

En oppfølgingsstudie av brystkreftopererte ved Nordlandssykehuset i Bodø, perioden 2005-2006

Rapport: MED-3050 Masteroppgave/Kull 2012

Forfatter:

Tonje Nicolaisen Skjellstad

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin, juni 2016



Forord

Jeg vil begynne med å benytte anledningen til å takke mine veiledere i arbeidet med denne masteroppgaven. Spesielt takk til hovedveileder Lisa Steffensen som arbeider som overlege ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon ved Nordlandssykehuset i Bodø og som har vært initiativtaker til selve oppgaven. Vil også rette en stor takk til biveileder Erik Waage Nielsen, professor ved UiT og anestesioverlege ved Nordlandssykehuset i Bodø for all hjelp og veiledning i arbeidet med oppgaven.

De har begge to lagt ned arbeid med veiledning på hvert sitt område. Dr. Steffensen har gitt god veiledning på fagområdet rundt det som kan tilskrives fagområdet bryst- og endokrinkirurgi, i tillegg til veiledning i selve oppgaveskrivingen. Waage Nielsen har gitt veiledning og hjelp i Exceloppsettet som er benyttet, samt. veiledning og oppfølging i bruk av kildeprogram i tillegg til gode innspill underveis i arbeidet da han har bred erfaring på utarbeiding av lignende artikler fra tidligere. Takk for all god hjelp. Jeg vil i tillegg takke IKT ved Nordlandssykehuset som har hjulpet til med DIPS-tilgang i perioden da data er hentet ut.

Oppgaven er en oppfølgingsstudie av brystkreftopererte, operert i perioden 2005-2006. Det var ønskelig å se på diagnostikk og behandling av primært operabel cancer mamma og ductalt carcinoma in situ var i tråd med de nasjonale retningslinjene. En har retrospektivt hentet ut journaldata fra pasientlister både fra år 2005 og 2006. Tillatelse er hentet fra personvernombudet.

Igjen, takk til veilederne som har viet tid og ressurser til å hjelpe meg. Det har vært en svært lærerik prosess å arbeide med oppgaven fra start til slutt.

Bodø, mai 2016

Tonje Nicolaisen Skjellstad

Innholdsfortegnelse

Forsidebilde: Amund Skjellstad

| | |
|---|----|
| Forord..... | 2 |
| Innledning..... | 3 |
| 1.1.1 Introduksjon om brystkreft..... | 3 |
| 1.1.2 Årsaker og risikofaktorer..... | 3 |
| 1.1.3 Symptomer og funn..... | 4 |
| 1.1.4 Arvelig brystkreft..... | 4 |
| 1.1.5 Mammografiscreening..... | 4 |
| 1.1.6 Utredning og diagnostisering..... | 5 |
| 1.1.7 Flytskjema med oversikt over diagnostikk og utredning ved brystkreft..... | 6 |
| 1.1.8 Ulike former for brystkreft og premaligne forandringer..... | 7 |
| 1.1.9 Histopatologisk undersøkelse og ulike biomarkører..... | 8 |
| 1.1.10 Behandling..... | 9 |
| 1.1.11 Kirurgiske behandlingsmetoder..... | 9 |
| 1.1.12 Adjuvant behandling..... | 11 |
| 1.1.13 Stråleterapi..... | 12 |
| 1.1.14 Oppfølging..... | 12 |
| Problemstilling..... | 13 |
| Materiale og metode..... | 14 |
| Resultater..... | 14 |
| 1.1.15 Generelle resultater..... | 14 |
| 1.1.16 Figur 1 - Indikasjonsfordeling..... | 15 |
| 1.1.17 Radiologisk, klinisk og histopatologisk diagnostikk..... | 15 |
| 1.1.18 Operasjon i aksillen..... | 15 |
| 1.1.19 Behandling av brystet..... | 16 |
| 1.1.20 Komplikasjoner og senplager i arm..... | 17 |
| 1.1.21 Residiv..... | 18 |
| 1.1.22 Figur 2 - Tumorkarakteristikk..... | 19 |
| 1.1.23 Figur 3 – Oversikt tumormarkører..... | 21 |
| 1.1.24 Figur 4 – Preoperativ diagnostikk i bryster operert for invasiv cancer mamma eller DCIS..... | 21 |
| Diskusjon..... | 22 |

| | |
|---|----|
| Konklusjon..... | 26 |
| Referanser..... | 27 |
| Underskrevet veilederkontrakt (scannet) | 29 |
| Grading av artikler | 31 |

