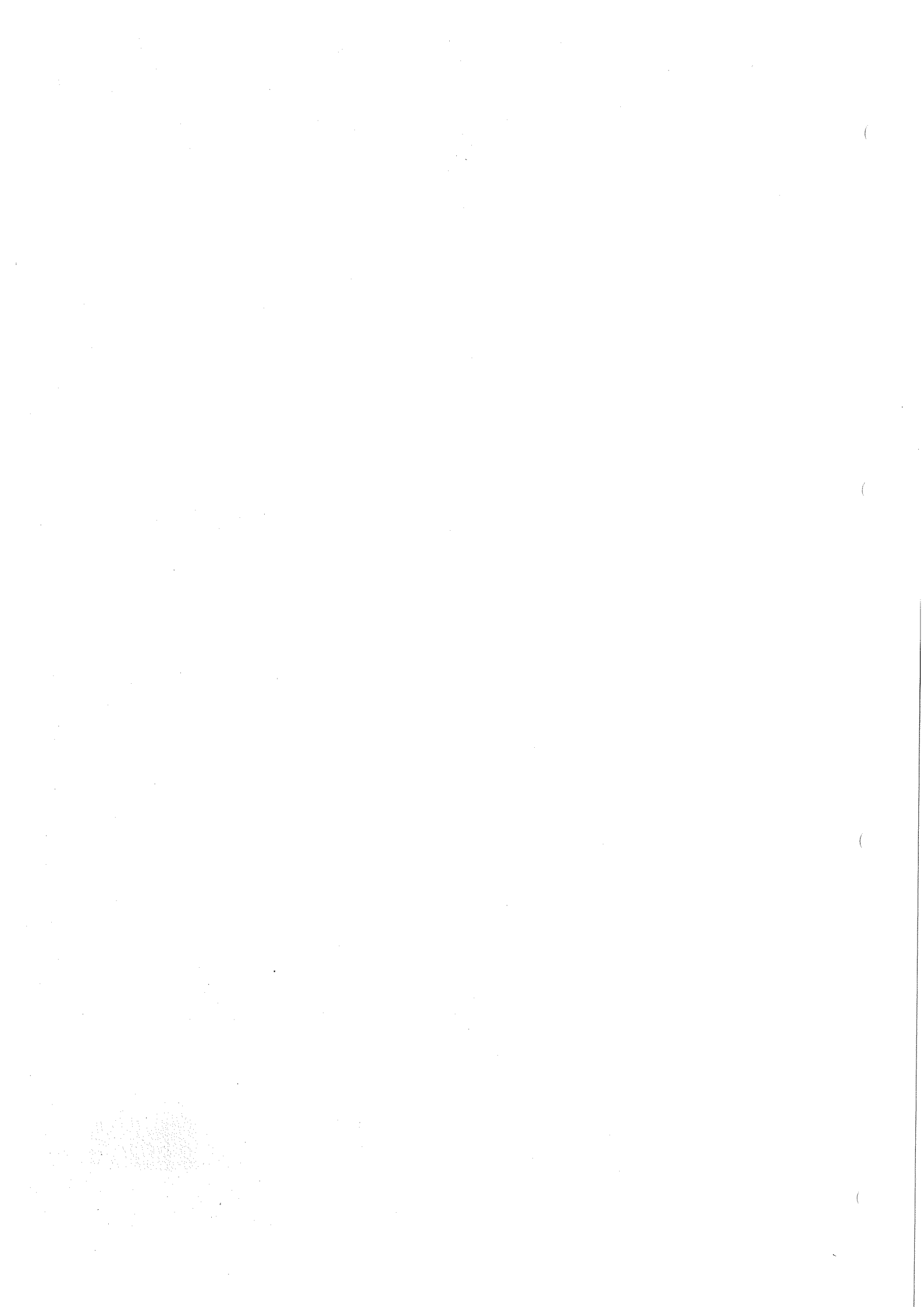


Fig. 38





## II,4 MEDICINSK BEHANDLING

### REGIMER, DOSER

I DBCG-89 protokollerne vil blive anvendt cytostatisk kombinationsbehandling omfattende cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil (CMF) eller cyklofosfamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF), endokrin behandling med tamoksifen og megestrolacetat samt behandling med difosfonatet pamidronat.

Behandlingsdoser af de anvendte cytostatika beregnes på basis af overflade på tidspunktet for behandlingens start.

I hver behandlingsserie med CMF gives nedenstående doser af cytostatika i.v.:

inj. cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1

inj. metotrexat  $40 \text{ mg/m}^2$  dag 1

inj. 5-fluorouracil  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1

Denne behandling gentages hver 3. uge, i alt 9 gange.

I hver behandlingsserie med CEF gives nedenstående doser af cytostatika i.v.:

inj. cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1

inj. epirubicin  $60 \text{ mg/m}^2$  dag 1

inj. 5-fluorouracil  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1

Denne behandling gentages hver 3. uge, i alt 9 gange.

Hos patienter som samtidig får postoperativ strålebehandling gives i 2. og evt. 3. behandlingsserie (under den pågående strålebehandling) med CMF eller CEF kun cyklofosfamid med en dosis på  $850 \text{ mg/m}^2$ .

Enkeltdosis af cyklofosfamid rundes op til nærmeste dosis delelig med 50, af metotrexat og epirubicin til nærmeste dosis delelig med 5 og af 5-fluorouracil til nærmeste dosis delelig med 50.

Doseringen af tamoksifen er 30 mg 1 gang daglig (morgen eller aften).

Doseringen af megestrolacetat er 160 mg 1 gang daglig (morgen eller aften).

Doseringen af pamidronat er 150 mg 2 gange daglig (1/2 time før morgen- og aftenmåltid).

### MEDIKAMENTER, DOSERINGSFORM

Cyklofosfamid, tørstof i hætteglas med 100, 200, 500 og 1000 mg. Opløses i sterilt vand svarende til 20 mg/ml. Injiceres direkte i.v. umiddelbart før eller efter de øvrige cytostatika.

Metotrexat forefindes dels som tørstof i hætteglas med 50 mg, (opløses i 10 ml isotonisk NaCl), dels i opløst form, 25 mg/ml, i hætteglas af forskellige størrelser. Injiceres direkte i.v. umiddelbart før eller efter de øvrige cytostatika.

5-fluorouracil, vandig opløsning i ampuller på 5 ml med 50 mg/ml

eller hætteglas på 5 og 10 ml med 50 mg/ml. Injiceres direkte i.v. umiddelbart før eller efter de øvrige cytostatika.

Epirubicin forefindes som tørstof i hætteglas med 5 mg og 50 mg. Opløses i sterilt vand svarende til 1 mg/ml.

Alle cytostatika injiceres gennem samme kanyle (Butterfly eller lign.).

Tamoksifen, tabletter à 30 mg.

Megestrolacetat, tabletter à 160 mg.

Pamidronat, tabletter à 75 mg.

#### DOSISMODIFIKATIONER, BIVIRKNINGER

Dosis af cyklofosfamid, metotrexat, 5-fluorouracil og epirubicin reguleres efter de hæmatologiske værdier i henhold til følgende:

Hæmatologisk toksicitet					relativ dosis
grad 0	leukocyttal	>	3000/ul	)	100%
	trombocyttal	>	100.00/ul	)	
grad I	leukocyttal	≥	2000/ul	)	50%
	trombocyttal	≥	50.000/ul	)	
grad II	leukocyttal	≥	1000/ul	)	0%
	trombocyttal	≥	25.000/ul	)	
grad III	leukocyttal	<	1000/ul	)	0%
	trombocyttal	<	25.000/ul	)	

#### Bemærkninger vedr. hæmatologisk toksicitet:

Såfremt der på dag 1 i en behandlingsserie er hæmatologisk toksicitet grad II-III skal leukocyttal og trombocyttal kontrolleres ugentlig indtil stigning på mindst 1 grad. Ny behandlingsserie startes først når værdierne er mindst svarende til hæmatologisk toksicitet grad I (leukocyttal mindst 2000/ul, trombocyttal mindst 50.000/ul). Hvis en planlagt behandlingsserie af denne grund må udsættes mere end 2 uger, springes den pågældende serie over (men betragtes som givet med dosis 0). Hvis den hæmatologiske toksicitet har været grad III, gives i næste serie kun 50% dosis, uanset om værdierne da er normale (grad 0).

#### Øvrige bivirkninger:

Cyklofosfamid og epirubicin kan give midlertidigt håraffald. Patienten skal orienteres om denne mulige bivirkning.

Cyklofosfamid, epirubicin og 5-fluorouracil kan give kvalme og opkastninger, som optræder hos ca. 50% af patienterne, som regel

1-4 timer efter at stoffet er givet. Disse symptomer indicerer sædvanligvis ikke dosisreduktion, og symptomerne kan som regel behandles med phenothiaziner, antihistaminer, primperan eller steroid.

Metotrexat, epirubicin og 5-fluorouracil kan fremkalde stomatit, pharyngit og oesophagit. I svære tilfælde kan dette symptom indicere reduktion af dosis, således at der ved næste behandling maksimalt gives 75%.

Metotrexat og 5-fluorouracil kan fremkalde diaré, som kan forudgå stomatitten. Symptomet indicerer reduktion af dosis, således at der ved næste behandling maksimalt gives 75%.

Cyklofosfamid kan i sjældne tilfælde fremkalde hæmaturi (som regel forudgået af dysuri). Dysuri indicerer ikke afbrydelse af behandlingen. Hæmaturi kræver cystoskopi for at få afgjort, om det drejer sig om hæmoragisk cystit. Hvis dette bekræftes, må behandlingen med cyklofosfamid seponeres varigt. Det er væsentligt at opfordre patienten til rigelig peroral væskeindtagelse det første døgn efter behandlingen, idet høj diurese nedsætter risikoen for udvikling af hæmoragisk cystit.

Metotrexat må ikke gives, hvis se-kreatinin overstiger øvre normalværdi.

Epirubicin er lokalirriterende og kan give nekrose ved paravenøs injektion. Endvidere kan stoffet give kardiomyopati, som dog forekommer yderst sjældent ved kumulativ dosis under  $1000 \text{ mg/m}^2$ .

Bivirkninger ved tamoksifen behandling er sjældne og midlertidig seponering kun nødvendig hos 2-3% af patienterne. De hyppigste bivirkninger er hedeture samt midlertidig tørhed i øjne og mund. Bivirkningerne ved behandling med megestrolacetat vil kun hos få procent af patienterne nødvendiggøre seponering af behandlingen. De hyppigst optrædende bivirkninger er væskeretention, tromboflebit og let øget appetit.

Pamidronat har en vis lokalirriterende virkning på slimhinder og kan give anledning til gastrointestinale bivirkninger med smerter i epigastriet og kvalme, men ved døgn doser på  $\leq 300 \text{ mg}$  iagttages disse problemer hos  $< 10\%$  af patienterne. Ca. halvdelen af de patienter, der behandles med pamidronat, får en forbigående temperaturforhøjelse på op til  $1-2^\circ\text{C}$ , som kan være ledsaget af let utilpashed med myalgier. Temperaturforhøjelsen har maximum 2 døgn efter start af behandlingen og er afklinget efter 4 dage. I samme tidsrum kan iagttages en forbigående lymfopeni og granulocytose, som begge kulminerer 2 døgn efter start af behandlingen, og som væsentligst forekommer hos de samme patienter, der får temperaturforhøjelse. Disse fænomener har tilsyneladende ingen patologisk betydning, og de optræder ikke igen under fortsat behandling. Hos patienter, hvor der optræder gastrointestinale bivirkninger, seponeres pamidronat i 3 uger. Hvis der herefter fortsat er bivirkninger, seponeres behandlingen varigt. Hvis bivirkningerne efter 3 ugers forløb er svundet, genoptages behandlingen med  $150 \text{ mg dgl.}$  (aftendosis seponeres). Såfremt dette tåles, øges dosis til  $300 \text{ mg dgl.}$  igen efter

3 uger. Hvis dette påny giver anledning til problemer fortsættes med 150 mg dgl. (aftendosis seponeres).

Såfremt en behandling på grund af bivirkninger eller andre forhold varigt må seponeres, skal patienten fortsætte i det pågældende regime med dosis 0.

#### REGISTRERING AF NON-HÆMATOLOGISKE BIVIRKNINGER

Ved hver kontrol udspørges om bivirkninger med henblik på evt. dosisreduktion. Det drejer sig om følgende:

- A. Kvalme og opkastninger
- B. Diaré
- C. Slimhindeaffektioner
- D. Andre (specificeres)

Bivirkning A - D gradueres som følger:

0 = ingen, 1 = let, 2 = moderat, 3 = svær, 4 = livstruende.

Bivirkning grad 0 - 2 kræver normalt ikke dosisreduktion.

Bivirkning grad 3 - 4 kræver midlertidig seponering af behandling, evt. dosisreduktion, se i øvrigt som beskrevet ovenfor.

Endvidere registreres følgende bivirkninger:

- E. Menstruationsforhold (præmenopausale)
- F. Håraffald

Bivirkning E gradueres som følger:

0 = normale menstruationsforhold, 1 = menoragi, 2 = oligomenoré ( $\leq 100\%$  forøgelse af intervaller), 3 = oligomenoré (100-200% forøgelse af intervaller), 4 = amenoré.

Bivirkning F gradueres som følger:

0 = ingen bivirkning, 1 = let til moderat håraffald, som ikke kræver paryk, 2 = svært til totalt håraffald, som kræver paryk.



### III PROTOKOLALLOKERING, SKEMAER, RANDOMISERING

III,1	Protokolallokering for patienter med invasivt karcinom	side 106
	Adjuverende behandling	side 106
	Postoperativ strålebehandling	side 106
III,2	Skitse over protokolsammenhæng	side 107
III,3	Skemaer	side 108/09
III,4	Randomisering	side 108/09
	Historisk kontrol	side 108/09
	Geografisk lodtrækning	side 109/10
	Patientens valg	side 109/10
	Lodtrækning	side 110/11
	Praktiske forholdsregler	side 110/11

### III,1 PROTOKOLALLOKERING FOR PATIENTER MED INVASIVT KARCINOM

Patienter med primær cancer mammae vil blive allokeret til primær kirurgisk behandling, mastektomi eller tumorektomi, med efterfølgende kontrol eller supplerende behandling, strålebehandling og/eller medicinsk behandling.

Disse behandlinger/kontroller vil blive gennemført som led i en række kontrollerede prospektive undersøgelser (DBCG-89-protokollerne). Sammenhængen mellem disse protokoller er skematisk vist på figuren, afsnit III,2.

#### ADJUVERENDE BEHANDLING

I henhold til resultatet af de histopatologiske undersøgelser vil patienterne postoperativt blive klassificeret som gruppe I (lavrisiko) eller gruppe II (højrisiko) patienter efter følgende kriterier:

Gruppe I: Tumors største diameter  $\leq$  5 cm og 4 eller flere aksillymfeknuder, alle uden metastasering.  
For præmenopausale med duktalt karcinom kræves endvidere anaplasigrad I.

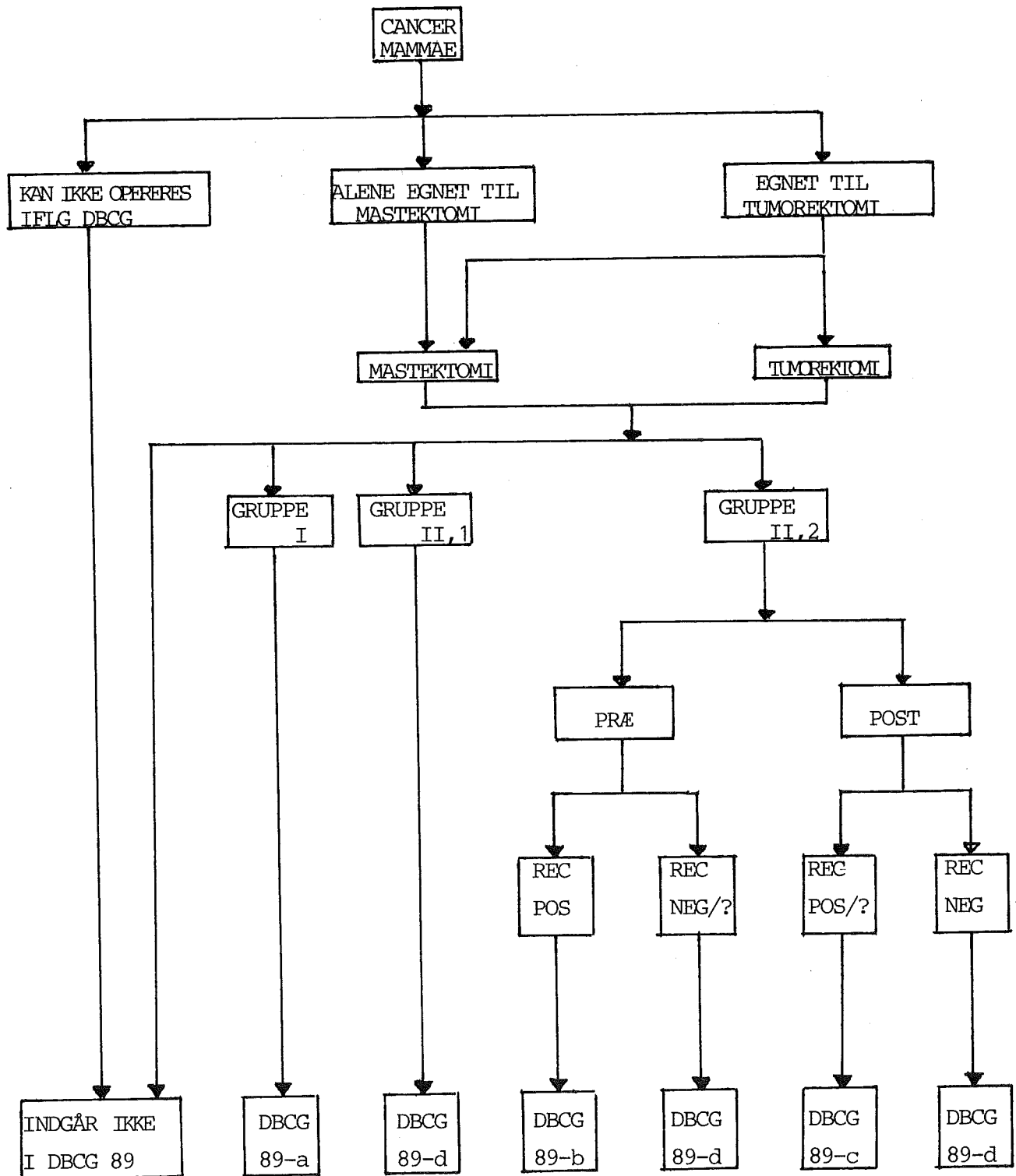
Gruppe II: Tumors største diameter  $>$  5 cm, eller metastasering til 1 eller flere aksillymfeknuder, eller for præmenopausale med duktalt karcinom anaplasigrad II-III.

#### POSTOPERATIV STRÅLEBEHANDLING

Strålebehandlingen til samtlige patientgrupper gives efter følgende regler:

1. Efter tumorektomi gives altid strålebehandling (højvoltagebehandling).
2. Efter mastektomi gives strålebehandling til patienter, som er  $\leq$  45 år med 4 eller flere metastatiske lymfeknuder i aksillen, samt til patienter, hvor der er fundet tumorgennemvækst af den profunde resektionsflade.

III,2 SKITSE OVER PROTOKOLSAMMENHÆNG



- GRUPPE I: Lymfeknudenegative og tumor  $\leq$  5 cm (for præmenopausale anaplasigrad I og postmenopausale anaplasigrad 1-3).
- GRUPPE II,1: Præmenopausale, lymfeknudenegative og tumor  $\leq$  5 cm, anaplasigrad 2-3.
- GRUPPE II,2: Præ- og postmenopausale, lymfeknudepositiv eller tumor  $>$  5 cm.



### III,3 SKEMAER

For alle patienter med nydiagnosticeret invasiv cancer mammae (uanset alder og evt. protokolindgang) udfyldes Mammaskema. Hvis patienten opereres, udfyldes desuden Patologiskema. Kopi af mamma- og patologiskema sendes umiddelbart efter operationen (diagnosticeringen) til DBCG, sekretariatet. Hvis en patient skal kontrolleres/behandles på en anden afdeling, skal der desuden sendes mamma- og patologiskema, sammen med de øvrige journaloplysninger, til den kontrollerende/behandlende afdeling.