Innledning

1.1.1 Introduksjon om brystkreft

Brystkreft er den hyppigste kreftformen som rammer norske kvinner og det er anslått at hver 10. -11. kvinne vil komme til å rammes av krefttypen i løpet av sitt liv. På globalt nivå står krefttypen for over en million årlige tilfeller (1, 2). Krefttypen har svært varierende forløp, fra saktevoksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å spre seg videre, til raskt voksende tumorer som sprer seg tidlig i sykdomsforløpet. Sykdommen kan spre seg både lymfogent og hematogent. Ved hematogen spredning er det vanligst med spredning til skjelett (40-75 %), lunger/pleurahulen (2-15 %) og leveren (3-10 %), men den kan også spre seg til andre organer. Lymfogen spredning er vanligst, og da i hovedsak til lymfeknuter i aksille (2).

Det er anslått at omtrent 30 % av alle brystkrefttilfellene karakteriseres som aggressive. Kreftformen er hovedsakelig en kvinnesykdom, men kan i sjeldne tilfeller også ramme menn. I slike tilfeller arter den seg på samme måte og det er i prinsippet ikke forskjell i behandling og oppfølging av menn som rammes av kreftformen, sammenlignet med kvinner. Gjennomsnittlig debutalder ved diagnostidspunkt er 59 år, og kreftformen rammer hovedsakelig kvinner over 50 år. Likevel ser en at noen få kvinner under 30-årsalderen også rammes (2).

I 2015 ble det i Norge oppdaget og registrert 3415 nye tilfeller av sykdommen og den er estimert til å utgjøre 22 % av alle krefttilfellene hos kvinner totalt. Siden registreringen av kreftforekomst startet på begynnelsen av 1950-tallet har man observert en økning i forekomsten av brystkreft, uten at årsaken er avdekket. (3).

1.1.2 Årsaker og risikofaktorer

Man vet ikke direkte årsaken til at enkelte utvikler brystkreft, men en har imidlertid avdekket en del risikofaktorer som tilsynelatende ser ut til å ha betydning i utvikling av sykdommen. Mange av disse risikofaktorene kan knyttes opp mot de kvinnelige kjønnshormonene østrogen og progesteron. Blant risikofaktorene er tidlig menarke og sen menopause tilstede. Brystkjertlene blir i disse tilfellene utsatt for mer hormonpåvirkning enn

hos de som har sen menarke og tidlig menopause og kjertlene utsettes for flere menstruasjonssykluser. I tillegg har en vist at det å ikke føde barn, langvarig østrogentilskudd i forbindelse med overgangsalderen, alkohol og kosthold har betydning for utvikling av sykdom. Arvelige komponenter er også avdekket som risikofaktorer (4,5).

1.1.3 Symptomer og funn

Det vanligste symptomet ved brystkreft er en uømt palpabel kul i brystet. Andre symptomer kan være hudinndragning som eventuelt først viser seg når pasienten beveger på armen eller endrer kroppsstilling. Sårtilnende lesjoner eller eksemlignende utslett i huden på brystet kan også være symptom på sykdommen. Sekresjon fra mamille er et sjeldnere symptom. Andre ganger kan en kjenne kuler i armhulen som tegn på metastase til lymfeknute. I tillegg kan symptomer komme i forbindelse med metastatisk sykdom, for eksempel ikterus som tegn på leveraffeksjon, og smerter fra skjelett etc. (5).

1.1.4 Arvelig brystkreft

I følge Kreftforeningen anslås det at ca. 5-10 % av alle tilfeller av brystkreft kan tilskrives arv. BRCA1 og BRCA2 er tumorsuppressorgener som ofte forbindes med enten ovarie- og/eller brystkreft. Når det gjelder brystkreftpasienter har en funnet mutasjoner på disse genene hos omtrent 2 % av pasientene og det er egne retningslinjer for oppfølging og eventuell behandling av denne pasientgruppen. Hos flesteparten i pasientgruppen med arvelig brystkreft kjenner en ikke direkte til hvilken type(-r) av genfeil eller faktorer som er årsaken (4).

1.1.5 Mammografiscreening

Det er av ulike medisinske faggrupper nedlagt betydelig arbeid for å komme frem til vitenskapelige og godt dokumenterte, faglige anbefalinger for diagnostikk, kirurgisk behandling og oppfølging av brystkreftpasienter (6).

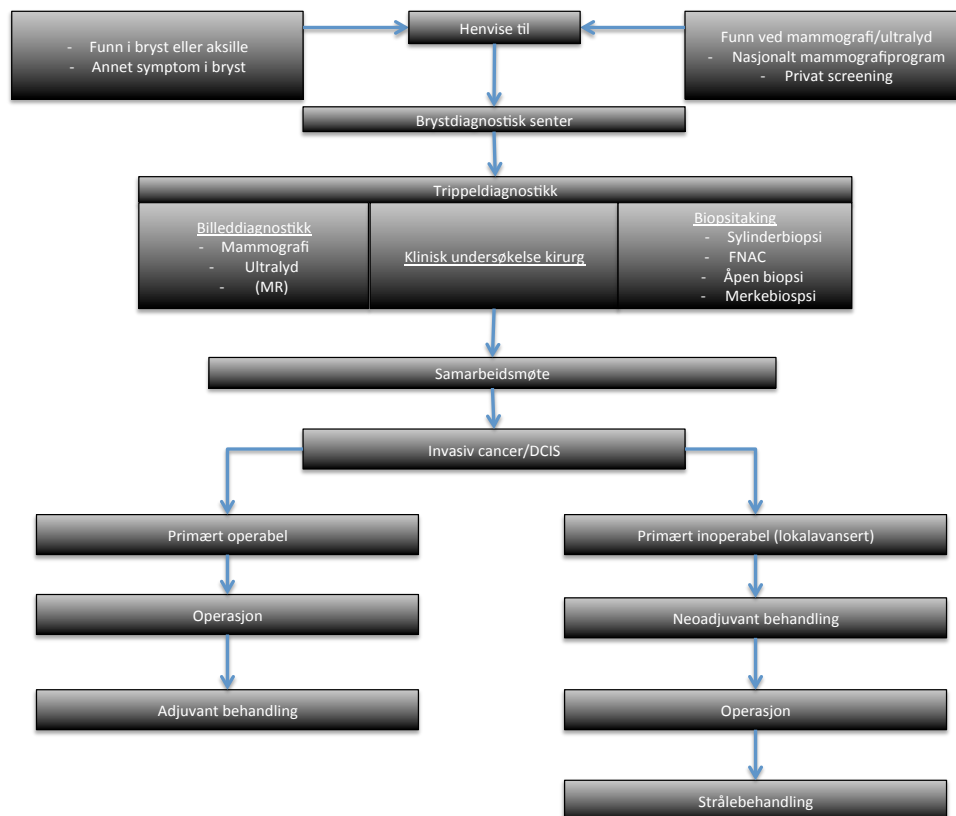
Det norske mammografiscreeningprogrammet ble innført av norsk kreftregister i 1996 og har siden hatt som hovedmål å redusere dødeligheten av brystkreft med 30 %. Screeningprogrammet er et tilbud til alle norske kvinner mellom 50 og 69 år om å få et tosidig mammografibilde av brystene. Ved undersøkelsen presses brystene sammen og gjennomlyses av røntgenstråler. Mammografibildet tolkes av radiologer (7). Normalt kjertelvev er mer røntgentett og fremtrer som hvitt på bildene, mens fettvev fremtrer grått. Da maligne forandringer også fremstår som hvite, økes den diagnostiske sikkerheten med alderen, derfor utføres undersøkelsen på unge kvinner kun på bakgrunn av spesielle indikasjoner (5). I screeningprogrammet tilbys kvinner undersøkelsen annethvert år. 16 brystdiagnostiske sentre (BDS) spredt rundt om i landet er ansvarlig for screening, mammografi, diagnostikk og behandling av brystkreft (8). Nordlandssykehuset i Bodø er et av disse sentrene (7). Omtrent 10 % av alle pasientene som diagnostiseres og behandles for brystkreft i Norge, er tilknyttet Helse-Nord, og disse pasientene er fordelt på Universitetssykehuset i Tromsø og Nordlandssykehuset i Bodø (9). Det er anslått at omtrent 20 % av alle brystkrefttilfeller oppdages via mammografiscreeningprogrammet (5).