For patienter, der indgår i DBCG 89-a-d anføres resultatet af objektiv klinisk undersøgelse samt medicindosis og bivirkninger på Flow-sheet. Ved udgangen af en af de postoperative behandlingsprotokoller udfyldes Off study card.

### III,4 RANDOMISERING

Når man ønsker at undersøge, hvilken af to behandlinger der er bedst, kan man tænke sig, at det kan ske på en af de måder, der er skitseret nedenfor. Bedst kan i denne forbindelse betyde, at behandlingen øger chancer for helbredelse, eller at behandlingen har færre bivirkninger.

#### HISTORISK KONTROL

Hvis man ønsker at sammenligne to behandlinger, og den ene behandling tidligere er anvendt, enten i Danmark eller i udlandet, mens den anden behandling er en ny, eksperimentel behandling, kan man måske forestille sig straks at introducere den nye behandling og anvende den for alle patienter. Man vil så kunne sammenligne behandlingsresultaterne ved den tidligere og den nye behandling.

Men en sådan sammenligning vil være meget vanskelig at foretage, da det vil være meget usikkert, om de forhold, der er af betydning for sygdomsforløbet, er de samme i de to patientgrupper. Selvfølgelig kan man kontrollere, at alder og andre objektivt målelige faktorer er ens i de to patientgrupper. Men hvis det f.eks. er sådan, at patienter kun kan betragtes som egnede til den nye behandling efter visse undersøgelser (f.eks. måling af leukocyttal), kan man risikere, at denne undersøgelse ikke er foretaget for de tidligere patienter. Man kan altså risikere, at de to patientgrupper ikke er "ens", fordi de tidligere patienter alle blev behandlet uden hensyn til f.eks. leukocyttallet.

Hvis den nye, eksperimentelle behandling i nogle tilfælde har alvorlige bivirkninger, kan man også risikere, at denne nye behandling fortrinsvis bliver anvendt for patienter, hvor lægen skønner, at prognosen er forholdsvis dårlig. Og det betyder, at selv om de to patientgrupper er "ens" med hensyn til de målinger, der er foretaget, kan man ikke være sikker på, at patientgrupperne er "ens" med hensyn til alle de faktorer, der er af betydning for sygdommens udvikling.

I det landsdækkende DBCG program har kriterierne for inddelingen i lav- og højrisikogrupper stort set været uændret, og man kan

måske godt tænke sig, at metoden med en historisk kontrol kan anvendes. Men man må dog regne med, at der kan ske ændringer i klassifikationen, f.eks. kan en ændring af den kirurgiske teknik medføre, at der sker en ændring i grundlaget for bedømmelsen af, om der er sket en spredning til lymfeknuderne i aksillen.

Det er selvfølgelig rigtigt, at erfaringerne fra DBCG 77 og DBCG 82 kan give et godt skøn over prognosen for de patienter, der i de nærmeste år klassificeres som lavrisikopatienter, og for de højrisikopatienter, der vil blive behandlet med CMF eller tamoksifen. Når man i DBCG 89 ikke anvender historisk kontrol, skyldes det også, at der med DBCG 89 sker ændringer, som kan være af betydning. F.eks. medregnes perimenopausale patienter nu som postmenopausale patienter og tidligere som præmenopausale (og i DBCG 77 og DBCG 82 kan de perimenopausale patienter ikke identificeres), og doseringen af kemoterapien er nu noget anderledes end tidligere. Dertil kommer, at der som nævnt sker ændringer i de diagnostiske procedurer, ligesom der kan ske ændringer i recidivbehandlingen. Altsammen forhold, der bevirker, at man selv ikke i DBCG projektet kan anvende historisk kontrol. Når man ønsker at sammenligne en tidligere og en ny behandling, og man ikke forventer en stor forskel, vil det være afgørende, at der ikke er en skævhed i skønnet over den tidligere behandlings effekt.

#### GEOGRAFISK LODTRÆKNING

Hvis man ønsker at sammenligne to behandlinger, kunne man måske forestille sig, at dette kan ske ved, at man på nogle hospitaler anvender den ene behandling, og på andre hospitaler anvender den anden behandling. Indvendingerne mod denne metode er helt analoge til indvendingerne mod en sammenligning af de to behandlinger ved anvendelse af en historisk kontrol. Dertil kommer, at en sådan undersøgelse formentlig skal anmeldes til Den Centrale Videnskabetiske Komité med deraf følgende krav om information af patienter analog til den information, der gives, hvis behandlingen fastlægges ved lodtrækning. Rent bortset fra, at man næppe vil få tilladelse til at foretage en undersøgelse, som er baseret på en geografisk lodtrækning (eller på en historisk kontrol).

#### PATIENTENS VALG

Man kan måske også tænke sig at sammenligne to behandlinger ved, at patienten selv vælger behandling. I den situation, hvor patienten selv skal vælge behandlingen, vil hun ofte rådføre sig med lægen. Og lægens vurdering af prognosen for den enkelte patient kan tænkes at spille en rolle, således at patienter med en forholdsvis god prognose fortrinsvis vælger den ene behandling (f.eks. den behandling med færrest bivirkninger). Ved at anvende denne fremgangsmåde til at sammenligne de to behandlinger kan man meget let risikere, at man ikke sammenligner chancen for helbredelse ved de to behandlinger. Men det, man i virkeligheden sammenligner, er chancen for helbredelse ved den ene behandling for patienter med en forholdsvis god prognose med chancen for helbredelse ved den anden behandling for patienter med en forholdsvis dårlig prognose. Selv om undersøgelsen viser, at de patienter, der vælger den ene behandling, klarer sig bedre end de patienter, der vælger den anden behandling, kan det meget vel tænkes, at begge patientgrupper vil have den største chance for helbredelse ved at få den behandling,

der tilsyneladende er dårligst.

Resultatet af denne undersøgelse vil altså også være af typen "Patienterne i to grupper har fået henholdsvis behandling A og B, og ..." og ikke af typen "Patienterne i to ens grupper har fået henholdsvis behandling A og B, og ...".

#### LODTRÆKNING

Patienterne deles ved en lodtrækning i to grupper, og patienterne i den ene gruppe tilbydes den ene behandling, og patienterne i den anden gruppe tilbydes den anden behandling. Lodtrækningen sikrer, at de to patientgrupper er "ens", således at begge behandlinger tilbydes såvel patienter med en dårlig prognose som patienter med en god prognose.

De to behandlinger kan så sammenlignes ved, at f.eks. dødeligheden for samtlige patienter i de to grupper sammenlignes. Det må bemærkes, at sammenligningen foretages for samtlige patienter, og ikke blot for de patienter, der behandles i overensstemmelse med lodtrækningen: Man kan tænke sig, at alle patienter, som ifølge lodtrækningen skal have behandling A, også får behandling A, mens patienter med en meget dårlig prognose, som ifølge lodtrækningen skulle have behandling B, ikke får behandling B, fordi de f.eks. klassificeres som havende medicinsk kontraindikation. Hvis man i sammenligningen af behandling A og B kun medtager de patienter, der får den behandling, de skal have, så kan man risikere at finde, at behandling A tilsyneladende er dårligere end behandling B, selv om behandling A i virkeligheden er bedre end behandling B.

Jo flere patienter, der får en anden behandling end den, lodtrækningen foreskriver, jo mere usikker bliver sammenligningen af de to behandlinger. Det er derfor vigtigt, at lodtrækningen foregår så sent som overhovedet muligt.

#### PRAKTISKE FORHOLDSREGLER

For gruppe II patienter, som indgår i de adjuverende protokoller DBCG 89-b, 89-c og 89-d, foretages randomiseringen i DBCG-sekretariatet på opfordring fra den afdeling, hvor den adjuverende behandling påbegyndes. Selve protokolallokeringen på mammaskemaet bygger på oplysninger fra patologiskema og receptorbestemmelse. Da patologiskemaet ikke nødvendigvis er indgået til DBCG-sekretariatet, mens receptorbestemmelsen ikke nødvendigvis er indgået til den behandelende afdeling (men umiddelbart efter analysen er foretaget, vil resultatet blive fremsendt til DBCG's sekretariat), må protokolallokeringen foretages i fællesskab af sekretariatet og afdelingen snarest mulig efter, at afdelingen har modtaget svar på den histopatologiske undersøgelse. Protokolallokeringen og randomiseringen sker, ~~efter udfyldelse af randomiserings-skemaet~~, ved opringning til DBCG's sekretariat (31 38 65 30, mandag-fredag kl. 8.30-15.30). Ved opringningen gives oplysning om patientens CPR-nummer, om menopausestatus, om tumors størrelse i mm, om der er indvækst i profunde resektionsflade, om antallet af fundne lymfeknuder, om antallet af tumorpositive lymfeknuder samt om anaplasigraden. På basis af disse oplysninger samt receptorstatus kan herefter gives oplysning om protokol og behandlingsregime (sidstnævnte efter maskinel

randomisering).

For at sikre randomiseringsproceduren bør der på hver afdeling udpeges en sekretær, som er ansvarlig for kontakten til DBCG vedrørende randomiseringen.

Da protokolallokeringen afhænger af oplysningerne på mamma- og patologiskema, er det vigtigt, at kopi af disse vedlægges journalen, som fremsendes til den afdeling, hvor den adjuverende behandling påbegyndes.



## IV PROTOKOLLER

IV,1	DBCG 89-a	side	115
IV,2	DBCG 89-b	side	119
IV,3	DBCG 89-c	side	127
IV,4	DBCG 89-d	side	135
IV,5	DBCG 89-IS	side	145
IV,5a	DBCG 89-IS, Appendix 1	side	159
IV,6	DBCG 89-PDN	side	165
IV,7	DBCG 77-1	side	175



## IV,1 PROTOKOL DBCG 89-a

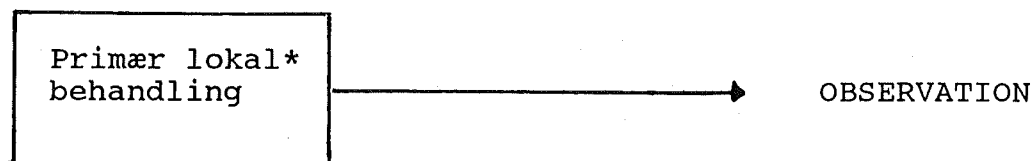
Observation af patienter med invasiv cancer mammae med lav recidivrisiko. Den primære lokalbehandling omfatter enten mastektomi eller tumorektomi og strålebehandling mod residuale mamma.

---

### INDHOLDSFORTEGNELSE

1	Behandlingsplan	side 116
2	Formål med undersøgelsen	side 116
3	Patientudvælgelse	side 116
4	Randomisering	side 117
5	Behandlingsregimer	side 117
6	Objektive undersøgelser	side 117
7	Etik og patientinformation	side 117

## 1. BEHANDLINGSPLAN DBCG 89-a



\*total mastektomi a.m. Cady eller tumorektomi med aksildissektion efterfulgt af bestråling mod residuale mamma.

Adjuverende strålebehandling gives efter:

Mastektomi - til alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade (mod thoraxvæg).

Tumorektomi - til alle patienter (mod residuale mamma).

## 2. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med denne undersøgelse er hos patienter < 70 år med invasiv cancer mammae med lav risiko for recidiv at belyse den prognostiske værdi af forskellige primære tumor- og patientkarakteristika.

## 3. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt, for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 3.1 Kvinder til og med 69 år.
- 3.2 Der skal være foretaget total mastektomi og partiel aksildissektion eller tumorektomi og partiel aksildissektion i henhold til afsnit II,1.
- 3.3 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til afsnit II,2.
- 3.4 I henhold til 3,3 skal tumor være af følgende histopatologiske klassifikation: invasivt karcinom, tumors største diameter  $\leq 5$  cm, mindst 4 lymfeknuder i aksilpræparatet, alle uden metastasering. For præmenopausale patienter med duktales karcinomer gælder tillige kravet om anaplasigrad I. Nogle afdelinger måtte dog ønske også at inddrage præmenopausale patienter med duktales karcinomer med anaplasigrad II-III (patienter som ellers indgår i DBCG 89-d).
- 3.5 Præmenopausale er patienter med menstruation inden for de sidste 2 måneder. Postmenopausale er patienter med menostasi over 12 måneder. Patienter med menostasi af en varighed på 2-12 måneder skal have foretaget bestemmelse af FSH, og den bestemmelse vil være afgørende for definition af den menopausale status. Patienter som er bilateralt ooforektomeret betragtes som postmenopausale. Patienter som er hysterektomeret eller med fortsat eller fornyet menstruation på cyklisk hormonbehandling og  $\geq 50$  år betragtes ligeledes som postmenopausale.
- 3.6 Patientens accept af kontrol/behandling efter at være orienteret om denne mundtligt og skriftligt (se pkt. 7).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 3.7 Tegn på metastatisk sygdom, bedømt ved objektiv klinisk

undersøgelse samt røntgenundersøgelse af thorax. Hvis der er knoglesmerter, skal der endvidere foretages knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescintigrafi er abnorm, skal der foretages røntgenundersøgelse af pågældende region. Resultatet af røntgenundersøgelsen vil være afgørende for klassifikationen).

- 3.8 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- 3.9 Anden malign tumor mammae end invasivt karcinom. Mammaskarcomer indgår i DBCG's mammaskarcomprotokol, DBCG 77-1d. (se afsnit IV,7).
- 3.10 Bilateral cancer mammae.
- 3.11 Carcinoma lobulare in situ og intraduktalt karcinom. Disse indgår i DBCG's in situ protokol (DBCG 89-IS, se afsnit IV,5).
- 3.12 Paget's Disease of the Nipple af in situ type. Disse patienter indgår i DBCG's protokol for Paget's Disease (DBCG 89-PDN, se afsnit IV,6).
- 3.13 Inflammatorisk cancer mammae.

#### 4. RANDOMISERING

Ingen.

#### 5. BEHANDLINGSREGIMER

Patienter, som er mastektomeret, overgår til kontrol. Hvis der er gennemvækst af profunde resektionsflade, skal dog gives adjuverende strålebehandling mod thoraxvæggen.

Patienter, som er tumorektomeret, skal alle have adjuverende strålebehandling mod residuale mamma og overgår herefter til kontrol.

Strålebehandlingen skal tilstræbes startet 2-4 uger efter operation. Angående teknik henvises til afsnittet om strålebehandling (afsnit II,3).

#### 6. OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

Undersøgelserprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Røntgenundersøgelse af thorax.
- C. Knoglescintigrafi.
- D. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.

Pkt. A,B: obligatorisk.

Pkt. C,D: disse undersøgelser skal kun udføres, hvis der er knoglesmerter. På afdelinger, som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades. Dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til eventuelle scintigrafisk abnorme fund. (Se også pkt. 3.6).

Tidspunkter for undersøgelserne fremgår af flow-sheet.

Andre undersøgelser foretages kun på indikation og på mistanke om recidiv.

#### 7. ETIK

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN.

Patienterne orienteres mundtligt og skriftligt om, at den primære lokale behandling anses for at være radikal, hvorfor der ikke er indikation for medicinsk efterbehandling.

#### 7.1 Skriftlig patientinformation

*se foresk.*

Kære

De har nu overstået operationen for brystkræft. I forbindelse med operationen er der foretaget forskellige undersøgelser for at vurdere, om sygdommen har bredt sig i kroppen. I Deres tilfælde er samtlige undersøgelser uden tegn til spredning. Der skal derfor ikke gives medicinsk efterbehandling.

Dog vil der altid efter en operation for brystkræft være en risiko for, at sygdommen kommer igen. Denne risiko er lille i Deres tilfælde.

Vi tilbyder Dem, bl.a. på grund af risikoen for at sygdommen kommer igen, mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller kan De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede smerter og nyopståede knuder, enten omkring arret, i armhulen eller i det andet bryst. Resultatet af de foretagne undersøgelser kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Har De spørgsmål, De ønsker at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet

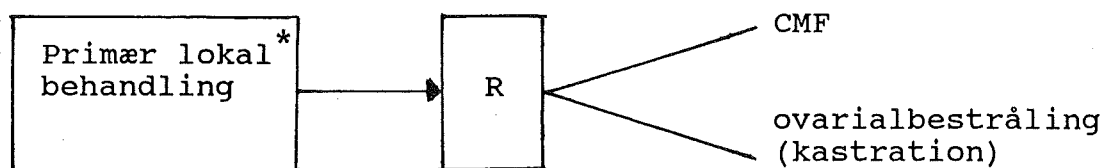
Adjuverende cytotoksisk behandling versus kastration til præmenopausale patienter med receptor positiv invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko. Den primære lokalbehandling omfatter enten mastektomi eller tumorektomi og strålebehandling mod residuale mamma.

---

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Behandlingsplan	side 120
2. Formål med undersøgelsen	side 120
3. Patientudvælgelse	side 120
4. Randomisering	side 121
5. Behandlingsregimer	side 121
6. Behandlingsvarighed	side 122
7. Registrering af bivirkninger	side 122
8. Objektive undersøgelser	side 122
9. Etik og patientinformation	side 123
10. Statistik	side 125

## 1. BEHANDLINGSPLAN DBCG 89-b



\* total mastektomi a.m. Cady eller tumorektomi med aksildissektion.

Adjuverende strålebehandling gives efter:

- Mastektomi - til patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  positive aksillymfeknuder (mod regionale lymfeknuder og thoraxvæg).  
- til alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade (mod thoraxvæg).
- Tumorektomi - til alle patienter (mod residuale mamma)  
- til patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  positive aksillymfeknuder (mod regionale lymfeknuder).

CMF = inj. cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1  
inj. metotrexat  $40 \text{ mg/m}^2$  dag<sub>2</sub><sup>1</sup>  
inj. 5-fluorouracil  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1.  
Behandlingen gentages hver 3. uge, i alt 9 gange.  
Ved samtidig strålebehandling gives i 2. evt. 3. behandlingsserie kun inj. cyklofosfamid,  $850 \text{ mg/m}^2$ .

## 2. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med denne undersøgelse er hos præmenopausale patienter med steroidreceptor positiv invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko at vurdere effekten af adjuverende cytotoxisk kombinationsbehandling med CMF (cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil) versus kastration bedømt ved længden af det sygdomsfrie interval, overlevelse og bivirkninger.

## 3. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt, for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 3.1 Patienten skal være præmenopausal. Præmenopausale er patienter med menstruation inden for de sidste 2 måneder. Postmenopausale er patienter med menostasi over 12 måneder. Patienter med menostasi af en varighed på 2-12 måneder skal have foretaget bestemmelse af FSH, og den bestemmelse vil være afgørende for definition af den menopausale status. Patienter som er bilateralt ooforektomeret betragtes som postmenopausale. Patienter  $\geq 50$  år, som er hysterektomeret eller som har fortsat eller fornyet menstruation på cyklisk hormonbehandling, betragtes ligeledes som postmenopausale.
- 3.2 Der skal være foretaget enten total mastektomi og partiel aksildissektion eller tumorektomi og partiel aksildissektion i henhold til afsnit II,1.
- 3.3 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til afsnit II,2.



- 3.4 I henhold til 3.3 skal tumor være af følgende histopatologiske klassifikation: invasivt karcinom, tumors største diameter > 5 cm eller metastasering til en eller flere aksillymfeknuder.
- 3.5 Tumor skal være ER eller PgR positiv.
- 3.6 Patientens accept af behandling/kontrol efter at være orienteret om denne mundtligt og skriftligt (se pkt. 9).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 3.7 Tegn på metastatisk sygdom, bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse samt røntgenundersøgelse af thorax. Hvis der er knoglesmerter, skal der endvidere foretages knoglescintigrافي eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescintigrافي er abnorm, skal der foretages røntgenundersøgelse af pågældende region. Resultatet af røntgenundersøgelsen vil være afgørende for klassifikationen).
- 3.8 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- 3.9 Anden malign mammatumor end invasivt karcinom. Mammasarkomer indgår i DBCG's mammasarkomprotokol, DBCG 77-1d. (Se afsnit IV,7).
- 3.10 Bilateral cancer mammae.
- 3.11 Carcinoma lobulare in situ og intraduktalt karcinom. Disse indgår i DBCG's in situ protokol (DBCG 89-IS, se afsnit IV,5).
- 3.12 Paget's Disease of the Nipple af in situ type. Disse patienter indgår i DBCG's protokol for Paget's Disease (DBCG 89-PDN, se afsnit IV,6).
- 3.13 Inflammatorisk cancer mammae.
- 3.14 Kontraindikation for den medicinske efterbehandling.

#### 4. RANDOMISERING

Patienter, som opfylder kriterierne for at indgå i undersøgelsen, randomiseres til 1 af 2 behandlingsregimer, regime I eller II.

Randomiseringen foretages centralt ved telefonisk henvendelse til DBCG's sekretariat, tlf. nr. 31 38 65 30 (se også afsnit III,4). For alle patienter skal der, uanset om de får den ved randomisering fastlagte behandling eller ingen behandling, fortsat foretages kontrol og ske indberetning i henhold til det regime, patienten er randomiseret til. Det samme gælder, hvis patienten selv vælger et af protokollens behandlingsregimer. Hvis patienten får en anden behandling, end de som er foreskrevet i protokollen, udgår patienten af protokollen.

#### 5. BEHANDLINGSREGIMER

- 5.1 Den medicinske behandling gives som beskrevet i afsnit II,4 og omfatter følgende:  
 CMF (cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil).  
 Den medicinske behandling tilstræbes startet 2-4 uger efter operationen. Hver behandlingsserie med CMF er på 21 dage. Indenfor hver serie gives CMF i.v. på dag 1. Behandlingen omfatter 9 serier. For patienter som skal modtage postoperativ strålebehandling gives imidlertid i 2. og evt. 3. serie (under pågående strålebehandling) cyklofosfamid alene, idet dosis øges (til 850 mg/m<sup>2</sup>). Patienterne overgår til observation

- efter 9. serie.
- 5.2 Kastrationsbehandling gives som beskrevet i afsnit II,3. Kastrationsbehandling tilstræbes startet 2-4 uger efter operationen. Behandlingen gives med højvoltsapparat til en total dosis på 15 Gy over 5 fraktioner med daglig behandling. Patienten overgår til observation efter endt strålebehandling.
- 5.3 Adjuverende strålebehandling gives som beskrevet i afsnit II,3 og omfatter følgende:  
Efter mastektomi:  
Patienter  $\leq$  45 år med 4 eller flere positive aksillymfeknuder skal have strålebehandling mod regionale lymfeknuder og thoraxvæg.  
Alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade skal have strålebehandling mod thoraxvæggen.  
Efter tumorektomi:  
Alle patienter skal have strålebehandling mod residuale mamma. Patienter  $\leq$  45 år med 4 eller flere positive aksillymfeknuder skal endvidere have strålebehandling mod de regionale lymfeknuder.  
I alle tilfælde tilstræbes det, at strålebehandlingen starter 8 dage efter første kemoterapi.

#### 6. BEHANDLINGSVARIGHED

Den cytotoxiske behandling ophører efter 9 serier eller forinden, hvis der opstår lokalrecidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der opstår bivirkninger, som indicerer varig seponering af behandlingen.

Ved ophør med behandlingen på grund af bivirkninger eller andre forhold, som kræver varig seponering af denne, overgår patienten til fortsat observation. Ved ophør med behandlingen på grund af lokalrecidiv eller fjernmetastaser eller ved recidiv under observationsfasen behandles patienten efter de enkelte afdelingers gældende retningslinier.

Efter aktinisk kastration overgår patienten til observation. Ved opståen af lokalrecidiv eller fjernmetastaser under observationsfasen behandles patienten efter de enkelte afdelingers gældende retningslinjer.

#### 7. REGISTRERING AF BIVIRKNINGER

Hvad angår bivirkninger til den cytotoxiske behandling henvises til afsnittet om medicinsk behandling, afsnit II,4.

Bivirkninger til aktinisk ooforektomi er som regel lette. I forløbet af strålebehandlingen ses let kvalme, tarmgener i form af kneb og let diaré, på længere sigt menopausale gener.

#### 8. OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

Undersøgellesprogrammet omfatter:

- A. Objektiv, klinisk undersøgelse.
- B. Hæmoglobin, leukocytter og trombocytter.
- C. Røntgenundersøgelse af thorax.
- D. Knoglescintigrafi.
- E. Røntgenundersøgelse af columna totalis og bækken.

Pkt. A,B,C: obligatorisk.

Pkt. D,E: disse undersøgelser skal kun udføres, hvis der er knoglesmerter. På afdelinger som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades. Dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til eventuelle scintigrafisk abnorme fund (se også pkt. 3,7).

Tidspunkter for undersøgelserne fremgår af flow-sheet.

Andre undersøgelser foretages kun på indikation og på mistanke om recidiv.

#### 9. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN.

Patienterne orienteres om, at efterbehandling nedsætter risikoen for tilbagefald, og at man undersøger, hvilken af de to tilbudte behandlinger (CMF eller ovarialbestråling) der er den mest effektive, hvilket kun kan afgøres ved en nøje tilrettelagt, videnskabelig undersøgelse, hvor nogle patienter udvælges til efterbehandling i form af kemoterapi, mens andre behandles med ovarialbestråling.

Patienterne orienteres om henholdsvis CMF-regimet og ovarialbestrålingen. Patienterne skal desuden orienteres om, at den behandling der aktuelt tilbydes, er resultatet af en udvælgelse efter tilfældighedsprincip (randomisering).

Patienter, der opfylder protokollens bestemmelser om strålebehandling, orienteres om, at denne behandling altid tilbydes, idet den nedsætter risikoen for lokalt tilbagefald af sygdommen.

#### 9.1 Skriftlig patientinformation

*se. form. D.*

~~Kære~~

~~De har nu overstået operationen for brystkræft. I forbindelse med operationen er der foretaget forskellige undersøgelser for at vurdere, om sygdommen har bredt sig i kroppen.~~

~~Ingen af de foretagne undersøgelser har kunnet afsløre spredning af Deres sygdom uden for det opererede område. Imidlertid var svulsten stor, eller der fandtes kræftceller i de lymfekirtler, der blev taget ud fra armhulen. Dette betyder, at der er en øget risiko for, at sygdommen viser sig igen på et eller andet tidspunkt. Vi vil derfor tilbyde Dem efterbehandling for at mindske risikoen for fornyet sygdom.~~

~~Ofte er brystkræftsvulster påvirkelige af de kvindelige kønshormoner, og specielle undersøgelser tyder på, at det også gælder i Deres tilfælde. Hvis der er svulstceller tilbage i kroppen, er der to måder, hvorpå de kan bekæmpes. Direkte ved at slå svulstcellerne ihjel med celledræbende stoffer (kemoterapi), og indirekte via ændringer i hormonbalancen ved at hæmme svulstcellernes vækst.~~

~~En hæmning af svulstcellernes vækst ved ændringer i hormonbalancen kan opnåes ved at sætte Deres ægestokke ud af funktion, enten~~

ved at give strålebehandling mod æggestokkene eller ved at fjerne dem ved operation.

Der er således to forskellige former for behandling, der kan mindske risikoen for, at Deres sygdom kommer igen, enten behandling med celledræbende stoffer eller en bestråling (eventuel fjernelse) af Deres æggestokke. Vi foretager i øjeblikket en videnskabelig undersøgelse for at afklare, hvilken af de to behandlinger der med færrest ulemper giver den største chance for fortsat sygdomsfrihed. Vi ved ikke, hvilken af de to behandlinger der vil være den bedste for Dem, og vi er derfor nødt til at lade valget af behandling bestemmes ved en lodtrækning (randomisering). Lodtrækningen betyder, at De efter tilfældighed bliver tilbudt een af de 2 behandlinger.

Kemoterapien skal gives hver 3. uge i et halvt år. Hver behandling gives med 3 forskellige stoffer. I døgnnet efter behandling med disse stoffer kan man få bivirkninger i form af almen utilpashed, kvalme, opkastning, diarré samt hos enkelte irritation af slimhinder i øjne og mund. Endvidere kan der i specielle tilfælde være en øget risiko for infektioner en uge efter behandlingen. Flere af disse bivirkninger kan lattes med medicin. Alle patienter oplever let hårtab, og enkelte vil i en kort periode have behov for paryk. Behandlingens indvirkning på hormonbalancen betyder for flertallet af patienterne, at menstruationerne ophører. De kan herved få øget svedtendens samt hedeture, som når man går i overgangsalderen.

Strålebehandlingen mod æggestokkene skal gives med daglig behandling, i alt 5 gange. Nogle patienter får let kvalme og let tendens til diarré under strålebehandlingen. Efter nogle uger ophører menstruationerne, og der kommer hedeture og øget svedtendens hos de fleste patienter.

Begge behandlinger, der benyttes, er velkendte og har den ønskede effekt ved brystkræft. Den eneste mulighed, vi har for at finde den mest velegnede behandling, er at gennemføre denne videnskabelige undersøgelse. Resultater fra undersøgelsen kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Det er frivilligt at deltage i undersøgelsen, og De kan altid trække Dem ud. Hvis De ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, vil en samtale med afdelingens læger afklare, hvilken behandling De føler Dem mest tryk ved.

Efter endt behandling har De mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller vil De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage forskellige undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede smerter og nyopståede knuder, enten omkring arret, i armhulen eller i det andet bryst.

Har De spørgsmål, De ønsker at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet ved afdeling

## 10. STATISTIK

På grundlag af opgørelser over de adjuverende protokoller DBCG 77 og 82 kan det skønnes, at der årligt vil indgå ca. 150 patienter i protokollen, og prognosen for disse patienter kan angives ved en 5 års recidivfri overlevelse på ca. 65% og en 5 års overlevelse på ca. 75%.

Med en indgang på ca. 150 patienter om året til 2 regimer i 5 år vil det gælde, at

1. hvis den sande overlevelse/recidivfri overlevelse er ens i kontrolregimet og det eksperimentelle regime, vil man i undersøgelsen med 95% sikkerhed finde omtrent samme overlevelse/recidivfri overlevelse ved de to behandling og derfor slutte, at disse er lige gode.
2. hvis den 5 års recidivfri overlevelse ved den ene behandling forværres med 25% fra 65% til en 5 års recidivfri overlevelse på 56%, så vil man i undersøgelsen med 80% sikkerhed få så forskellige recidivfri overlevelser, at man efter 5 års follow-up (10 år efter protokollens start) vil kunne slutte, at behandlingerne ikke er lige gode.
3. hvis 5 års overlevelsen ved den ene behandling forværres med 30% fra 75% til en 5 års overlevelse på 67%, så vil man i undersøgelsen med 80% sikkerhed få så forskellige overlevelser, at man efter 6 års follow-up (11 år efter protokollens start) vil kunne slutte, at behandlingerne ikke er lige gode.

I den statistiske analyse anvendes et tosidet test, hvilket betyder, at en tilsvarende forbedring af prognosen vil påvises med den samme sikkerhed.

Ved hjælp af logrank test og modificeret Wilcoxon test vil man løbende sammenligne den recidivfri overlevelse og overlevelsen ved de to behandlinger, og man vil inddrage de øvrige oplysninger, man har, f.eks. om de histopatologiske undersøgelser.

Resultaterne af disse løbende undersøgelser vil med mellemrum blive forelagt forretningsudvalget i blindet form, hvorefter der vil træffes afgørelse om eventuelle ændringer i protokollen.



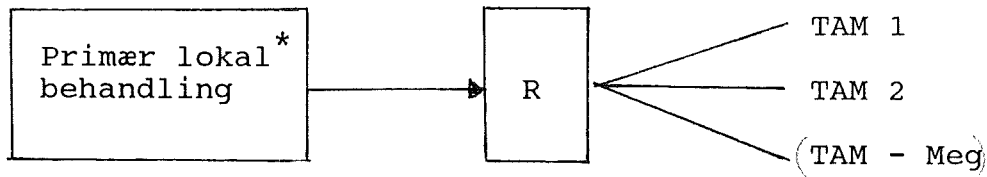
Adjuverende endokrin behandling til postmenopausale patienter < 70 år med receptor positiv eller receptor ukendt invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko. Den primære lokalbehandling omfatter enten mastektomi eller tumorektomi og strålebehandling mod residuale mamma.

---

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Behandlingsplan	side 128
2. Formål med undersøgelsen	side 128
3. Patientudvælgelse	side 128
4. Randomisering	side 129
5. Behandlingsregimer	side 129
6. Behandlingsvarighed	side 130
7. Registrering af bivirkninger	side 130
8. Objektive undersøgelser	side 131
9. Etik og patientinformation	side 131
10. Statistik	side 132

## 1. BEHANDLINGSPLAN DBCG 89-c



\* total mastektomi a.m. Cady eller tumorektomi med aksildissektion.

Adjuverende strålebehandling gives efter:

- Mastektomi - til patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  positive aksillymfeknuder (mod regionale lymfeknuder og thoraxvæg)  
til alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade (mod thoraxvæg)
- Tumorektomi - til alle patienter (mod residuale mamma)  
- til patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  positive aksillymfeknuder (mod regionale lymfeknuder).

- TAM 1 = tamoksifen 30 mg dgl. i 12 mdr.  
TAM 2 = tamoksifen 30 mg dgl. i 24 mdr  
TAM - Meg = tamoksifen 30 mg dgl. i 6 mdr. efterfulgt af megestrolacetat 160 mg dgl. i 6 mdr.

## 2. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med denne undersøgelse er hos postmenopausale patienter  $< 70$  år med steroid receptor positiv eller ukendt invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko at vurdere effekten af adjuverende endokrin behandling. Hos disse patienter sammenlignes effekten af tamoksifen alene i 12 mdr. versus tamoksifen alene i 24 mdr. versus tamoksifen i 6 mdr. efterfulgt af gestagen i 6 mdr. Effekten bedømmes ved længden af det sygdomsfrie interval, overlevelse og bivirkninger.

## 3. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt, for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 3.1 Patienten skal være postmenopausal og  $< 70$  år. Postmenopausale er patienter med menostasi over 12 måneder. Patienter med menostasi af en varighed på 2-12 måneder skal have foretaget bestemmelse af FSH, og den bestemmelse vil være afgørende for definition af den menopausale status. Patienter som er bilateralt ooforektomeret betragtes som postmenopausale. Patienter  $\geq 50$  år, som er hysterektomeret eller som har fortsat eller fornyet menstruation på cyklisk hormonbehandling, betragtes ligeledes som postmenopausale.
- 3.2 Der skal være foretaget enten total mastektomi og partiel aksildissektion eller tumorektomi og partiel aksildissektion i henhold til afsnit II,1.
- 3.3 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til afsnit II,2.



- 3.4 I henhold til 3.3 skal tumor være af følgende histopatologiske klassifikation: invasivt karcinom, tumors største diameter > 5 cm eller metastasering til 1 eller flere aksillymfeknuder.
- 3.5 Tumor skal være ER eller PgR positiv eller ukendt.
- 3.6 Patientens accept af behandling/kontrol efter at være orienteret om denne mundtligt og skriftligt (se pkt. 9).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 3.7 Tegn på metastatisk sygdom, bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse samt røntgenundersøgelse af thorax. Hvis der er knoglesmerter, skal der endvidere foretages knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescintigrafi er abnorm, skal der foretages røntgenundersøgelse af pågældende region. Resultatet af røntgenundersøgelsen vil være afgørende for klassifikationen).
- 3.8 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- 3.9 Anden malign mammatumor end invasivt karcinom. Mammaskarcomer indgår i DBCG's mammaskarcomprotokol DBCG 77-1d. (Se afsnit IV,7).
- 3.10 Bilateral cancer mammae.
- 3.11 Carcinoma lobulare in situ og intraduktalt karcinom. Disse indgår i DBCG's in situ protokol (DBCG 89-IS, se afsnit IV,5) eller DBCG'S protokol for Paget's disease (DBCG 89-PDN, se afsnit IV,6).
- 3.12 Paget's Disease of the Nipple af in situ type. Disse patienter indgår i DBCG's protokol for Paget's Disease (DBCG 89-PDN, se afsnit IV,6).
- 3.13 Inflammatorisk cancer mammae.
- 3.14 Kontraindikation for den medicinske efterbehandling.

#### 4. RANDOMISERING

Patienter som opfylder kriterierne for at indgå i undersøgelsen randomiseres til 1 af 3 behandlingsregimer, regime I, II eller III.

Randomiseringen foretages centralt ved telefonisk henvendelse til DBCG's sekretariat, tlf.nr. 31 38 65 30 (se også afsnit III,4). For alle patienter skal der, uanset om de får den ved randomisering fastlagte behandling, fortsat foretages kontrol og ske indberetning i henhold til det regime, patienten er randomiseret til. Det samme gælder, hvis patienten selv vælger en af protokollens behandlingsregimer. Hvis patienten får en anden behandling, end de som er foreskrevet i protokollen, udgår patienten af protokollen.

#### 5. BEHANDLINGSREGIMER

5.1 Den medicinske behandling gives som beskrevet i afsnit II,4 og omfatter følgende:

- Regime I: tamoksifen 30 mg dgl. i 12 måneder, herefter overgår patienten til observation.
- Regime II: tamoksifen 30 mg dgl. i 24 måneder, herefter overgår patienten til observation.
- Regime III: tamoksifen 30 mg dgl. i 6 måneder efterfulgt af gestagenbehandling med megestrolacetat 160 mg dgl. i 6 måneder. Herefter overgår patienten til observation.

Tamoksifenbehandlingen skal tilstræbes startet 2-4 uger efter operationen. Efter behandlingens afslutning overgår patienten til observation.

5.2 Adjuverende strålebehandling gives som beskrevet i afsnit II,3 og omfatter følgende:

Efter mastektomi:

Patienter  $\leq$  45 år med 4 eller flere positive aksillymfeknuder skal have strålebehandling mod regionale lymfeknuder og thoraxvæg.

Alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade skal have strålebehandling mod thoraxvæggen.

Efter tumorektomi:

Alle patienter skal have strålebehandling mod residuale mamma.

Patienter  $\leq$  45 år med 4 eller flere positive aksillymfeknuder skal endvidere have strålebehandling mod de regionale lymfeknuder.

I alle tilfælde tilstræbes det, at strålebehandlingen starter 8 dage efter første behandling.

## 6. BEHANDLINGSVARIGHED

Regime I: Tamoksifenbehandlingen ophører efter 12 måneder eller forinden, hvis der opstår lokalrecidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der opstår bivirkninger, som indicerer varig seponering af behandlingen.

Regime II: Tamoksifenbehandlingen ophører efter 24 måneder eller forinden, hvis der opstår lokalrecidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der opstår bivirkninger, som kræver varig seponering af behandlingen.

Regime III: Tamoksifenbehandlingen ophører efter 6 måneder eller forinden, hvis der opstår lokalrecidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der opstår bivirkninger, som kræver varig seponering af behandlingen.

Behandlingen med megestrolacetat påbegyndes efter 6 mdr. (eller forinden hvis tamoksifenbehandlingen er seponeret pga. bivirkninger) og ophører efter 12 mdr. eller forinden, hvis der opstår lokalrecidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der opstår bivirkninger, som kræver varig seponering af behandlingen.

Ved behandlingsophør pga. bivirkninger overgår patienten til observation.

Ved ophør med behandling pga. lokalt recidiv eller fjernmetastaser eller ved recidiv under observationsfasen behandles patienten efter de enkelte afdelingers gældende retningslinjer.

## 7. REGISTRERING AF BIVIRKNINGER

Der henvises til afsnittet om medicinsk behandling, afsnit II,4.

## 8. OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

Undersøgelserprogrammet omfatter:

- A. Objektiv, klinisk undersøgelse
  - B. Røntgenundersøgelse af thorax
  - C. Knoglescintigrafi
  - D. Røntgenundersøgelse af columna totalis og bækken
- Pkt. A,B,: obligatorisk.

Pkt. C,D: disse undersøgelser skal kun udføres, hvis der er knoglesmerter. På afdelinger som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades. Dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til eventuelle scintigrafisk abnorme fund (se også ptk. 3,7).

Tidspunkter for undersøgelserne fremgår af flow-sheet.

Andre undersøgelser foretages kun på indikation og på mistanke om recidiv.

## 9. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN.

Patienterne orienteres om, at efterbehandling nedsætter risikoen for tilbagefald, og at man undersøger hvilken af de 3 tilbudte behandlinger (TAM 12 mdr., TAM 24 mdr., TAM 6 mdr. efterfulgt af megestrolacetat 6 mdr.) der er den mest effektive, hvilket kun kan afgøres ved en nøje tilrettelagt, videnskabelig undersøgelse, hvor patienterne udvælges til een af de 3 efterbehandlinger.

Herefter orienteres patienten på en balanceret måde om de 3 regimer, således at det klargøres, at den længere behandlingsvarighed med det ene regime må vejes op mod en mulig fordel i form af bedre sygdomskontrol med denne behandling. Der skal endvidere orienteres om, at den behandling, der aktuelt tilbydes, er resultatet af en udvælgelse efter tilfældighedsprincip (randomisering).