1.1.6 Utredning og diagnostisering

Utredning, diagnostisering, behandling og oppfølging av brystkreftpasienter foregår over en lengre tidsperiode og involverer flere medisinske spesialiteter (10). Initialt er trippeldiagnostikk gullstandard i utredningen og viktigst i å få stilt brystkreftdiagnosen. Trippeldiagnostikk består av følgende undersøkelser: klinisk undersøkelse utført av kirurg, billediagnostikk i form av mammografi og ultralyd (eventuelt MR på definerte indikasjoner) i tillegg til biopsitaking (6). Biopsi utføres på de pasientene hvor en har funnet positive funn ved mammografi, ultralyd eller klinisk undersøkelse. Radiolog tar ultralydveiledet sylindربیopsi av tumor og/eller finnålsaspirasjonsbiopsi (FNAC) av lymfeknute ved patologisk ultralydmønster (11). Retningslinjene sier at alle maligne tumores i bryst som en hovedregel skal være diagnostisert med trippeldiagnostikk før de opereres. Trippeldiagnostikken og utredningen er et resultat av nært samarbeid mellom kliniker, radiolog og patolog (6). Rutinene ved mammasentrene rundt om i landet vårt er derfor lagt opp slik at de ulike faggruppene enkelt og til enhver tid kan kommunisere om enkeltkasus.

En skiller mellom de ulike pasientgruppene ved hjelp av TNM-klassifikasjonssystemet (6). Det er en måte å stadieinndele sykdommen på som er avgjørende for videre behandling og prognose. T står for tumor og beskriver tumors utbredelse, N står for node (lymfeknute) og beskriver eventuell spredning til lymfeknute(r), mens M står for metastase og beskriver eventuell(e) fjernmetastase(r). En skiller mellom klinisk TNM (cTNM) som gjøres på diagnosetidspunktet og som er bestemmende når en planlegger initialbehandling, og patologisk TNM (pTNM) som vurderes når endelig histologisvar foreligger og en kan stille endelig diagnose etter avsluttet kirurgisk behandling (10).

1.1.7 Flytskjema med oversikt over diagnostikk og utredning ved brystkreft



1.1.8 Ulike former for brystkreft og premaligne forandringer

Opp mot 99 % av de maligne tilstander som oppstår i bryst er karsinomer og oppstår fra kjertelepitel i brystet, resterende prosentandel er sarkomer og utgår fra brystets bindevev.

(5)

Det er ulike typer mammacancertyper. Premaligne forandringer er kjennetegnet av at det histologisk finnes tegn på unormal proliferativ aktivitet, enten ductalt (i gangsystemet) eller lobulært (i de terminale kjertelendestykker). Det som skiller premaligne tilstander fra invasive karsinomer er at de proliferative cellene ikke har brutt gjennom basalmembranen som alle epitelcellene hviler på. Brystkjertelen har normalt to cellelag og unormal proliferativ aktivitet gjenkjennes når en finner tre eller flere cellelag i kjertelen.

Behandlingen og oppfølgingen av de premaligne forandringene er delvis i tråd med det som gjennomføres når det er snakk om invasiv cancer, men skiller seg ut med mindre bruk av adjuvant behandling og stråleterapi (2).