Patienter, der opfylder protokollens bestemmelser om strålebehandling, orienteres om, at denne behandling altid tilbydes, idet den nedsætter risikoen for lokalt tilbagefald af sygdommen.

### 9.1 Skriftlig patientinformation

*se. Jones R.*

Kære

De har nu overstået operationen for brystkræft. I forbindelse med operationen er der foretaget forskellige undersøgelser for at vurdere, om sygdommen har bredt sig i kroppen.

Ingen af de foretagne undersøgelser har afsløret spredning af Deres sygdom uden for det opererede område. Imidlertid var svulsten stor, eller der fandtes kræftceller i de lymfekirtler, der blev taget ud fra armhulen. Dette betyder, at der er en øget risiko for, at sygdommen viser sig igen på et eller andet tidspunkt. Vi vil derfor tilbyde Dem en efterbehandling, der mindsker risikoen for fornyet sygdom.

Nogle brystkræftsvulster vokser bedst, når ganske små mængder af det kvindelige kønshormon østrogen er til stede. Behandling med andre stoffer, enten et såkaldt antihormon kaldet tamoksifen eller et hormon kaldet megestrol, kan ophæve virkningen af østrogen på svulstcellerne.

Specielle undersøgelser har afklaret, at svulsten i Deres tilfælde er særlig følsom for en sådan form for behandling. Hidtil har vi givet behandlingen med tamoksifen i et år efter operationen. Vi ønsker nu at undersøge, om udstrækningen af tamoksifen-behandlingen til 2 år i stedet for eet kan mindske risikoen for fornyet sygdom yderligere. Vi ønsker også at undersøge om behandling med tamoksifen i et halvt år efterfulgt af et halvt års behandling med megestrol, vil medføre fordele.

Vi foretager i øjeblikket en videnskabelig undersøgelse for at afklare, hvilken af de 3 behandlinger, der med færrest ulemper giver den største chance for fortsat sygdomsfrihed. Vi ved ikke, hvilken af behandlingerne der vil være den bedste for Dem, og vi er derfor nødt til at lade valget af behandling bestemmes ved en lodtrækning (randomisering). Lodtrækningen betyder, at De efter tilfældighed bliver tilbudt een af de 3 behandlinger.

Uanset varigheden af hormonbehandlingerne gives alle 3 behandlinger med een tablet daglig. Ingen af behandlingerne har svære bivirkninger. Behandling med tamoksifen kan af og til medføre tørhed af slimhinder samt øget tendens til hedeure. Behandling med megestrol giver hos nogle let øget appetit med mindre vægtstigning.

Alle 3 behandlinger er velkendte og har den ønskede effekt ved brystkræft. Den eneste mulighed, vi har for at finde den mest velgennede behandling, er at gennemføre denne videnskabelige undersøgelse. Resultater fra undersøgelsen kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Det er frivilligt at deltage i undersøgelsen, og De kan altid trække Dem ud. Hvis De ikke ønsker at deltage, vil en samtale med afdelingens læger afklare, hvilken behandling De føler Dem mest tryk ved.

Efter endt behandling har De mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller vil De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage forskellige undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede smerter og nyopståede knuder. Enten omkring arret, i armhulen eller i det andet bryst.

Har de spørgsmål, De ønsker at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet ved afdeling

#### 10. STATISTIK

På grundlag af opgørelser over de adjuverende protokoller DBCG 77 og 82 kan det skønnes, at der årligt vil indgå ca. 300 patienter i protokollen, og prognosen for disse patienter kan angives ved

en 5 års recidivfri overlevelse på ca. 50% og en 5 års overlevelse på ca. 65%.

Med en indgang på ca. 300 patienter om året til 3 regimer i 5 år, vil det gælde at

1. hvis den sande overlevelse/recidivfri overlevelse er ens i kontrolregimet og et af de eksperimentelle regimer, vil man i undersøgelsen med 95% sikkerhed finde omtrent samme overlevelse/recidivfri overlevelse ved de to behandlinger og derfor slutte, at disse er lige gode.
2. hvis den 5 års recidivfri overlevelse ved den ene behandling forbedres med 20% fra 50% til en 5 års recidivfri overlevelse på 60%, så vil man i undersøgelsen med 90% sikkerhed få så forskellige recidivfri overlevelser, at man efter 5 års follow-up (10 år efter protokollens start) vil kunne slutte, at behandlingerne ikke er lige gode.
3. Hvis 5 års overlevelsen ved den ene behandling forbedres med 20% fra 65% til en 5 års overlevelse på 72%, så vil man i undersøgelsen med 80% sikkerhed få så forskellige overlevelser, at man efter 6 års follow-up (11 år efter protokollens start) vil kunne slutte, at behandlingerne ikke er lige gode.

I den statistiske analyse anvendes et tosidet test, hvilket betyder, at en tilsvarende forværring af prognosen vil påvises med den samme sikkerhed.

Ved hjælp af logrank test og modificeret Wilcoxon test vil man løbende sammenligne den recidivfri overlevelse og overlevelsen ved de tre behandlinger, og man vil inddrage de øvrige oplysninger, man har, f.eks. om de histopatologiske undersøgelser.

Resultaterne af disse løbende undersøgelser vil med mellemrum blive forelagt forretningsudvalget i blindet form, hvorefter der vil træffes afgørelse om eventuelle ændringer i protokollen.



#### IV,4 PROTOKOL DBCG 89-d

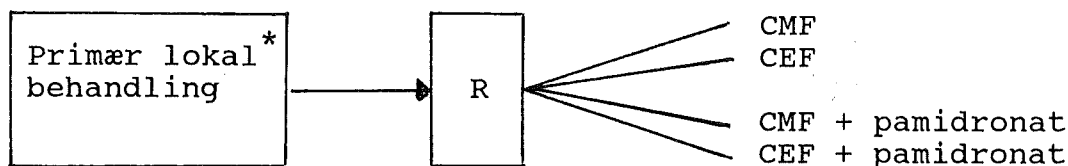
Adjuverende cytotoxisk behandling versus cytotoxisk behandling + difosfonat til præmenopausale og postmenopausale patienter < 70 år med invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko. Den primære lokalbehandling omfatter enten mastektomi eller tumorektomi og strålebehandling mod residuale mamma.

---

#### INDHOLDSFORTEGNELSE

1.	Behandlingsplan	side	136
2.	Formål med undersøgelsen	side	136
3.	Patientudvælgelse	side	136
4.	Randomisering	side	138
5.	Behandlingsregimer	side	138
6.	Behandlingsvarighed	side	138
7.	Registrering af bivirkninger	side	139
8.	Objektive undersøgelser	side	139
9.	Etik og patientinformation	side	139
10.	Statistik	side	141

## 1. BEHANDLINGSPLAN DBCG 89-d



\*total mastektomi a.m. Cady eller tumorektomi med aksil dissektion.

Adjuverende strålebehandling gives efter:

Mastektomi - til patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  positive aksillymfeknuder (mod regionale lymfeknuder og thoraxvæg).  
- til alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade (mod thoraxvæg).

Tumorektomi - til alle patienter (mod residuale mamma)  
- til patienter  $\leq 45$  år med  $\geq 4$  positive aksillymfeknuder (mod regionale lymfeknuder).

CMF = inj. cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1.  
inj. metotrexat  $40 \text{ mg/m}^2$  dag 1.  
inj. 5-fluorouracil  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1.  
Behandlingen gentages hver 3. uge, i alt 9 gange.  
Ved samtidig strålebehandling gives i 2. evt. 3. behandlingsserie kun inj. cyklofosfamid,  $850 \text{ mg/m}^2$ .

CEF = inj. cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1.  
inj. epirubicin  $60 \text{ mg/m}^2$  dag 1.  
inj. 5-fluorouracil  $600 \text{ mg/m}^2$  dag 1.  
Behandlingen gentages hver 3. uge, i alt 9 gange.  
Ved samtidig strålebehandling gives i 2. evt. 3. behandlingsserie kun inj. cyklofosfamid,  $850 \text{ mg/m}^2$ .

Pamidronat = tbl. pamidronat 150 mg 2 gange daglig i 4 år.

## 2. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålene med denne undersøgelse er hos præmenopausale og postmenopausale patienter  $< 70$  år med invasiv cancer mammae med høj recidivrisiko 1) at vurdere effekten af adjuverende cytotoxisk kombinationsbehandling med CMF (cyklofosfamid, metotrexat, 5-fluorouracil) versus CEF (cyklofosfamid, epirubicin, 5-fluorouracil) bedømt ved længden af det sygdomsfrie interval, overlevelse og bivirkninger, 2) at vurdere om adjuverende difosfonat-behandling med pamidronat nedsætter frekvensen og morbiditeten af knoglemetastaser.

## 3. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt, for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

3.1 Patienten skal være enten



- præmenopausal med tumor > 5 cm eller med positive aksillymfeknuder og med steroidreceptor negativ eller steroidreceptor ukendt tumor (gruppe 1).
- postmenopausal med tumor > 5 cm eller med positive aksillymfeknuder og med steroidreceptor negativ tumor (gruppe 2).
- præmenopausal med tumor ≤ 5 cm og med negative aksillymfeknuder og med duktalt karcinom med anaplasigrad II-III (gruppe 3). Hvis afdelingen ikke ønsker at inkludere denne patientgruppe, indgår patienten i stedet i protokol DBCG 89-a.

Præmenopausale er patienter med menstruation indenfor de sidste 2 måneder. Postmenopausale er patienter med menostasi over 12 måneder. Patienter med menostasi af en varighed på 2-12 måneder skal have foretaget bestemmelse af FSH, og resultatet heraf vil være afgørende for definition af den menopausale status. Patienter, som er bilateralt ooforektomeret, betragtes som postmenopausale. Patienter ≥ 50 år, som er hysterektomeret eller som har fortsat eller fornyet menstruation på cyklisk hormonbehandling, betragtes ligeledes som postmenopausale.

- 3.2 Der skal være foretaget enten total mastektomi og partiel aksildissektion, eller tumorektomi og partiel aksildissektion i henhold til afsnit II,1.
- 3.3 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til afsnit II,2.
- 3.4 I henhold til 3.3 skal tumor være af følgende histopatologiske klassifikation: invasivt karcinom, tumors største diameter > 5 cm eller metastasering til en eller flere aksillymfeknuder. Endvidere kan, forudsat præmenopausal status patienter med duktalet karcinomer indgå med følgende histopatologiske klassifikation: invasivt karcinom, tumors største diameter ≤ 5 cm, mindst 4 lymfeknuder i aksilpræparatet, alle uden metastasering, anaplasigrad II-III.
- 3.5 Patientens accept af behandling/kontrol efter at være orienteret om denne mundtligt og skriftligt (se pkt.9).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 3.6 Tegn på metastatisk sygdom, bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax samt af columna totalis og bækken.
- 3.7 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- 3.8 Anden malign mammatumor end invasivt karcinom. Mammasarkomer indgår i DBCG's mammasarkomprotokol (DBCG 77-1d, se afsnit IV,7).
- 3.9 Bilateral cancer mammae.
- 3.10 Carcinoma lobulare in situ og intraduktalt karcinom. Disse indgår i DBCG's in situ protokol (DBCG 89-IS, se afsnit IV,5).
- 3.11 Paget's Disease of the Nipple af in situ type. Disse patienter indgår i DBCG's protokol for Paget's Disease (DBCG 89-PDN, se afsnit IV,6).
- 3.12 Inflammatorisk cancer mammae.
- 3.13 Kontraindikation for den medicinske efterbehandling, herunder hjertelidelse, som kontraindicerer behandling med epirubicin.

#### 4. RANDOMISERING

Patienter, som opfylder kriterierne for at indgå i undersøgelsen, randomiseres til 1 af 4 behandlingsregimer, regime I, II, III eller IV. Randomiseringen foretages centralt ved telefonisk henvendelse til DBCG's sekretariat, tlf. 31 38 65 30 (se også afsnit III,4). For alle patienter skal der, uanset om de får den ved randomisering fastlagte behandling, fortsat foretages kontrol og ske indberetning i henhold til det regime, som patienten er randomiseret til. Det samme gælder, hvis patienten selv vælger en af protokolens behandlingsregimer. Hvis patienten får en anden behandling, end de som er foreskrevet i protokollen, udgår patienten af protokollen.

#### 5. BEHANDLINGSREGIMER

5.1 Den medicinske behandling gives som beskrevet i afsnit II.4 og omfatter følgende:

- A) CMF (cyklofosfamid, metotrexat og 5-fluorouracil)  
eller
- B) CEF (cyklofosfamid, epirubicin og 5-fluorouracil)  
med eller uden
- C) Pamidronat

Regime I: CMF

Regime II: CEF

Regime III: CMF + pamidronat

Regime IV: CEF + pamidronat

Den medicinske behandling tilstræbes startet 2-4 uger efter operationen. Hver behandlingsserie med CMF eller CEF er på 21 dage. Indenfor hver serie gives alle medikamenterne i.v. dag 1. Behandlingen omfatter 9 serier. For patienter, som skal have postoperativ strålebehandling, gives imidlertid i 2. og evt. 3. serie (under pågående strålebehandling) cyklofosfamid alene, idet dosis øges til  $(850 \text{ mg/m}^2)$ . Peroral behandling med pamidronat starter samtidig med CMF eller CEF og gives daglig i 4 år. Efter 4 år overgår patienterne til observation.

5.2 Adjuverende strålebehandling gives som beskrevet i afsnit II,3 og omfatter følgende:

##### Efter mastektomi:

Patienter  $\leq 45$  år med 4 eller flere positive aksillymfeknuder skal have strålebehandling mod regionale lymfeknuder og thoraxvæg.

Alle patienter med gennemvækst af profunde resektionsflade skal have strålebehandling mod thoraxvæggen.

##### Efter tumorektomi:

Alle patienter skal have strålebehandling mod residuale mamma. Patienter  $\leq 45$  år med 4 eller flere positive aksillymfeknuder skal endvidere have strålebehandling mod de regionale lymfeknuder.

I alle tilfælde tilstræbes det, at strålebehandling starter 8 dage efter første kemoterapi.

#### 6. BEHANDLINGSVARIGHED

Behandlingen med CMF eller CEF ophører efter 9 serier eller forinden, hvis der opstår lokalrecidiv eller fjernmetastaser, eller hvis

der opstår bivirkninger, som indicerer varig seponering af behandlingen. Ved ophør af behandlingen med CMF eller CEF før 9 serier på grund af lokalrecidiv eller fjernmetastaser eller ved recidiv under observationsfasen behandles patienten efter de enkelte afdelingers gældende retningslinier. Dette har imidlertid ingen indflydelse på behandlingen med pamidronat, som skal fortsættes i de planlagte 4 år, uanset om der forinden opstår lokalrecidiv eller fjernmetastaser udenfor knoglesystemet, med mindre der inden 4 år opstår bivirkninger, der indicerer varig seponering af behandlingen, eller der opstår knoglemetastaser.

#### 7. REGISTRERING AF BIVIRKNINGER

Der henvises til afsnittet om medicinsk behandling, afsnit II,4.

#### 8. OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

Undersøgellesprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Hæmoglobin, leukocytter og trombocytter.
- C. Se-kreatinin, se-calcium (ioniseret), se-fosfat, alkalisk fosfatase, ALAT, se-bilirubin.
- D. Røntgenundersøgele af thorax.
- E. Knoglescintigrafi.
- F. Røntgenundersøgelse af columna totalis og bækken.

Pkt. B,C: af hensyn til vurderingen af effekten af pamidronat foretages disse undersøgelser initialt og herefter hvert 1/2 år.

Pkt. E,F: Af hensyn til vurderingen af effekten af pamidronat skal undersøgelse af columna og bækken foretages ved start af behandlingen, og derefter årligt. Tilsvarende skal også knoglescintigrafi udføres årligt - første gang 1/2 år efter start af behandlingen. Hvis knoglescintigrafien er abnorm, skal der foretages røntgenundersøgelse af den pågældende region. Resultatet af røntgenundersøgelsen vil være afgørende for diagnosen. Følgelig vil der hvert 1/2 år foreligge vurdering af knoglesystemet med enten røntgenundersøgelse eller scintigrafi.

Tidspunktet for undersøgelserne fremgår i øvrigt af flow sheet.

Andre undersøgelser foretages kun på indikation og på mistanke om recidiv.

#### 9. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki-deklARATIONEN.

Patienterne orienteres om, at efterbehandling med kemoterapi nedsætter risikoen for tilbagefald, og at man undersøger, hvilken af de to tilbudte behandlinger (CMF eller CEF), der er den mest effektive. Patienterne orienteres endvidere om, at efterbehandling med pamidronat kan indebære en mulig fordel, men at dette kun kan afgøres ved en videnskabelig undersøgelse, hvorfor nogle patienter tilbydes denne efterbehandling sammen med kemoterapi, mens andre blot vil få kemoterapi alene.

Der skal orienteres på en balanceret måde om CMF- og CEF-regimerne, således at det klargøres, at den øgede toksicitet ved CEF (alopeci) må vejes op mod en mulig fordel i form af bedre sygdomskontrol med denne behandling. Der skal endvidere orienteres om, at den behandling, der aktuelt tilbydes, er resultatet af en udvælgelse efter tilfældighedsprincip (randomisering).

Patienter, der opfylder protokollens bestemmelser om strålebehandling, orienteres om, at behandlingen nedsætter risikoen for tilbagefald af sygdommen.

### 9.1 Skriftlig patientinformation.

*se. foruds.*

Kære

De har nu overstået operationen for brystkræft. I forbindelse med operationen er der foretaget forskellige undersøgelser for at vurdere, om sygdommen har bredt sig i kroppen.

Ingen af de foretagne undersøgelser har afsløret spredning af Deres sygdom uden for det opererede område. Imidlertid var svulsten stor, eller der fandtes kræftceller i de lymfekirtler, der blev taget ud fra armhulen, eller også vokser svulstcellerne, set i mikroskopet, på en bestemt måde. I alle tilfælde betyder det, at der er en øget risiko for, at sygdommen viser sig igen på et eller andet tidspunkt. Vi vil derfor tilbyde Dem efterbehandling med celledræbende stoffer (kemoterapi). Denne behandling vides at mindske risikoen for fornyet sygdom.

Kemoterapi virker ved at slå svulstceller ihjel. Der findes mange forskellige slags kemoterapi. De adskiller sig alle i deres virkning og også i deres bivirkninger. For at øge effekten af behandlingen med kemoterapi gives der som regel flere stoffer på samme tid.

Vi råder i dag over 2 behandlingskombinationer, som hver indeholder 3 stoffer. Den ene kombination består af stofferne cyklofosamid, fluorouracil og metotrexat. Den anden kombination består ligeledes af cyklofosamid og fluorouracil, mens metotrexat er udskiftet med et stof kaldet epirubicin. Ved mere alvorlige former for brystkræft har den sidstnævnte kombination vist sig at være mest effektiv men også at være behæftet med en større risiko for bivirkninger.

Ved begge behandlinger gives kemoterapien hver 3. uge i et halvt år med 9 behandlinger i alt. Ved begge de to behandlinger kan man i døgnnet efter behandling få bivirkninger i form af almen utilpashed, kvalme, opkastning, diaré samt hos enkelte irritation af slimhinder i øjne og mund. I sjældne tilfælde kan der ca. 1 uge efter behandlingen være øget risiko for infektion. Flere af disse bivirkninger kan lettes med medicin. Hos enkelte, der behandles med epirubicin, kan der indtræde en svækkelse af hjertemusklens. Med den måde, stoffet bliver givet på i undersøgelsen, er risikoen for denne bivirkning meget lille. Alle patienter, der behandles med kemoterapi, kan få et mindre hårtab, og enkelte vil i en kortere periode have behov for paryk. Alle patienter, der behandles med stoffet epirubicin, skal bruge paryk i en kortere periode. For alle gælder det, at håret vil vokse ud igen.

Fra andre undersøgelser ved vi, at indtagelsen af et stof ved navn pamidronat kan hæmme sygdommens spredning til knoglerne. Et led i denne videnskabelige undersøgelse er derfor også, om indtagelse af pamidronat (2 tabletter 2 gange dagligt) sammen med kemoterapien vil kunne ændre hyppigheden af fornyet sygdom i knoglerne. Nogle

patienter får et let ubehag i form af kvalme ved indtagelse af tabletterne, men som regel er behandlingen med pamidronat fri for bivirkninger. Pamidronat skal gives i 4 år efter operationen.

Vi foretager i øjeblikket en videnskabelig undersøgelse for at afklare, hvilken af de 2 kombinationer af kemoterapi, med eller uden pamidronattabletterne, der med færrest ulemper giver den største chance for fortsat sygdomsfrihed. Vi ved ikke, hvilken af behandlingerne der vil være den bedste for Dem, og vi er derfor nødt til at lade valget af behandling bestemmes ved en lodtrækning (randomisering). Lodtrækningen betyder, at De efter tilfældighed bliver tilbudt een af de 4 behandlingsmuligheder.

De 2 former for kemoterapi er begge velkendte og vides at have den ønskede effekt ved brystkræft. Den eneste mulighed vi har for at finde den mest velegnede kombination er at gennemføre denne videnskabelige undersøgelse. Om behandlingen med pamidronat giver det ønskede resultat, ved vi ikke. Dette er grunden til, at ikke alle patienter skal modtage denne behandling. Resultater fra undersøgelsen kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Det er frivilligt at deltage i undersøgelsen, og De kan altid trække Dem ud. Hvis De ikke ønsker at deltage, vil en samtale med afdelingens læger afklare, hvilken behandling De føler Dem mest tryk ved.

Efter endt behandling har De mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller vil De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage forskellige undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede smerter og nyopståede knuder, enten omkring arret, i armhulen eller i det andet bryst.

Har de spørgsmål, De ønsker at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet ved afdeling

#### 10. STATISTIK

I protokollen indgår flere forskellige grupper af patienter med forskellig prognose (gruppe 1-3, se pkt. 3). Disse tre grupper (strata) analyseres særskilt, og dette tages der hensyn til ved den centrale randomisering, idet denne foregår separat i de tre strata. Tilsvarende vil resultaterne blive analyseret ved en såkaldt stratificeret analyse, hvor behandlingerne først sammenlignes indenfor hver gruppe for sig, og derefter slås de tre analyseresultater sammen.

Protokollen er opbygget med fire behandlinger i et 2 x 2 design som vist nedenfor. Ved vurdering af effekten af CEF i forhold til CMF sammenlignes grupperne r1 og r2. Ved vurdering af effekten af pamidronat sammenlignes grupperne s1 og s2. På den måde indgår alle patienter i begge vurderinger. Metoden forudsætter, at der er nogenlunde samme effekt af pamidronat i hver af de to kemoterapieregimer, hvilket synes rimeligt at antage.

	- pamidronat	+ pamidronat	
CMF	a	b	$r1 = a+b$
CEF	c	d	$r2 = c+d$
	$s1 = a+c$	$s2 = b+d$	

Effekten af pamidronat vurderes på forekomst af knoglemetastaser uafhængigt af andre eventuelle recidivlokaliseringer og på mindre eksakte effekter. Der foreligger ikke pålidelige oplysninger i DBCG om prognosen for knoglemetastaser, så det er ikke muligt at give en rimelig vurdering af muligheden for at påvise en effekt af behandlingen med pamidronat. Nedenstående vedrører derfor alene vurderingen af de to kemoterapiregimer.

På grundlag af opgørelser over de adjuverende protokoller DBCG 77 og 82 fås følgende skøn:

gruppe	antal pr år	5 års recidivfri overlevelse	overlevelse
1	100	45%	60%
2	80	35%	40%
3	120	60%	80%

For hver af grupperne vil det med den forventede indgang af patienter i 5 år gælde at

1) hvis den sande overlevelse/recidivfri overlevelse er ens i kontrolregimet og det eksperimentelle regime, vil man i undersøgelsen med 95% sikkerhed finde omtrent samme overlevelse/recidivfri overlevelse med de to behandlinger og derfor slutte, at disse er lige gode.

2) hvis den 5 års recidivfri overlevelse med den ene behandling forbedres med 20%, vil man i undersøgelsen med 80% sikkerhed få så forskellige recidivfri overlevelser, at man efter 5 års follow-up (10 år efter protokollens start) vil kunne slutte, at behandlingerne ikke er lige gode.

3) hvis 5 års overlevelsen med den ene behandling forbedres med 25%, vil man i undersøgelsen med 80% sikkerhed få så forskellige overlevelser, at man efter 6 års follow-up (11 år efter protokollens start) vil kunne slutte, at behandlingerne ikke er lige gode.

Den samlede protokol med de tre grupper vil derfor give mulighed

for en analyse, som er tilstrækkeligt følsom. I den statistiske analyse anvendes et tosidet test, hvilket betyder, at en tilsvarende forværring af prognosen vil påvises med den samme sikkerhed. Ved hjælp af logrank test og modificeret Wilcoxon test vil man løbende sammenligne den recidivfri overlevelse og overlevelsen ved de to behandlinger, og man vil inddrage de øvrige oplysninger, man har f.eks. om de histopatologiske undersøgelser.

Resultaterne af disse løbende undersøgelser vil med mellemrum blive forelagt forretningsudvalget i blindet form, hvorefter der vil træffes afgørelse om eventuelle ændringer i protokollen.





## IV,5 PROTOKOL DBCG 89-IS. HOVEDPROTOKOL

Kirurgisk behandling (ekscisionel biopsi/resektion/mastektomi) efterfulgt af observation af patienter med atypisk hyperplasi og in situ karcinom.

---

### INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Behandlingsplan	side 146
2. Baggrund	side 146
3. Problemstilling	side 149
4. Formål med undersøgelsen	side 149
5. Patientudvælgelse	side 150
6. Behandlingsprocedurer og kontrol	side 150
7. Patologiprocedure	side 152
8. Undersøgelser efter kirurgi	side 154
9. Etik og patientinformation	side 154
10. Statistik	side 155
11. Registrering til DBCG sekretariatet	side 155
12. Referencer	side 156

---

For patienter med duktalt karcinom in situ henvises endvidere til:  
IV,5a PROTOKOL DBCG 80-IS. APPENDIX I.

## 1. BEHANDLINGSPLAN DBCG 89-IS

### Atypisk lobulær hyperplasi og atypisk duktal hyperplasi



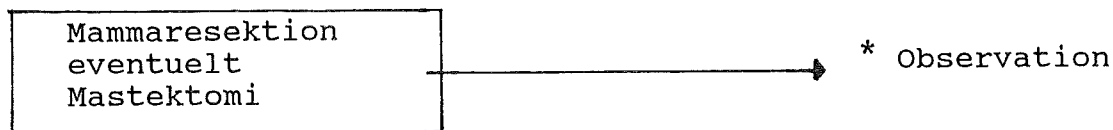
### Lobulært karcinom in situ



### Duktalt karcinom in situ Mikrofokal vækstform



### Tumordannende vækstform Diffus vækstform Kombinerede vækstformer



\* Observation omfatter 1 årlig klinisk undersøgelse og mammografi hvert 2. år.

## 2. BAGGRUND

I mamma beskrives to alment accepterede in situ karcinomtyper, nemlig lobulært karcinom in situ (LCIS) og duktal karcinom in situ (DCIS). Derudover findes kontroversielle hyperplasiformer benævnt atypisk lobulær hyperplasi (ALH) og atypisk duktal hyperplasi (ADH). Sidstnævnte tilstand er synonym med "borderline tilfælde af DCIS" og "svær fibroadenomatose". Begrundelsen for en opdeling i lobulær og duktal type er dels et forskelligt histologisk billede og dels en formodning om forskel i biologisk betydning.

### Hyppigheder

Baseret på resultaterne af en nyere dansk autopsiundersøgelse kan det beregnes, at ca. 25% af alle kvinder vil udvikle in situ karcinom i brystet, overvejende af duktal type (1). Tilsyneladende kommer kun en mindre del af disse karcinomforstadier til klinisk udvikling. Således fremgår det af en større amerikansk serie (2), at kun ca. 3% af kliniske mammakarcinomer udgøres af in situ typer

med en ratio mellem lobulær og duktal type af størrelsesordenen 1:2. Ved anvendelse af mammografi i den diagnostiske udredning øges andelen af in situ forandringer, især for den duktale types vedkommende. I en oversigt over europæiske og skandinaviske mammografiske screeningsprojekter udgjorde in situ karcinomerne 8-22% af de prævalente screeningskancere (3). I et amerikansk såkaldt demonstrationsprojekt (BCDDP) fandtes in situ karcinomerne at udgøre op til 26% af alle cancertilfældene. Ifølge de svenske erfaringer med mammografiscreening for brystkræft er ca. 10% in situ forandringer tilsyneladende den mest realistiske størrelse (4).

Hyppigheden af in situ fund er således stærkt afhængig af den diagnostiske procedure og den undersøgte population. Hvis mammografi indgår som rutineundersøgelse af kvinder med mammasymptomer, viser en dansk epidemiologisk undersøgelse, at in situ karcinom (LCIS og DCIS) kan påvises i 9,0 tilfælde per  $10^5$  kvindeår, hyppigst i aldersgruppen 40-54 år. Risikoen for at tilstanden diagnosticeres i alderen 20-75 år er 0,53%. I en afgrænset geografisk region findes in situ karcinom ved disse betingelser at udgøre 6% af alle nydiagnosticerede mammakarcinomer og 3% af alle brystbiopsier (5).

#### Histopatologisk typeinddeling af vækstformer

Den patoanatomiske vurdering af in situ forandringer kræver en definition af:

1. Den histologiske type med undertyper
2. Vækstform

Der henvises til histologisk typeinddeling i overensstemmelse med WHO-kriterier (6) og Azzopardi (7).

Det lobulære in situ karcinom, LCIS, findes i en småcellet og storcellet type, og vækstmåden kan være solid eller parietal. Disse histologiske undertyper synes ikke at have biologisk betydning.

Det duktale in situ karcinom, DCIS, har en mere differentieret histologisk typeinddeling defineret ud fra vækstmåden indenfor epitel-systemet. Der skelnes mellem følgende undertyper: papillifer, kribriform, solid, komedo og klinging vækstmåder. Klinging typen er karakteriseret ved tendens til brodannelse og fokale proliferationer uden bindevævsgrundstok. Desuden findes småcystiske varianter af mucinøs eller ektrin type. Om typeinddelingen har biologisk betydning er også uvist for DCIS's vedkommende.

Begge in situ former kan have et mindre eller i sjældne tilfælde et større islæt af signetringceller.

Vækstformerne inddeles i tre undergrupper: mikrofokal, tumordannende og diffus. Herudover findes kombinationsformer, især en kombination af diffus og tumordannende vækstform.

Den mikrofokale vækstform er karakteriseret ved, at in situ cancerforandringen optræder i én eller måske få lobulus og/eller ductus uden øjensynlige stromaforandringer. Forandringen har oftest en diameter på ca. 1 mm, men kan ses op til ca. 5 mm i størrelse.

Den tumordannende vækstform defineres ved en makroskopisk påviselig

in situ formation med et mellemliggende stroma præget af konfluerende ny vækst med stærk fibrosering. Oftest giver processen en densitet på mammografibilledet. Størrelsen er sædvanligvis mere end 5 mm i diameter.

Den diffuse vækstform har oftest en segmentær udbredning i mamma og består af sammenflydende mikroskopiske in situ forandringer med ingen eller kun beskedne stromaændringer. Processen er som regel ikke isolerbar ved palpation. Nogle tilfælde er karakteriseret ved typiske, forgrenede mikroforkalkninger, der udvikles i nekrotiske områder (komedodannelser). Disse forandringer fremstår tydeligt mammografisk. I andre tilfælde er der ingen objektive fund, der leder mistanken i retning af den specielle forandring.

De mikrofokale in situ forandringer opdages altid af patologen og er udtryk for en omhyggelig og minutiøs gennemgang af et biopsipræparat med et palpabelt eller mammografisk påvist indeks fund af anden natur, fx. fibroadenom, intraduktalt papillom, hamartom, radiale ar etc. De to andre vækstformer manifesterer sig som regel klinisk og/eller mammografisk og beskrives som indeks fundet ved undersøgelse af det histologiske præparat.

Erfaringsmæssigt har opdeling i vækstformer kun praktisk relevans ved DCIS, hvor vækstformen tilsyneladende har biologisk betydning. For LCIS er vækstformen langt overvejende mikrofokal (> 90%), og en underopdeling synes ikke at have biologisk mening. Ved DCIS er ca. 1/3 af tilfældene mikrofokale fund, mens de øvrige tilfælde viser tumordannende og/eller diffust vækstmønster.

#### Multicentricitet og bilateral forekomst

For begge in situ karcinomformer er multicentricitet og bilateral optræden meget almindelig (1,8,9,10,11). Rutineundersøgelser har vist, at LCIS findes multicentrisk i op til 70% af tilfældene og bilateral forekomst angives med en størrelsesorden på ca. 35%. De tilsvarende tal for DCIS er ca. 30% (multicentricitet) og ca. 10% (bilateralt fund).

#### Behandling

Behandlingen af in situ karcinomer har hidtil langt overvejende været kirurgisk. Der foreligger ikke nogen enighed om omfanget af det operative indgreb på nuværende tidspunkt.

LCIS har gennem en længere årrække været behandlet med ekscision på enkelte centre i USA (12) efterfulgt af observation, mens der i andre centre udføres mastektomi eventuelt med biopsi af modsidige bryst (13). I Europa har indstillingen til behandlingen været skiftende og afventende på grund af usikkerheden ved den prognostiske betydning af LCIS.

For DCIS har behandlingen vekslet fra mastektomi under en eller anden grad af radikalitet til mindre resektioner eller endog biopsi uden faste regler eller sikkerhed for fuldstændig fjernelse af forandringen. Den vekslende behandlingsintensitet skyldes utvivlsomt dels en misforstået opfattelse af DCIS som synonym med invasivt karcinom, dels patologers og kirurgers tvivl om de forskellige vækstformers prognostiske betydning. Medvirkende har også været,

at der ofte slet ikke skelnes mellem undergrupper ved DCIS. Angående de atypiske lobulære og duktale hyperplasiformer må det erkendes, at de beklageligvis fortsat er uklart og vekslende defineret og underlagt subjektiv vurdering. Deres prognostiske betydning er usikker og omdiskuteret (7,14). Behandlingen har derfor også for denne type af in situ forandringer været vekslende og præget af usikkerhed og tvivl.

### 3. PROBLEMSTILLING

Som følge af den usikkerhed, der hersker om afgrænsningen af tilstanden ALH og ADH og om deres prognostiske betydning, er det vigtigt at få øget viden om det videre forløb efter biopsi. Gennem en registrering i DBCG og mulighed for opfølgende søgning i forskellige nationale patientregistre, kan patienter med senere udvikling af mammacancer identificeres. Det vil således være muligt at følge forløbet uden nogen systematisk observation af denne patientgruppe.

Angående LCIS er der indenfor de senere år opnået en betydelig viden om prognostiske forhold (15). Der er således en ca. 30-35%'s risiko for senere udvikling af invasivt karcinom. Risikoen er formentlig ligeligt fordelt på de to mammae, omend nyere undersøgelser ikke helt bekræfter denne antagelse. Overvejelsen om behandling er derfor i dag, hvorvidt der må anbefales bilateral mastektomi eller blot ekscision opfulgt af observation. DBCG's in situ protokol giver mulighed for en vurdering af forløbet efter ekscisionel biopsi fulgt af 1 årlig klinisk kontrol og mammografi hvert 2. år. Set i forhold til den nuværende behandling, som veksler fra sted til sted, er det ønskeligt med en prospektiv evaluering under ensartede betingelser. En sådan fremgangsmåde er også etisk forsvarlig. Den alternative behandling er bilateral mastektomi, hvilket ikke kan anbefales med den nuværende viden.

Vor aktuelle viden om prognosen ved de forskellige vækstformer for DCIS er utilstrækkelig (1). Det er heller ikke afklaret, hvilken behandling der må tilrådes. Nyere undersøgelser tyder på, at risiko for senere udvikling af invasivt karcinom varierer fra 20-75% med den mindste risiko for de mikrofokale vækstformer. Indikation for adjuverende stråleterapi i forbindelse med brystbevarende operationer ved DCIS er ikke afklaret men undersøges i en adjuverende EORTC-protokol. DBCG's in situ protokol tilsigter en prognostisk beskrivelse af de forskellige vækstformer ved DCIS efter brystbevarende operationer uden nogen anden form for terapi end den kirurgiske. I de tilfælde, hvor mastektomi findes indiceret på grund af tilstandens udbredning i mamma, vurderes forløbet med henblik på prognosen for kontralaterale mamma.

### 4. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med denne protokol er at undersøge forløbet af de forskellige former for in situ karcinomer og atypiske celleforandringer i mamma efter kirurgisk terapi alene:

- A. Atypisk lobulær hyperplasi (ALH) og atypisk duktal hyperplasi (ADH): At observere det spontane forløb efter ekscisionel biopsi (registeropfølgning).
- B. Lobulært karcinom in situ (LCIS): At observere det spontane forløb efter ekscisionel biopsi (klinisk og mammografisk opfølgning).

C. Duktalt karcinom in situ (DCIS): At observere det spontane forløb efter operation: Se også appendix I for en fase III undersøgelse (pkt. IV,5a).

Mikrofokal vækstform: Ekscisionel biopsi.

Tumordannende vækstform: Segmentær resektion uden aksildissektion, eventuelt mastektomi ved papilnært focus.

Diffus vækstform: Segmentær resektion, hvis forandringen er indenfor en kvadrant, ellers mastektomi ved større udbredning. Aksildissektion ikke påkrævet.

Diffus vækstform med tumordannelse: Mastektomi, idet forandringerne oftest er ret udbredte. Aksildissektion ikke påkrævet. Eventuelt resektion ved udbredning inden for en kvadrant.

Den prognostiske evaluering omfatter følgende parametre:

1. Udvikling af invasivt mammakarcinom.
2. Udvikling af recidiv af den oprindelige in situ forandring eller eventuelt af en anden form for in situ forandring end den oprindelig.
3. Overlevelse.

## 5. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 5.1 Kvinder til og med 69 år.
- 5.2 Kliniske operationskriterier: ved DCIS anses forandringerne for resecerbare, hvis det er nødvendigt højst at fjerne en kvadrant af mamma. Ved større udbredning er behandlingen mastektomi. Ved central lokalisation mindre end 1 cm fra mamillen kan man vælge mellem central resektion (mamilektomi) eller mastektomi afhængig af patientpræference og in situ udbredning. For de øvrige tilstande (ALH, ADH og LCIS) foreligger der sædvanligvis ikke operationstekniske problemer, idet behandlingen er biopsi. Det må bemærkes, at mastektomi ikke ekskluderer patienter af in situ protokollen.
- 5.3 Histologisk klassifikation: ALH, ADH, LCIS og DCIS jvf. WHO, Histological Typing of Breast Tumours, 1981 (6).
- 5.4 Bilateralitet ekskluderer ikke.
- 5.5 Patientens accept af kontrol/behandling efter at være orienteret om denne mundtligt og skriftligt (se pkt. 9).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 5.6 Samtidigt eller tidligere invasivt mammakarcinom.
- 5.7 Paget's Disease of the Nipple med eller uden underliggende DCIS. Disse indgår i DBCG's protokol for Paget's Disease of the Nipple (DBCG 89-PDN, se afsnit IV,6).
- 5.8 Anden tidligere malign sygdom, herunder tidligere cancer mammae, bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- 5.9 Medicinsk kontraindikation for operation.