Man skiller mellom ulike typer av premaligne forandringer: ductal og lobulær epitelhyperplasi uten atypi, ductal og lobulær epitelhyperplasi med atypi (ALH/ADH) og ductalt og lobulært carcinoma in situ (DCIS/LCIS) (6). Sistnevnte graderes etter van Nuys. DCIS regnes som et forstadium til invasivt karsinom, og det er anslått at risikoen for at DCIS utvikler seg til et invasivt karsinom er 30-70 % (5). DCIS har en økt risiko for lokalt residiv etter reseksjon av tumorvevet sammenlignet med andre premaligne tilstander og risikoen øker i tråd med lesjonens størrelse. Man skiller mellom de ulike typene ved å se på vevsarkitektur, proliferasjonsgrad og cellenes atypi, hvor det er glidende overgang mellom de ulike forskjellige typene (6). Det er vist at det er signifikant økt risiko for senere utvikling av infiltrerende karsinom ved påviste premaligne tilstander (12).

Infiltrerende ductalt karsinom er den vanligste typen av invasiv brystkreft og står for 70-80 % av alle invasive lesjoner. Infiltrerende lobulært karsinom er anslått å stå for omtrent 8 % av invasive typer, mens ca. 7 % er anslått å være en histologisk blanding av invasiv ductal og invasiv lobulær type. Ulike andre typer utgjør gjenstående prosentandel (1). I denne oppgaven har man delt de ulike typene av invasive karsinomer inn i følgende grupper: "duktale karsinomer", "lobulære karsinomer" og "andre invasive typer".

1.1.9 Histopatologisk undersøkelse og ulike biomarkører

Alt vev som fjernes ved kirurgiske inngrep sendes inn til patologer som vurderer tumoren(-e) og dens/deres tumorkarakteristikk. I vurdering av preparatet, er det i dag utarbeidet klare retningslinjer over hva som skal være beskrevet ved vurdering av vevet. Dette innebærer vurdering av preparattype, hoveddiagnose (invasivt karsinom/in situ karsinom), histologisk gradering (Nottingham skalering for invasive karsinomer, Van neys for DCIS), tumorstørrelse og utstrekning angitt i mm. I tillegg til eventuell invasjon i spesielle strukturer, reseksjonsfalter, lymfeknutestatus og ulike biomarkører (6). Ved vurdering av tumor og reseksjonsmarginer brukes standardisert storsnitt (60x40 mm) på alle preparater operert med brystbevarende kirurgi.

Ifølge norske retningslinjer bør alle invasive karsinomer undersøkes immunohistokjemisk for østrogenreseptorstatus (ER) og progesteronreseptorstatus (PR), både på primærtumor og ved eventuelle senere residiv (6). Cut-off for positivitet er etter retningslinjene ≥ 1 % for ER og for PR ≥ 10 % og disse er fulgt ved NLSH Bodø i perioden denne studien evaluerer. Undersøkelsene er viktig da uttrykk av slike reseptorer er prognostiske faktorer, spesielt de første fem årene etter diagnostiseringen. I tillegg er alle ER-og PR-positive pasienter kandidater for hormonbehandling, enten neoadjuvant eller adjuvant. I følge UpToDate er omtrent 80 % av brystkrefttilfellene som diagnostiseres i dag PR og ER-positive (13).

I tillegg skal HER2-onkogenet (human epidermal growth factor 2) vurderes på alle primære invasive karsinomer, og det er anslått at 20-25 % av pasienter med brystkreft er HER2-positive (6, 14). Ved Nordlandssykehuset i Bodø ble det i perioden 2005-2006 benyttet immunohistokjemiundersøkelse i første omgang med C-erbB-2, Herceptest og i enkelte tilfeller, i tillegg, genamplifikasjonsundersøkelse med SISH (sølv in situ hybridisering) når C-erbB-2/Herceptesten var usikker. Sistnevnte undersøkelse ble utført ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN).

1.1.10 Behandling

I behandling av sykdommen er det et klart skille mellom de pasientene som i utgangspunktet får påvist lokalisert sykdom i brystet og eventuelt i regionale lymfeknuter, og de pasientene som får påvist spredning til andre organer ved diagnosetidspunktet. Lokalisert sykdom har et kurativt mål som tar sikte på helbredelse. Hos pasientgruppen som får påvist spredning ved diagnostikk, blir målet å lindre pasientens symptomer og holde sykdommen i sjakk da det ikke finnes kurative behandlingsmuligheter (2). Behandling av sistnevnte pasientgruppe gjennomføres av onkologer, og er derfor ikke inkludert/evaluert i denne oppgaven.