## 6. BEHANDLINGSPROCEDURER OG KONTROL

- 6.1 Ekscisionel biopsi: ved de atypiske hyperplasiformer, ALH og ADH samt for lobulært karcinom in situ (LCIS) og den mikrofokale vækstform ved duktalt karcinom in situ (DCIS) er den ekscisionelle biopsi tilstrækkelig.
- 6.2 Segmentær resektion eller partiel mastektomi: denne behandlingsform kommer på tale ved tumordannende DCIS og ved

- diffuse vækstformer ved DCIS, hvor forandringerne holder sig inden for en kvadrant. Hvis lokaliseringen er centralt beliggende, kan resektionen udføres som en mamilektomi, hvis det er patientens præference. Den segmentære resektion må følge de kirurgiske principper tidligere omtalt, og må således omfatte det forandrede segment med overliggende hud og underliggende bundfascie. Aksildissektion findes ikke påkrævet.
- 6.3 Mastektomi: proceduren følger de kirurgiske principper anført tidligere. Aksildissektion findes ikke påkrævet. Indgrebet er indiceret ved DCIS, hvis forandringerne har udbredning ud over en kvadrant. Mastektomi kan også komme på tale ved central lokalisering af DCIS, selv om tilfældet var egnet til resektion, hvis mamilektomi er imod patientens ønske.
- 6.4 Radikalitet: det må kræves, at de patologiske forandringer er både makro- og mikroradikalt fjernede. Isolerede mikrofokale in situ elementer i sideresektionsflader eller i bundfascie indikerer ikke reoperation, hvis de nævnte kriterier for radikalitet i øvrigt er opfyldte.
- 6.5 Undersøgelsen omfatter følgende histologiske forandringer og vækstformer:
- Atypisk lobulær hyperplasi (ALH) og atypisk duktal hyperplasi (ADH).
  - Lobulært karcinom in situ (LCIS).
  - Duktalt karcinom in situ (DCIS), mikrofokal DCIS, tumordannende DCIS, diffus DCIS og diffus + tumordannende DCIS.
- 6.6 Behandlingsstrategi:
- ALH og ADH: ekscisionel biopsi. Observation ikke påkrævet (registerkontrol).
  - LCIS: ekscisionel biopsi med efterfølgende observation.
  - DCIS:
    - Mikrofokal DCIS: ekscisionel biopsi og observation.
    - Tumordannende DCIS: segmentær resektion eller mamilektomi og observation. Eventuelt mastektomi ved udbredning ud over en kvadrant eller ved central lokalisering. Aksildissektion ikke påkrævet.
    - Diffus DCIS: segmentær resektion eller mamilektomi. Mastektomi ved udbredning ud over en kvadrant eller ved central lokalisering. Efterfølgende observation. Aksildissektion ikke påkrævet.
    - Diffus DCIS + tumor: segmentær resektion eller mastektomi og efterfølgende observation. Aksildissektion ikke påkrævet.
- 6.7 Definitivt indgreb:  
 For ALH, ADH, LCIS og mikrofokalt DCIS er den ekscisionelle diagnostiske biopsi det definitive indgreb.  
 For de øvrige vækstformer af DCIS type er det oftest således, at en diagnostisk biopsi afslører forandringen. Patologen er sædvanligvis opmærksom på, at in situ forandring kan komme på tale ud fra de kliniske og mammografiske oplysninger samt de makroskopiske patoanatomiske fund. Der udføres derfor i reglen ikke fryseundersøgelse. Hvis frysesnitsundersøgelse alligevel udføres, vil patologen sædvanligvis melde tilbage til kirurgen, at in situ forandring er overvejende sandsynlig, og endelig besked vil komme senere efter vurdering af paraffinsnitte-  
 ne. Det definitive indgreb bliver derfor oftest udført som

led i en reoperation ved tumordannende DCIS, diffus DCIS og diffus + tumordannende DCIS.

6.8 Mammografi: Mammografi afslører sædvanligvis ikke forandringer af typerne ALH, ADH, LCIS eller mikrofokalt DCIS. Derimod er mammografi en vigtig undersøgelse for påvisning af tumordannende DCIS og de diffuse former for DCIS. Specielt fås der vigtige informationer om forandringernes udbredelse i mamma ved bedømmelse af mikrofokalkningernes fordelingsmønster. Mammografi har derfor stor betydning for valg af definitiv operation ved DCIS, dog med undtagelse af den mikrofokale vækstform. Hvis der ikke er udført mammografi præoperativt, må det anbefales udført postoperativt efter ca. 4 uger. Herved kan operationsradikaliteten vurderes, hvis der er mikrofokalkninger, ligesom optagelsen kan tjene som et basismammogram til hjælp for den videre opfølgning. Dog må det pointeres, at planlægning af operativ strategi under alle omstændigheder vanskeliggøres uden præoperativ mammografi.

6.9 Observation: I tilfælde af ALH og ADH er observation ikke påkrævet. Risiko for senere udvikling af invasivt mamma-karcinom forekommer at være beskedent. Derfor foreslås, at en senere opfølgning kan ske gennem nationale registre over mamma-cancerpatienter.

De øvrige patienter med in situ forandringer foreslås fulgt 1 gang årligt med palpation og klinisk vurdering. Mammografi anbefales udført hvert 2. år i 10 år.

6.10 Recidiv: Herved forstås fremkomst af in situ karcinom (DCIS eller LCIS) ipsilateralt eller af invasivt mamma-karcinom ipsilateralt eller kontralateralt.

Hvis patienten udvikler in situ karcinom (DCIS eller LCIS) kontralateralt senere i forløbet registreres, behandles og kontrolleres dette som et nyt tilfælde af in situ karcinom (og kontrollen af det første tilfælde fortsætter).

## 7. PATOLOGIPROCEDURE

Patologiproceduren bør definere histologisk type herunder eventuel undertype samt vækstformen af in situ forandringen.

Principielt bør alt biopsimateriale undersøges med almindelig konventionel histologisk teknik. Ligeledes er det vigtigt at kunne arbejde med ufikseret frisk væv, idet denne fremgangsmåde letter vurderingen af processernes udbredning, ligesom det giver mulighed for at tage væv fra til andre opgaver.

Hovedformålet med den histologiske undersøgelse er at fastlægge vækstformen og udelukke mikrofokale invasionsfoci, som kan være meget små, såvel ved den lobulære som duktale type. Ofte rejser der sig også problemer i forbindelse med afklaring overfor benigne tilstande. Det anbefales i de tilfælde, hvor invasion er tvivlsom, at opfatte forandringen som et in situ fund. I praksis betyder det, at invasion kun defineres i de tilfælde, hvor epitelformationerne findes i det interlobulære stroma. Afgrænsningen over for benigne epitelhyperplasier bygger på kombinationen af cytologiske forandringer og vækstmådeforskelle. Problemet er især udtalt ved småcellet cellepopulationer, hvor de cytologiske kriterier er tvivlsomme ved konventionel teknik. I disse tilfælde er vækstmåden bedre



anvendelig, hvor der lægges vægt på den kribriforme struktur, brodannelse med abnorm kernepolaritet, arrangement af abnorme celler, cellekohesion og nekroseforekomst (komedodannelse).

De cytologiske kriterier afviger ikke fra de almindeligt kendte. Det må dog nævnes, at ca. 85% af in situ karcinomer har forøget kerneareal sammenlignet med benigne hyperplasiformer. Ligeledes viser in situ karcinomer i reglen kun én cellepopulationstype, hvorimod billedet ved de benigne tilstande er lidt mere broget med en blanding af ekkrine apokrine celler, eventuelt myoepiteliale celler og leukocytter.

7.1 Ved atypisk lobulær hyperplasi, atypisk dukтал hyperplasi, lobulært karcinom in situ og mikrofokalt dukтал karcinom in situ vil der som hovedregel ikke være klinisk mistanke om deres tilstedeværelse i biopsipræparatet. Diagnosen stilles af patologen som et tilfældigt fund ved den histologiske undersøgelse. Den eventuelle palpable tumor skyldes andre forandringer i vævet.

Ved dukтал karcinom in situ (tumordannende og/eller diffus vækstform) vil der som regel være tale om en palpabel tumor og/eller mammografisk densitet og/eller forekomst af mikroforkalkninger. I nogle tilfælde vil processen ikke være palpabel, men mammografi afslører et netværk af typiske forgrenede mikroforkalkninger karakteristisk for diffust komedokarcinom. Ved DCIS vil reglen være, at der primært modtages en biopsi til konventionel præparation og undersøgelse. Oftest er der ikke baggrund for frysesnitsundersøgelse. Senere følger der så et større resektionspræparat eller et mastektomi præparat.

7.2 Makroskopisk procedure:

Lobulært karcinom in situ, atypisk lobulær hyperplasi og atypisk dukтал hyperplasi: biopsi udskæres og behandles som enhver anden mammabiopsi. Vævet bør derfor så hurtigt som muligt efter fjernelsen deles i 3 mm tykke skiver, vurderes efter systematisk oplæggelse og eventuelt røntgenfotograferes. Derefter fikseres f.eks. i Lillies AFF (sur formalin) for at fremme fikseringen. Det frarådes at foretage frysesnitsundersøgelse, hvis man ikke ved den makroskopiske undersøgelse påviser karcinomsuspekt væv, dels på grund af fejlfortolkningsmuligheder ved disse tilstande, dels fordi en del væv herved mere eller mindre går tabt.

Antallet af vævsudsnit til almindelig histologisk undersøgelse afhænger naturligvis af kapacitet. Otte udsnit af kirtelvæv anses for en rimelig rutinemæssig vævsmængde. Såfremt mansystematisk fraskærer fedtvæv, vil i mange tilfælde alt modtaget kirtelvæv kunne indstøbes og undersøges.

Duktalt karcinom in situ: biopsi behandles som ovenfor. Alt "tumorvæv" bør indstøbes for at udelukke invasion.

Tumorektomi/mastektomi præparatet behandles, som det fremgår af de generelle patologiprocedurer med følgende modifikationer: ved den makroskopiske undersøgelsesprocedure udelukkes først og fremmest invasivt karcinom. Forekomst af in situ karcinom i sideresektionsrande kan derimod ofte ikke erkendes makroskopisk. Udskaringsproceduren følger det opsatte system for tumorektomi/mastektomi, men såvidt praktisk muligt indstøbes alt tumorvæv.

### 7.3 Mikroskopisk procedure:

Lobulært karcinom in situ, duktalt karcinom in situ, atypisk lobulær hyperplasi, atypisk duktal hyperplasi: defineres i henhold til WHO, Histological Typing of Breast Tumours, 1981 (6). Vækstformer defineres i henhold til Andersen et al. (5,16).

Ved atypisk lobulær hyperplasi forstås forandringer, der har givet mistanke om carcinoma lobulare in situ, men ikke til fulde har opfyldt de i WHO-klassifikationen opstillede kriterier. Sådanne forandringer kan forekomme såvel i lobulus som i ductus eller i begge kirtelafsnit.

Ved atypisk duktal hyperplasi forstås forandringer, der har givet mistanke om intraduktalt karcinom, men ikke til fulde opfylder de i klassifikationen opstillede kriterier, hvad enten forandringerne forekommer i ductus og/eller lobulus. Forekomsten af de enkelte tilstande, eventuelt i kombination, afkrydses på in situ-skemaet (det kombinerede mamma-/patologiskema). Samtidig forekomst af cyste, fibroadenomatose, duktektasi, fibroadenom etc. registreres ikke på skema. Definitioner på disse tilstande følger ligeledes WHO's klassifikation: Histological Typing of Breast Tumours, 1981 (6).

### 8. UNDERSØGELSER EFTER KIRURGI (OBSERVATION)

Undersøgelserprogrammet omfatter:

A. Objektiv klinisk undersøgelse.

B. Diagnostisk mammografisk undersøgelse.

Tidspunkterne for undersøgelserne fremgår af flow sheet.

### 9. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN.

Patienterne orienteres mundtligt og skriftligt om, at den primære lokale behandling anses for at være radikal, hvorfor der ikke er indikation for efterbehandling.

#### 9.1 Skriftlig patientinformation.

a) Situation: Brystbevarende operation er mulig (LCIS-DCIS)

Kære

Der er ved vævsprøven fundet celleforandringer i brystet, uden at der er tale om egentlig brystkræft, men dog forstadier. Forandringerne er afkapslede og kan fjernes, uden at det er nødvendigt at fjerne hele brystet.

Der er en vis risiko for, at forandringerne kan komme igen, ligesom der er en risiko for, at der senere - oftest om nogle år - kan udvikle sig egentlig brystkræft, enten i det nu angrebne bryst eller i det andet bryst. Vi ved imidlertid ikke præcist, hvor stor denne risiko er, men såvidt vi ved, er risikoen meget beskedent.

Hvis den brystbevarende operation ikke accepteres, kan ønsket om at få hele brystet fjernet imødekommes. Denne behandling løser dog ikke problemet for det modsatte bryst, som også er omfattet af den øgede risiko for senere udvikling af brystkræft.

Efter endt behandling har De mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller vil De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage forskellige undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede knuder i det opererede bryst eller i det andet bryst. Resultatet af de foretagne undersøgelser kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Har De spørgsmål at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet ved afdeling

b) Situation: Mastektomi nødvendig (DCIS, evt. LCIS)

Kære

Der er ved vævsprøven fundet celleforandringer i brystet. Der er dog ikke tale om egentlig brystkræft, men kun om forstadier. Forandringerne er imidlertid så udbredte, at det bliver nødvendigt at fjerne hele brystet.

Efter endt behandling har De mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller vil De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage forskellige undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede knuder i det opererede bryst eller i det andet bryst. Resultatet af de foretagne undersøgelser kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Har De spørgsmål at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet ved afdeling

10. STATISTIK

Den årlige patientindgang kan ikke på forhånd med sikkerhed vurderes. Ud fra almindeligt kendskab til de aktuelle tilstandes hyppighed uden screeningsaktiviteter må det formodes, at en landsdækkende tilslutning ville medføre indgang af ca. 200 tilfælde af LCIS og DCIS årligt.

Undersøgelsen er planlagt med en patientindgang i 5 år. Man vil med intervaller vurdere hyppigheden af karcinomudvikling i materialet sammenlignet med den forventede hyppighed for karcinomudvikling i normalbefolkningen. Endelige resultater af undersøgelsen kan først forventes efter 15-20 år, men allerede efter 5-10 år vil man dog have mulighed for en præliminær vurdering.

11. REGISTRERING TIL DBCG SEKRETARIATET (SKEMAER)

Der anvendes 3 skemaer, A: Mamma/patologiskema for in situ karcinomer, B: Flow-sheet for in situ karcinomer samt C: Off-study card. A. Mamma/patologiskema. I in situ-protokollen er det, modsat tilfældet for de øvrige DBCG-protokoller, patologerne, der opbevarer og aktiverer det pågældende registreringskema. Dette gøres hver gang patologen ved en histologisk undersøgelse af mammabiopsi uden invasivt karcinom stiller en af diagnoserne lobulært karcinom in

situ, dukalt karcinom in situ, atypisk lobulær hyperplasi og/eller atypisk duktal hyperplasi eller kombinationer heraf.

Fremgangsmåden er følgende:

1. Patologisk-anatomisk afdeling anfører resultatet af den pato-anatomiske undersøgelse og sender derefter det kombinerede mamma- og patologiskema (original + 2 kopier) til den kirurgiske afdeling.
2. Kirurgisk afdeling anfører de kliniske oplysninger. Hvis patienten ikke skal behandles yderligere, sendes 1 kopi af skemaet til patologisk-anatomisk afdeling og 1 kopi til DBCG's sekretariat. Hvis patienten reopereres, sendes skemaet tilbage til patologisk-anatomisk afdeling sammen med det definitive præparat.
3. For de reopererede patienter kompletterer patologisk-anatomisk afdeling skemaet, beholder 1 kopi og sender original + 1 kopi til kirurgisk afdeling, hvorfra den sidste kopi af skemaet sendes til DBCG's sekretariat.

B. Flow sheet. Flow sheet fremsendes årligt.

C. Off-study card. Fremsendes ved recidiv af in situ karcinom (LCIS, DCIS) i det behandlede bryst, ved invasivt karcinom i det behandlede eller i det kontralaterale bryst, ved død eller ophør med kontrol af anden årsag.

## 12. REFERENCER

1. J.A. Andersen, M. Nielsen, J. Jensen; Essential histologic findings in the female breast at autopsy. In Early Breast Cancer, J. Zander, J. Baltzer, eds., Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, Springer-Verlag, 1985, p. 52.
2. D. Rosner, R.N. Bedwani, J. Vana, et al.: Non invasive breast carcinoma: Results of a national survey by the American College of Surgeons. Ann. Surg. 192: 139, 1980.
3. A. Gad, B.A. Thomas, M. Moskowitz: Screening for breast cancer in Europe: Achievements, problems, and future. In Early Detection of Breast Cancer, S. Brünner, B. Langfeldt, P.E. Andersen, eds., Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, Springer-Verlag, 1984, p. 179.
4. G. Fagerberg, L. Baldetorp, O. Grøntoft, et al.: Effects of repeated mamographic screening on breast cancer stage distribution. Acta Radiol. 24: 465, 1985.
5. M. Blichert-Toft, H.P. Graversen, J. Andersen, et al.: In situ breast carcinomas: A population based study on frequency, growth pattern, and clinical aspects. World J. Surg. (in press).
6. L.H. Sobin: Histological typing of breast tumours. 2nd edition, Geneve, WHO, 1981.
7. J.G. Azzopardi: Problems in breast pathology. London, W.B. Saunders, 11: 113, 1979.
8. N.E. Warner: Lobular carcinoma of the breast. Cancer 23: 840,

1969.

9. P.W. Brown, J. Silvermann, E. Owens, et al.: Intraductal "noninfiltrating" carcinoma of the breast. Arch. Surg. 111: 1063, 1976.
10. J.A. Urban: Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast. Cancer 20: 1867, 1967.
11. J.H. Farrow: Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancers. Cancer 25: 468, 1970.
12. C.D. Haagensen, N. Lane, R. Lattes, C. Bodian: Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 42: 737, 1978.
13. P.P. Rosen, D.W. Braun Jr., D.E. Kinne: The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. Cancer 46: 919, 1980.
14. D.L. Page, R.V. Zwaag, L.W. Rogers, et al.: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. J. Nat. Instr. 61: 1055, 1978.
15. J.A. Andersen: Lobular carcinoma in situ of the breast: An approach to rational treatment. Cancer 39: 2597, 1977.
16. J.A. Andersen, M. Blichert-Toft, U. Dyreborg: In situ carcinomas of the breast: Types, growth pattern, diagnosis and treatment. Eur. J. Surg. Oncol. 13: 105, 1987.



## IV,5a PROTOKOL DBCG 89-IS. APPENDIX I

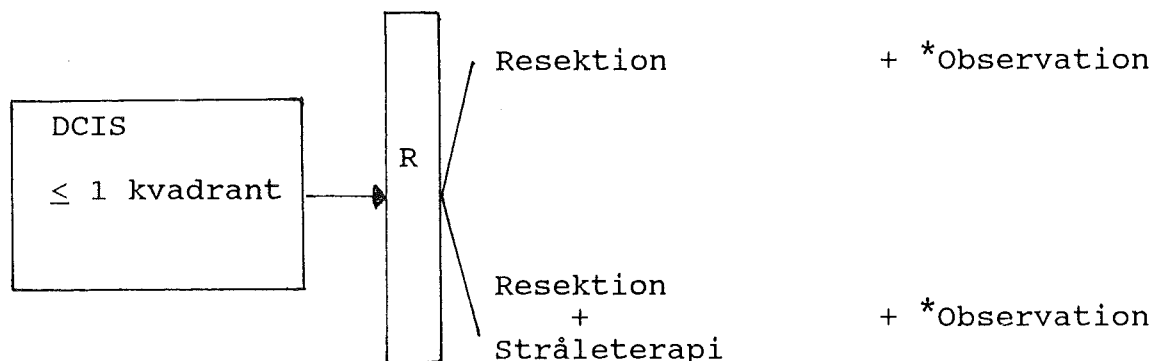
Tumorektomi versus tumorektomi og strålebehandling ved duktalt karcinom in situ (DCIS).

---

### INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Behandlingsplan	side 160
2. Baggrund	side 160
3. Formål med undersøgelsen	side 160
4. Patientudvælgelse	side 160
5. Behandlingsprocedurer og kontrol	side 161
6. Patologiprocedure	side 161
7. Patientobservation	side 162
8. Randomisering	side 162
9. Etik og patientinformation	side 162
10. Statistik	side 163
11. Registrering til DBCG-sekretariatet	side 163
12. Referencer	side 163

## 1. BEHANDLINGSPLAN DBCG 89-IS, APPENDIX I



\* Observation omfatter 1 årlig klinisk kontrol og mammografi hvert 2. år.

## 2. BAGGRUND

Som anført i hovedprotokollen DBCG 89-IS er forekomsten af DCIS forandringer i mamma forbundet med en 20-75% risiko for senere udvikling af invasivt mamma-karcinom. Der foreligger hidtil 2 undersøgelser (1,2), som kunne tyde på, at stråleterapi efter forudgående resektion mindsker risikoen for senere udvikling af recidiv eller invasivt karcinom. Materialerne er små og ikke konklusive.

Der er aktiveret to protokoller med det formål at vurdere effekten på risikomønsteret af lokal stråling efter brystbevarende operation ved DCIS. Den ene protokol foregår i EORTC regie (EORTC 10853), mens den anden er en landsdækkende svensk protokol med samme opbygning som EORTC protokollen.

I begge protokoller sker der en allokering af patienter ved randomisering til resektion alene vs. resektion plus lokal stråling.

Hensigten er senere at "poole" de to protokollers patientmateriale. Den danske protokol indeholder det samme behandlingsprogram som EORTC protokollen og den svenske protokol mhp. senere "pooling" af data.

## 3. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med protokollen er at vurdere, om ekstern bestråling af det opererede bryst efter resektion ved DCIS mindsker frekvensen af lokalt recidiv og forebygger udviklingen af invasivt mamma-karcinom.

## 4. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt, for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 4.1 DCIS forandringen skal opfylde kriterierne for brystbevarende operation. (Se hovedprotokol 5.2).
- 4.2 Patientudvælgelsen følger indgangskriterierne i hovedprotokollen. (Se hovedprotokol 5.1-5.5).



4.3 Patientens accept af kontrol/behandling efter at være orienteret om denne mundtligt og skriftligt (se pkt. 10).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

4.4 Graviditet.

4.5 Øvrige kriterier følger kriterierne i hovedprotokollen. (Se hovedprotokol 5.6-5.9).

## 5. BEHANDLINGSPROCEDURER OG KONTROL

5.1 Ekscisionel biopsi ved mikrofokal DCIS følger retningslinierne i hovedprotokollen pkt. 6.1.

5.2 Resektion af mamma ( $\leq 1$  kvadrant) ved tumordannende DCIS, diffus DCIS eller kombinerede vækstformer følger retningslinierne i hovedprotokollen pkt. 6.2.

5.3 Kravet om radikalitet følger kriterierne i hovedprotokollen pkt. 6.4.

5.4 Ekstern bestråling af mamma

Se afsnittet for ekstern bestråling af mamma uden boost-felt i DBCG-protokollens generelle afsnit (afsnit II,3). Specifikationsdosis = 50 Gy givet i 25 fraktioner.

5.5 Undersøgelsen omfatter

Duktalt karcinom in situ (DCIS): mikrofokal DCIS, tumordannende DCIS, diffus DCIS og kombinationsformer.

5.6 Behandlingsstrategi

Mikrofokal DCIS: Ekscision vs. ekscision plus stråling.

Tumordannende DCIS: Resektion vs. resektion plus stråling.

Diffus DCIS: Resektion vs. resektion plus stråling.

Kombinationsformer: Resektion vs. resektion plus stråling.

5.7 Definitivt indgreb

Se hovedprotokollen pkt. 6.7.

5.8 Mammografi

Se hovedprotokollen pkt. 6.8.

5.9 Observation

Se hovedprotokollen pkt. 6.9.

5.10 Lokalt recidiv i det behandlede bryst

5.10.1 Er patienten tidligere strålebehandlet gøres altid mastektomi.

5.10.2 Er recidivet DCIS ( $\leq 1$  kvadrant) kan der vælges mellem resektion plus stråling eller mastektomi.

5.10.3 Er recidivet DCIS ( $> 1$  kvadrant) gøres mastektomi.

5.10.4 Er "recidivet" LCIS, udføres ekscisionel biopsi som anført i hovedprotokollen.

5.10.5 Er "recidivet" et invasivt karcinom, behandles patienten i henhold til gældende DBCG-program.

5.11 Metakron kontralateral brystcancer

5.11.1 Er der tale om DCIS ( $\leq 1$  kvadrant) er behandlingen den samme som for det modsatte bryst. Er forandringen  $> 1$  kvadrant eller patienten ikke accepterer, må behandlingen individualiseres.

5.11.2 Er der tale om LCIS, udføres ekscisionel biopsi.

5.11.3 Er der tale om invasivt karcinom, behandles efter gældende DBCG-program.

## 6. PATOLOGIPROCEDURE

Følger retningslinierne i hovedprotokollen.

## 7. PATIENTOBSERVATION

Følger retningslinierne i hovedprotokollen.

## 8. RANDOMISERING

Patienter, som opfylder kriterierne for at indgå i undersøgelsen, randomiseres til 1 af 2 behandlingsregimer, regime I eller II. Randomiseringen foretages centralt ved telefonisk henvendelse til DBCG's sekretariat, tlf. 31 38 65 30.

## 9. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN. Patienterne orienteres om de 2 behandlingsregimer, dvs. resection og resection + strålebehandling. Patienterne skal endvidere orienteres om, at den behandling, der aktuelt tilbydes, er resultatet af en udvælgelse efter tilfældighedsprincip.

### 9,1 Skriftlig patientinformation

Kære

Der er ved vævsprøven fundet specielle celleforandringer i brystet. Der er ikke tale om egentlig brystkræft, men muligvis om forstadier hertil. Vi mener, det er forsvarligt kun at fjerne det angrebne område i brystet, uden at det er nødvendigt at operere hele brystet bort.

Der er en vis risiko for, at forandringerne kan komme igen, eller at der senere kan udvikle sig egentlig brystkræft. Vi kender imidlertid ikke størrelsen af denne risiko, men den skønnes beskedent.

Det er muligt, at efterfølgende strålebehandling af brystet kan nedsætte risikoen for senere kræftudvikling, men spørgsmålet er endnu ikke helt afklaret. Vi foretager derfor i øjeblikket en videnskabelig undersøgelse for at afklare dette. Da vi ikke ved, hvilken af de to behandlinger (operation eller operation efterfulgt af strålebehandling) der vil være den bedste for Dem, har vi været nødt til at lade valget af behandling bestemmes ved en lodtrækning (randomisering). Lodtrækningen betyder, at De efter tilfældighed bliver tilbudt en af de to behandlinger.

Strålebehandlingen kan medføre bivirkninger. Nogle kommer ret hurtigt efter De er påbegyndt behandlingen, andre kommer senere. De bivirkninger, som ofte kommer hurtigt, er, at brystet kan blive rødt, at huden på og lige omkring brystet virker, som om det er blevet skoldet, og at brystet kan hæve lidt. På længere sigt kan huden på brystet blive let brunligt misfarvet, blodkarrene kan evt. ses mere tydeligt, og brystet kan blive fastere at mærke på. Hos nogle bliver lungen og lungehinden irriteret af strålebehandlingen, således at man får hoste gennem kortere eller længere tid. Hvis hosten er generende, kan den behandles med hostestillende medicin.

Det er frivilligt at deltage i undersøgelsen, og De kan altid trække Dem ud. Hvis De ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, vil en samtale med afdelingens læger afklare, hvilken behandling De føler Dem mest tryk ved.

Efter endt behandling har De mulighed for regelmæssige kontroller.

Ved disse kontroller vil De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage forskellige undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede knuder i det opererede bryst eller i det andet bryst. Resultaterne af de foretagne undersøgelser kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Har spørgsmål, De ønsker at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet ved afdeling

#### 10. STATISTIK

Foreløbige resultater i DBCG tyder på en 5 års lokalrecidivfrekvens på ca. 30%. Hvis lokalrecidivfrekvensen ved den nye behandling forbedres med 20% til en 5 års lokalrecidivfrekvens på 24%, kræves 430 patienter i hver arm, for at man med et test på 5% signifikansniveau med 80% sikkerhed vil kunne slutte, at de to behandlinger ikke er lige gode. Hvis der kan forventes en 25% forbedring af lokalrecidivfrekvensen, kræves kun 240 patienter i hver arm for at opnå den samme sikkerhed.

#### 11. REGISTRERING TIL DBCG-SEKRETARIATET (SKEMAER)

Følger retningslinierne i hovedprotokollen pkt. 11.

#### 12. REFERENCER

1. E.R. Fisher, R. Sass, B. Fisher, et al.: Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6) I. Intraductal carcinoma (DCIS). Cancer 57: 197, 1986.
2. B. Zafrani, A. Fourquet, J.R. Vilcoq, et al.: Conservative management of intraductal breast carcinoma with tumorectomy and radiation therapy. Cancer 57: 1299, 1986.



## IV,6 PROTOKOL DBCG 89-PDN

Primær lokalbehandling (ekscision og strålebehandling, evt. mastektomi) efterfulgt af observation af patienter med klinisk Paget's Disease of the Nipple (PDN) uden invasivt mamma-karcinom.

---

### INDHOLDSFORTEGNELSE

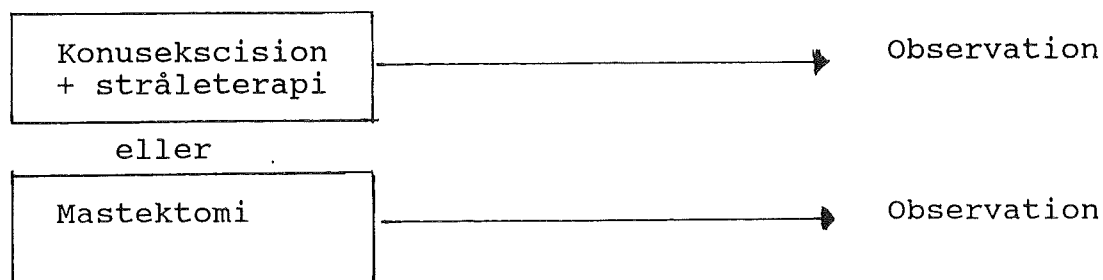
1. Behandlingsplan	side 166
2. Allokering af patienter med PDN til DBCG 89-PDN	side 166
3. Baggrund	side 167
4. Problemstilling	side 169
5. Formål med undersøgelsen	side 169
6. Patientudvælgelse	side 170
7. Behandlingsprocedurer og kontrol	side 170
8. Patologiprocedurer	side 171
9. Undersøgelser efter primær lokalbehandling	side 171
10. Etik og patientinformation	side 171
11. Statistik	side 172
12. Registrering til DBCG-sekretariatet	side 172
13. Referencer	side 173

## 1. BEHANDLINGSPLAN FOR DBCG 89-PDN

A: Klinisk PDN in situ uden underliggende DCIS:



B: Klinisk PDN med underliggende DCIS:



1. Patienter med bioptisk verificeret klinisk PDN uden underliggende palpabel tumor eller med underliggende palpabel/mammografisk proces får udført konusekscision. Er processen for udbredt til konusekscision udføres regelret mastektomi.
2. I tilfælde af PDN in situ eller PDN med underliggende DCIS indgår patienten i DBCG 89-PDN protokollen.
3. Histopatologisk skal der være sikret frie resektionsrande. Der kan være tilfælde af PDN med så vid udbredning af DCIS, at mastektomi påkræves for at få focus fjernet radikalt.
4. Patienter behandlet med brystbevarende indgreb må højvoltagebestråles af residuale mamma. Strålebehandlingen følger skemaet for bestrålingen af DCIS-patienter i DBCG 89-IS, appendix I.
5. Observation udføres i henhold til flow sheet (flow sheet DBCG 89-IS, DBCG 89-PDN).

## 2. ALLOKERING AF PATIENTER MED PDN TIL DBCG 89-PDN

Paget's Disease of the Nipple (PDN) eller mb. Paget papillae mammae træffes i den daglige klinik under flere former.

### A. Klinisk PDN

kan ses som en ren in situ form med karakteristiske histopatologiske forandringer lokaliseret udelukkende til areola-papil komplekset uden påviselige underliggende duktale in situ karcinom (DCIS) fund.

### B. Klinisk PDN

optræder i forbindelse med underliggende DCIS. Det er det hyppigste fund. DCIS forandringerne kan forekomme med betydelig variation i udbredelse i gangsystemet.

### C. Klinisk PDN

forekommer sammen med invasivt mammaekarcinom, oftest med papilnær lokalisering.

#### D. Subklinisk PDN

påvises tilfældigt af patologen under histopatologisk undersøgelse af et mastektomi præparat, hvor indexfundet er et invasivt mammarcarcinom uden relation til areola-papil komplekset.

Protokol DBCG 89-PDN vil kun omfatte:

- A. Klinisk PDN som ren in situ form uden påviselig underliggende DCIS.
- B. Klinisk PDN med underliggende DCIS.

De øvrige former for PDN indgår ikke i protokollen:

- C. Klinisk PDN med invasivt mammarcarcinom behandles i henhold til DBCG's regler for invasive karcinomer i øvrigt.
- D. Subklinisk PDN.

I det følgende omtales kun PDN som et in situ fund uden eller med underliggende DCIS.

### 3. BAGGRUND

Siden James Paget i 1874 som den første beskrev associationen mellem papileksem og underliggende mammarcancer, har Paget's Disease of the Nipple (PDN) været genstand for heftig diskussion og uenighed, både hvad angår patogenese og behandling (1). Patienter med PDN er traditionelt blevet behandlet med primær mastektomi uanset stadiet for den underliggende tumor. Nyere undersøgelser retfærdiggør imidlertid, at en mere nuanceret behandlingsmodel evalueres.

Klinisk PDN udgør fra 1-3% af alle mammarcancertilfælde. En tredjedel af tilfældene er præmenopausale, og gennemsnitsalderen findes omkring 55 år (2-4).

#### Klinik

PDN viser sig klinisk som en eksem-lignende forandring af papilla mammae, unilateralt. Forandringen optræder i form af et velafgrænset, let infiltreret, erytematøst, skællende eller skorpedækket område på papillen, ofte med ekssudation. Den eksematoide læsion kan sekundært udbrede sig til areola og til omliggende hud. En tidlig manifestation kan være små recidiverende vesikler. Serøst eller blodigt flåd fra papillen kan være debutsymptomer, men er hyppigere en væsentlig klage i de senere stadier, hvor ulceration og destruktion af papillen ofte er til stede. Retraktion af papillen ses sjældent. Kløe, smerter eller ømhed fra papilområdet er et tidligt og fremtrædende symptom hos en fjerdedel af alle tilfælde (2-4). Ledsagende palpabel tumor findes hos ca. halvdelen af patienterne med klinisk PDN. Endvidere optræder PDN subklinisk, påvist accidentelt ved histopatologisk undersøgelse af mamma fjernet af anden årsag. Den kliniske fremtræden af PDN med hensyn til inspektions- og palpationsfund kan derfor inddeles som følger:

- 1) patienter, som alene har papilforandringer
  - 2) patienter med både papilforandringer og en palpabel tumor
  - 3) patienter, som alene har en klinisk mammarcancer uden synlige papilforandringer (subklinisk PDN).
- Gruppe 1)-3) udgør hhv. ca. 50%, 40% og 10% af tilfældene (2-4).

#### Histopatologi

Lysmikroskopi af papilforandringerne viser store, runde eller ovo-

ide, intradermalt beliggende maligne celler med rigeligt, lyst cytoplasma samt forstørrede polymorfe og hyperkromatiske kerner med store nucleoli: såkaldte Paget-celler. Cellerne kan proliferere enkeltvis i epidermis, eller gruppevis med dannelse af små reder, glandulære strukturer og endog ductus. Antallet af Paget-celler varierer fra få isolerede celler til en total udfyldning af dele af epidermis. Invasion af corium ses ikke, men denne kan vise kronisk inflammation (5-7).

#### Klassifikation

På basis af histopatologiske fund kan PDN inddeles i 4 stadier:

- Stadium 0: PDN begrænset til epidermis uden underliggende DCIS. PDN in situ.
- Stadium 1: PDN ledsaget af DCIS begrænset til ductus lige bag areola-papil området.
- Stadium 2: PDN ledsaget af mere udbredt DCIS.
- Stadium 3: PDN ledsaget af invasivt duktalt karcinom.

Eksistensen af stadium 0 er, set fra en patogenetisk synsvinkel, diskutabel (se senere). I stadium 1 og 2 er tumor sædvanligvis ikke palpabel. I stadium 3, som i de fleste serier udgør knap halvdelen, findes næsten altid en palpabel tumor, og mellem 1/2 og 1/3 i denne gruppe har metastaser i aksillymfeknuderne (5-9).

#### Patogenetiske overvejelser

To teorier har behersket den patogenetiske diskussion:

- 1) Den epidermotrofe teori, som postulerer, at Paget-cellerne er karcinomceller, som migrerer langs basalmembranen til epidermis fra et underliggende intraduktalt karcinom (5), og
- 2) in situ transformationsteorien, som påstår, at Paget-cellerne opstår som følge af malign in situ transformation af normale keratinocytter (8). Den epidermotrofe teori forudsætter en underliggende malign tumor, mens en sådan association i følge in situ transformationsteorien ikke er obligatorisk. Den epidermotrofe teori, som er grundlagt i histopatologiske studier af Muir i 1927 (5), støttes af langt de fleste immunhistokemiske studier, som har påvist antigenfællesskab mellem Paget-cellerne og celler af glandulær oprindelse (9). Teorien ignorerer imidlertid en række empiriske observationer af PDN-tilfælde uden underliggende karcinom (5,8). Dette har stimuleret in situ transformationsteorien, som tillige har fundet støtte i ultrastrukturelle studier, idet disse har kunnet påvise desmosomer mellem Paget-cellerne indbyrdes og mellem Paget-celler og lamina basalis (5). Patogenesen til PDN debatteres således fortsat.

#### Diagnose

Ethvert symptom eller abnormt fund associeret til papillen må antages at være PDN, indtil det modsatte er bevist. Diagnosen bekræftes ved biopsi (2-4). Op til 60% af tilfældene med PDN har subareolære mikroforkalkninger ved mammografi (9). Mammografi hjælper endvidere med at lokalisere en eventuel underliggende tumor. Differentialdiagnoser inkluderer kronisk eksem, kontaktdermatitis, benigt intraduktalt papillom, papiladenom, basalcellekarcinom, amelanotisk melanom, syfilitisk chankre, Bowen's sygdom og duktektasi, hvor flåd fra papillen kan inducere en eksematoid reaktion (2-8).



### Behandling og prognose

Den anbefalede behandling af PDN uanset stadie har traditionelt været modificeret, radikal mastektomi med efterfølgende stråleterapi og medicinsk behandling afhængig af tumorfund og lymfeknudestatus (2-8). Den psyko-sociale belastning, som ofte følger mastektomi, er imidlertid veldokumenteret og retfærdiggør en diskussion om brystbevarende terapi også ved PDN. Erfaringer med brystbevarende kirurgi ved PDN er begrænsede. Lagios et al. beskrev i 1984 fem tilfælde med PDN, hvoraf to havde maligne forandringer begrænset til epidermis og tre havde DCIS begrænset til området lige bag papillen (8). Alle med undtagelse af en blev behandlet med lokal excision af areola-papil komplekset medinddragende en central konus af det underliggende mammavæv (konusekscision). Den sidste fik foretaget partiel resektion af komplekset og partiel aksilrømning. Hos de fire, som fik foretaget konusekscision sås ingen recidiver efter mediant 36 måneder. Patienten, som fik foretaget partiel resektion, fik recidiv af PDN i den residuale papil efter tolv måneder. Mamilkomplekset blev herefter excideret, og efter yderligere 43 måneder havde patienten ikke frembudt recidiv.

Konusekscision forekommer umiddelbart, udfra disse beskedne erfaringer, som en mulig alternativ behandling af PDN i stadium 0, 1 og 2.

Strålebehandlingens rolle i behandlingen, efter excision af DCIS, er endnu uafklaret, jvf. DBCG 89-IS, appendix 1. Hidtil har en retrospektiv undersøgelse af Zafrani et al. (10) antydnet en vis effekt af strålebehandling på forløbet af DCIS. Endvidere tyder preliminaire retrospektive opgørelser af strålebehandling ved PDN på nogen effekt (11).

PDN i stadium 3 adskiller sig med hensyn til prognosen ikke fra andre former for invasiv mammacancer. Behandlingen bør derfor følge samme principper, som gælder øvrige former for invasiv mammacancer.

Bortset fra papilforandringerne har PDN i stadium 0, 1 og 2 et klinisk forløb, som svarer til andre former for DCIS. Helbredelsesraten efter mastektomi nærmer sig 100% (8), og resultatet efter mastektomi må være referencen, når resultaterne af konusekscision ved PDN i stadium 0, 1 og 2 skal vurderes.

### 4. PROBLEMSTILLING

Indførelsen af brystbevarende terapi for invasiv mammacancer har skabt ønsket om at kunne tilbyde brystbevarende behandling også til kvinder med PDN. Traditionelt er alle kvinder med PDN blevet tilbudt mastektomi, som anses for kurativ i tilfælde af in situ formen og PDN ledsaget af DCIS. Den forventede 100% recidivfri overlevelsesrate for PDN in situ og PDN med DCIS behandlet med mastektomi må derfor være referencegrundlaget for evaluering af en brystbevarende behandling. Det er kendt, at DCIS ofte forekommer multicentrisk i brystet. Derfor suppleres den brystbevarende kirurgi med stråleterapi af residuale mamma.

### 5. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

At afgøre om komplet excision af PDN in situ eller PDN med underliggende DCIS kombineret med strålebehandling af residuale mamma

er en lige så effektiv behandling som mastektomi. Da referenceværdien er ca. 100%, kan undersøgelsen gennemføres uden at der foretages randomisering mellem de 2 primære lokale behandlingsformer.

## 6. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 6.1 Kvinder til og med 69 år.
- 6.2 Klinisk PDN in situ eller klinisk PDN med underliggende DCIS verificeret ved konusekscision. For helhedens skyld medtages også patienter som er mastektomeret (patientpræference, operationstekniske grunde).
- 6.3 Konusekscision/mastektomi skal være gennemført inden 6 uger efter påvisning af PDN.
- 6.4 Histopatologisk undersøgelse af resektionspræparatet skal bekræfte tilstedeværelsen af PDN in situ eller PDN med underliggende DCIS, uden invasivt mamma-karcinom. Resektionsranden skal være fri for tumorceller.
- 6.5 Patientens accept af kontrol/behandling efter at være orienteret om denne mundtligt og skriftligt (se pkt. 10).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 6.6 Samtidig eller tidligere invasivt mamma-karcinom.
- 6.7 Tidligere malign sygdom, bortset fra cancer cutis og c. colli uteri in situ.
- 6.8 Medicinsk kontraindikation for operation.
- 6.9 Graviditet.

## 7. BEHANDLINGSPROCEDURER OG KONTROL

- 7.1 Biopsi: af papilforandringen for histologisk verifikation af klinisk PDN.
- 7.2 Kirurgisk strategi: Der kræves komplet ekscision af papil/areolaforandringen, medtagende en brømme normal hud, og af det evt. underliggende in situ karcinom: en konusekscision. Størrelsen af konus afhænger af hudforandringens udstrækning og størrelsen af eventuelle retro-papillære palpable eller mammografisk påviste forandringer. Konus bør næppe overskride 50 mm i bredde og dybde, da det kosmetiske resultat i så fald forringes betydeligt.

Hvis DCIS når helt ud til resektionslinjen, anbefales re-ekscision, men en sammenlagt vævskonus > 50 mm tilrådes ikke. Hvis resektionsranden er fri for tumorceller efter re-ekscisionen, kan patienten indgå. Hvis der påvises DCIS i resektionslinjen efter re-ekscisionen, anbefales mastektomi.

Hvis den histologiske undersøgelse af konuspræparatet viser invasiv cancer, som er radikalt fjernet, kan patienten modtage brystbevarende terapi i følge DBCG's regler for behandling af invasive karcinomer.

- 7.3 Strålebehandling: Patienter som har fået foretaget ekscision skal have efterfølgende strålebehandling mod residuale mamma, 50 Gy/25 fraktioner (-boost). Der henvises til afsnit II,3.
- 7.4 Observation: Kontrol i henhold til flow sheet (flow sheet 1-10 år, DBCG 89-IS, DBCG 89-PDN).
- 7.5 Recidiv: Herved forstås fremkomst af in situ karcinom (DCIS eller LCIS) ipsilateralt, eller af invasivt mamma-karcinom ipsi- eller kontralateralt.

## 8. PATOLOGIPROCEDURE

Se DBCG 89-IS hovedprotokol punkt 7.

## 9. UNDERSØGELSER EFTER PRIMÆR LOKALBEHANDLING

Undersøgelserprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Diagnostisk mammografisk undersøgelse. Tidspunkterne for undersøgelserne fremgår af flow sheet.

## 10. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Patienterne informeres om protokollens indhold og formål samt om alternative behandlingsformer. Den hidtil gængse behandling er mastektomi, og patienterne må kunne vælge denne operationsform, hvis brystbevarende indgreb ikke foretrækkes i egnede tilfælde. Protokollen skal endvidere være godkendt af de videnskabsetiske komiteer i lighed med øvrige DBCG protokoller.

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklara-tionen.

Patienterne orienteres mundtligt og skriftligt om, at den primære lokale behandling anses for at være radikal, hvorfor der ikke er indikation for efterbehandling.

### 10.1 Skriftlig patientinformation

a) Situation: Brystbevarende operation (konusekscision) er mulig.

Kære

Der er ved vævsprøven fundet celleforandringer i brystet, uden at der er tale om egentlig brystkræft, men udelukkende om forstadier. Forandringerne er afkapslede og kan fjernes, uden at det er nødven-digt at fjerne hele brystet.

Forandringerne i brystet har angrebet selve brystvorten og vævet beliggende herunder. Det er derfor nødvendigt at fjerne selve brystvorten og det omkringliggende farvede hudområde med underlig-gende kirtelvæv. Brystet bliver herefter lidt afladet, men behol-der stort set sin facon.

Efter operationen vil vi anbefale, at der gives strålebehandling mod den resterende del af brystet for at forebygge tilbagefald af sygdommen.

På et senere tidspunkt kan brystvorten genskabes ved plastikkirur-gisk behandling.

Hvis De i stedet beslutter at få hele brystet fjernet, kan ønsket imødekommes. Herved undgår De strålebehandling, men mister brystet.

Efter endt behandling har De mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller vil De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage forskellige undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede knuder i det opererede bryst eller i det andet bryst. Resultaterne af de foretagne undersøgelser kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Har De spørgsmål at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet ved afdeling

b) Situation: Mastektomi nødvendig.

Kære

Der er ved vævsprøven fundet celleforandringer i brystet, uden at der er tale om egentlig brystkræft, men kun om forstadier. Forandringerne er imidlertid så udbredte, at det er nødvendigt at fjerne hele brystet.

Efter endt behandling har De mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller vil De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage forskellige undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede knuder i det opererede bryst eller i det andet bryst. Resultaterne af de foretagne undersøgelser kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Har De spørgsmål at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet ved afdeling

#### 11. STATISTIK

Efter mastektomi er 10 års overlevelsen i denne patientgruppe tæt på 100%. I den behandlede gruppe skal 10 års overlevelsen derfor ikke afvige betydeligt fra 100%. Hvis 10 års overlevelsen falder til 90%, vil der med en samlet patientindgang på 100 være ca. 95% chance for, at der dør 6 eller flere i løbet af 10 år. Behandlingsplanen vil derfor blive forkastet, hvis der registreres flere end 5 tumorrelaterede dødsfald blandt de 100 patienter i løbet af 10 år.

#### 12. REGISTRERING TIL DBCG-SEKRETARIATET

Der anvendes 3 skemaer, A: Mamma/patologiskema for carcinoma in situ og PDN, B: Flow sheet for carcinoma in situ og PDN samt C: Off study card.

A. Mamma/patologiskema: I PDN-protokollen er det, modsat tilfældet for de øvrige DBCG-protokoller, patologerne, der opbevarer og aktiverer det pågældende registreringsskema. Dette gøres hver gang patologen ved en histologisk undersøgelse af mammabiopsi uden invasivt karcinom stiller diagnosen PDN.

Fremgangsmåden er følgende:

1. Patologisk-anatomisk afdeling anfører resultatet af den pato-anatomiske undersøgelse og sender derefter det kombinerede mamma- og patologiskema (original + 2 kopier) til den kirurgiske afdeling.
2. Kirurgisk afdeling anfører de kliniske oplysninger.  
Hvis patienten ikke skal behandles yderligere, sendes 1 kopi af skemaet til patologisk-anatomisk afdeling og 1 kopi til DBCG's sekretariat.  
Hvis patienten reopereres, sendes skemaet tilbage til patologisk-anatomisk afdeling sammen med det definitive præparat.

3. For de reopererede patienter kompletterer patologisk-anatomisk afdeling skemaet, beholder 1 kopi og sender original + 1 kopi til kirurgisk afdeling, hvorfra den sidste kopi af skemaet sendes til DBCG's sekretariat.

B. Flow sheet: Flow sheet fremsendes årligt.

C. Off study card: Fremsendes ved fremkomst i det behandlede bryst af in situ karcinom (DCIS eller LCIS), ved invasivt mammakarcinom i det behandlede eller det kontralaterale bryst, ved død eller ved ophør med kontrol af anden årsag.

### 13. REFERENCER

1. J. Paget: On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. St. Bartholomew Hospital Reports 10: 87, 1874.
2. W.P. Maier, G.P. Rosemond, E.L. Harasym, et al.: Paget's disease of the female breast. Surg. Gynecol. Obstet. 128: 1253, 1969.
3. R. Ashikari, K. Park, A.G. Huvos, J.A. Urban: Paget's disease of the breast. Cancer 26: 680, 1970.
4. S.J. Kister, C.D. Haagensen: Paget's disease of the breast. Am. J. Surg. 119: 606, 1970.
5. R. Muir: The pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. Br. J. Surg. 22: 728, 1935.
6. R. Bassler: Pathologie der Brustdrüse. Springer Verlag, Berlin: 631, 1978.
7. B.B. Nielsen, J. Hariri, I.M. Sørensen: Paget's papilsygdom. Det histologiske billedes variation. Ugeskr. Læger 144: 3160, 1982.
8. M.D. Lagios, P.R. Westdahl, M.R. Rose, S. Concannon: Paget's disease of the nipple. Alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. Cancer 54: 545, 1984.
9. M.A. Chaudary, R.R. Millis, B. Lane, N.A. Miller: Paget's disease of the nipple: A ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. Breast Cancer Res. Treat. 8: 139, 1986.
10. B. Zafrani, A. Fourquet, J.R. Vilcoq, et al.: Conservative management of intraductal breast carcinoma with tumorectomy and radiation therapy. Cancer 57: 1299, 1986.
11. E. Schueren, J. Vilcoq, B. Pierguin, et al.: Radiotherapy in Paget's disease of the breast. In 4th EORTC Breast Cancer Working Conference, 30th June-3rd July 1987: Abstract no C 1 D., 6.



IV,7 PROTOKOL DBCG 77-1d ("SARKOM"-PROTOKOL)

Behandling af patienter med sarcoma mammae eller andre former for sjældne mammatumorer.

---

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Behandlingsplan	side 176
2. Introduktion	side 176
3. Formål med undersøgelsen	side 177
4. Patientudvælgelse	side 177
5. Behandlingsgrupper	side 177
6. Objektive undersøgelser	side 178
7. Etik og patientinformation	side 178
8. Registrering til DBCG's sekretariat (skemaer)	side 179
9. Referencer	side 179

(Revideret juli 1989)

## 1. BEHANDLINGSPLAN DBCG 77-1d



\* total mastektomi eller tumorektomi, begge med aksildissektion. Hvis operationen histologisk ikke er radikal suppleres med strålebehandling.

## 2. INTRODUKTION

Denne protokol omfatter følgende mammatumorer: Cysto"sarcoma" phylloides, såvel maligne som histologisk benigne former, stromalt sarkom, karcinosarkom, hæmangiosarkom, lymfangiosarkom, leiomyom, leiomyosarkom, rhabdomyosarkom, liposarkom og malignt fibrøst histiocytom (dermatofibrosarcoma protuberans).

Malignt lymfom med primær lokalisering i mamma: Patienter med malignt lymfom med primær lokalisering i mamma bør principielt ikke mastektomeres, men henvises til behandling og videre kontrol på de afdelinger, som i øvrigt på stedet varetager behandling af maligne lymfomer med anden lokalisering. Malignt lymfom betragtes hermed som færdigbehandlet i protokollen. Specielt skal denne tumor ikke registreres over DBCG-sekretariatet.

Hidtil har den primære behandling af ovennævnte tumorer (eksklusiv malignt lymfom) overvejende været mastektomi.

Ved leiomyom, fibrøst histiocytom og cystosarkom har tumorektomi også været forsøgt. Desuden har forskellige former for adjuverende terapi i form af postoperativ strålebehandling eller kemoterapi været anvendt, men uden sikker bedring af prognosen. Der findes således i dag ingen rationelt begrundede alternative behandlingsforslag til mastektomi eller i udvalgte tilfælde tumorektomi som primær behandling. Recidivbehandling med kombinationskemoterapi kan inducere remission hos 40-50% af patienterne med en median varighed på ca. 6 måneder.

Der er således et stort behov for kontrollerede undersøgelser, hvori bør indgå mulighed for at beskrive de forskellige tumorformers naturhistorie og karakteristika, samt at vurdere effekten af forskellige former for behandling.

Forudsætningen for et rationelt grundlag for behandling er et uddybet kendskab til den prognostiske betydning af forskellige patient- og tumorkarakteristika. Gennem DBCG søges dette opnået ved: 1) en standardiseret beskrivelse af tumors makroskopiske forhold og mikroskopiske billede, 2) en undersøgelse af tumors ultrastruktur, 3) en klarlægning af vævets enzym- og receptorforskel og 4) relevante kliniske data (1).

Der er indenfor rammerne af DBCG nedsat et mamma"sarkom" udvalg



med det formål at formidle en forskningsindsats indenfor området. Udvalgets medlemmer omfatter: Mogens Blichert-Toft, kirurgisk afdeling K, Odense sygehus samt Torben Schiødt, patologisk afdeling, Rigshospitalet.

### 3. FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

Formålet med undersøgelsen er hos patienter med mammasarkom eller anden sjælden mammatumor (se pkt. 2) uden tegn på disseminering at vurdere det spontane forløb efter primær lokal behandling. Endvidere at vurdere den prognostiske betydning af forskellige tumor-karakteristika.

### 4. PATIENTUDVÆLGELSE

Følgende kriterier skal være opfyldt, for at patienter kan indgå i undersøgelsen:

- 4.1 Der skal være foretaget total mastektomi og partiel aksildissektion eller tumorektomi og partiel aksildissektion i henhold til afsnit II,1. Det er tilladeligt at afvige fra angivelserne for snitføring og tumorfri zone afhængig af forholdene, idet "sarkom"-tumorer alene pga. størrelsesforholdene kan volde specielle tekniske problemer. Hvis tumor er stor, kan anvendelse af plastikkirurgisk ekspertise komme på tale (3).
- 4.2 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse af det fjernede præparat i henhold til afsnit II,2. Der bør herunder også foretages steroidhormonreceptor undersøgelse og enzym-histokemiske undersøgelser af tumurvævet.
- 4.3 Af punkt 2 fremgår hvilke histologiske tumortyper, der kan indgå i undersøgelsen.
- 4.4 Patientens accept af kontrol/behandling efter at være orienteret om denne mundtligt og skriftligt (se pkt. 7).

Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:

- 4.5 Tegn på metastatisk sygdom, bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse samt røntgenundersøgelse af thorax. Hvis der er knoglesmerter, skal der endvidere foretages knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescintigrafi er abnorm, skal der foretages røntgenundersøgelse af pågældende region. (Resultatet af røntgenundersøgelsen vil være afgørende for klassifikationen).
- 4.6 Anden tidligere malign sygdom bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- 4.7 Anden malign tumor mammae end de under punkt 2 anførte.
- 4.8 Tidligere kirurgisk behandling, strålebehandling, kemoterapi eller endokrin terapi for sarcoma mammae eller anden sjælden mammatumor. Evt. præoperativ stråleterapi er også årsag til eksklusion.

### 5. BEHANDLINGSGRUPPER

- 5.1 Patienter opereret histologisk radikalt uden tegn på disseminering overgår til observation.
- 5.2 Patienter opereret histologisk uradikalt uden tegn på disseminering skal have postoperativ strålebehandling og overgår herefter til observation.
- 5.3 Patienter med mikroskopisk efterladt tumurvæv lokalt eller med tegn på disseminering på operationstidspunktet overgår til

behandling efter afdelingens gældende retningslinier for behandling af recidiverende bløddelssarkomer.

5.4 Patienter, som senere udvikler recidiv enten in loco eller som metastaser, behandles efter afdelingens gældende retningslinier for behandling af recidiverende bløddelssarkomer.

5.5 Det bør tilstræbes, at kontrol og behandling af patienter med mammasarkom eller anden sjælden mammatumor koncentrerer på de onkologiske afdelinger i landet. En undtagelse udgøres af patienter med malignt lymfom i mamma (se pkt.2).

## 6. OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

Undersøgelserprogrammet omfatter:

A. Objektiv klinisk undersøgelse.

B. Bilirubin, alkalisk fosfatase, transaminase.

C. Røntgenundersøgelse af thorax.

D. Knoglescintigrafi.

E. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.

Pkt. A,B,C: obligatorisk. Hvis leverprøver er patologiske foretages ultralydscanning af leveren, evt. med biopsi.

Pkt. D,E: Disse undersøgelser skal kun udføres, hvis der er knoglesmerter. På afdelinger, som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades. Dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til eventuelle scintigrafisk abnorme fund.

Tidspunkter for undersøgelserne fremgår af flow sheet (DBCG 89-a). Andre undersøgelser foretages kun på indikation og på mistanke om recidiv.

## 7. ETIK OG PATIENTINFORMATION

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med Helsinki deklARATIONEN. Patienterne orienteres mundtligt og skriftligt om, at den primære lokale behandling anses for at være radikal, hvorfor der ikke er indikation for efterbehandling.

### 7,1 Skriftlig patientinformation.

Kære

De har nu overstået operationen for en ondartet bindevævsknude i brystet. I forbindelse med operationen er der foretaget forskellige undersøgelser for at vurdere, om sygdommen har bredt sig i kroppen. I Deres tilfælde er samtlige undersøgelser uden tegn til spredning. Der skal derfor ikke gives efterbehandling.

Dog vil der altid efter en operation for en ondartet bindevævsknude i brystet være en risiko for, at sygdommen kommer igen. Denne risiko er lille i Deres tilfælde.

Vi tilbyder Dem, bl.a. pga. risikoen for at sygdommen kommer igen, mulighed for regelmæssige kontroller. Ved disse kontroller kan De få lejlighed til at diskutere spørgsmål af betydning for Deres tidligere sygdom. Desuden vil vi foretage undersøgelser, hvis De har opdaget nye symptomer. De skal være opmærksom på nyopståede smerter og nyopståede knuder, enten omkring arret, i armhulen eller i det andet bryst. Resultatet af de foretagne undersøgelser kan senere indgå i videnskabelige opgørelser.

Har De spørgsmål, De ønsker at drøfte med os, står vi til rådighed.

Med venlig hilsen  
Personalet

#### 8. REGISTRERING TIL DBCG's SEKRETARIAT (SKEMAER)

Der anvendes 4 skemaer, A: Mammaskema, B: Patologiskema, C: Flow sheet samt C: Off study card.

A. Mammaskema. Mammaskemaet kan anvendes. Der skal sættes kryds i feltet: Malign mammatumor anden end karcinom (felt D,4).

B. Patologiskema. Kirurgisk afdeling skal i tilslutning til operation udfylde 1 original og 2 kopier, som sammen med præparatet sendes til patologisk-anatomisk afdeling, der efter histopatologisk gennemgang returnerer originalen og den ene af de 2 kopier til kirurgisk afdeling. Kirurgisk afdeling fremsender kopien sammen med mammaskemaet til DBCG-sekretariatet. Dette gælder for alle patienter, også den gruppe, som overgår til "recidivbehandling" umiddelbart efter operation.

C. Flow sheet. Der anvendes samme flow sheet som i DBCG 89-a. Fremsendes årligt til DBCG's sekretariat.

D. Off study card. Fremsendes ved recidiv, ved opståen af anden malign sygdom, ved død eller ved ophør med kontrol af anden årsag.

#### 9. REFERENCER

1. M. Blichert-Toft: Sjældne mammatumorer (Leder). Ugeskr. Læg. 139: 2526, 1977.
2. M. Blichert-Toft, J.P. Hart Hansen, O. Hart Hansen & T. Schiødt. Clinical course of cystosarcoma phyllodes related to histologic appearance. Surg. Gynec. & Obstet. 140: 929, 1975.
3. K. Jordal & B. Sørensen. Giant fibroadenoma of the breast. Report of two cases, one treated with mammoplasty. Acta Chir. Scand. 122: 147, 1961.

Der kan endvidere henvises til følgende oversigter:

H.M. Pinedo. Chemotherapy of advanced soft-tissue sarcomas in adults. Cancer Treatment Reviews. 4: 67, 1977.

C.D. Haagensen. Non-epithelial neoplasms of the breast. In: diseases of the breast. Saunders, Philadelphia - London - Toronto, p. 292-325, 1971.

M. Blichert-Toft, J.P. Hart Hansen, O. Hart Hansen & T. Schiødt. Cystosarcoma phyllodes mammae. En oversigt og et klinisk materiale. Ugeskr. Læg. 139, 2501, 1977.

L. Christensen, T. Schiødt, M. Blichert-Toft, J.P. Hart Hansen, O. Hart Hansen. Sarcomas of the breast: A clinico-pathological study of 67 patients with long term follow-up. Eur. J. Surg. Oncol. 14: 241-7, 1988.