Den pasientgruppen som får påvist lokalisert sykdom har flere behandlingsmuligheter. Ofte kombineres disse for å oppnå best mulig resultat. Basert på TNM-klassifikasjonssystemet står man her også med to forskjellige grupper. De pasientene som er primært operable og de som er primært inoperable med lokalavanserte tilfeller. Den pasientgruppen som har en primært operabel brystkreft tilbys behandling i tråd med standardiserte, nasjonale anbefalinger som kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling, mens de pasientene som har et lokalavansert stadium av sykdommen ved diagnosetidspunkt, får tilbud om et mer individualisert behandlingsopplegg (2). Før eventuell lokalbehandling med stråleterapi og kirurgi får sistnevnte pasientgruppe som oftest neoadjuvant behandling (1). I denne studien er de pasientene med primært inoperable brystkrefttilfeller ekskludert fra materialet, derfor vil ikke pasientgruppens behandlings- eller utredningsløp nevnes ytterligere.

1.1.11 Kirurgiske behandlingsmetoder

Målet med kirurgisk behandling av brystkreftrammede er å oppnå lokal kontroll og dermed bedre overlevelsen samtidig som man vil unngå residiv av sykdommen. Det finnes flere kirurgiske behandlingsmuligheter.

I brystet står man i hovedsak mellom to kirurgiske metoder i fjerning av primærtumor, enten ablatio (mastektomi) eller brystbevarende kirurgi (BCT – Breast conservative treatment). Ved brystbevarende kirurgi fjernes tumor med en brem av omkringliggende vev og denne typen inngrep gjøres i hovedsak ved brystkreft i tidlig stadium. Det skal da alltid gis

strålebehandling i etterkant av inngrepet. Hvis det viser seg at det er rester av tumorvev i reseksjonskantene ("ink in tumor") er det nødvendig med rereseksjon i form av et nytt kirurgisk inngrep hvor en fjerner mer av tumorvevet for å forsikre at får med seg alt.

Ved ablatio fjernes hele brystkjertelen med eller uten underliggende muskelfascie, underliggende muskulatur fjernes ikke. Da det i utgangspunktet er ønskelig at pasientene skal få beholde mesteparten av mammavevet foretrekkes brystbevarende kirurgi i de fleste tilfeller og en tilstreber at de fleste pasientene får tilbudet. Ablatio utføres når postoperativ stråling ikke lar seg gjennomføre, dersom tumorvevet er så utbredt at det ikke er hensiktsmessig å forsøke brystbevarende inngrep, eller når pasienten selv ønsker den form for behandling. Noen ganger utføres rekonstruksjon av brystet i primæringrepet, men vanligst er det at det utføres i ny seanse etter primæroperasjon (6).

Det finnes også to andre kirurgiske inngrep som benyttes i bryst. Diagnostisk biopsi utføres dagkirurgisk og er indisert dersom en ikke har en klar preoperativ diagnose etter å ha fått biopsisvaret på sylindربیopsi, finnålsaspirasjonscytologi (FNAC) eller vakumbiopsi (sjeldnere). "En diagnostisk merkebiopsi utføres på ikke-palpable lesjoner når sylindربیopsi og/eller FNAC er usikre, og/eller en ikke kan forklare radiologiske funn. Da plasseres en stålstring i eller nær lesjonen. Dette utføres ultralydveiledet av radiolog , eventuelt mammografiveiledet" (6). Hensikten med en slik diagnostisk merkebiopsi er at det skal gjøre inngrepet enklere for kirurgen når eksisjonsbiopsien utføres i generell- eller lokalanestesi.

Når det gjelder inngrep i aksille står en også her med to kirurgiske muligheter.

Vaktpostlymfeknutebiopsi og aksilledisseksjon. Prinsippet for vaktpostlymfeknutebiopsi baserer seg på at det i aksillen er en lymfeknute som er den første som mottar lymfevæske fra brystet, på samme måte er lymfeknuten den første som mottar eventuelle maligne celler fra brystet. Dette utnyttes i den forstand at status for vaktpostlymfeknuten kan reflektere status for de øvrige lymfeknutene som ligger i aksillen. Er vaktpostlymfeknuten fri for maligne celler, er det stor sannsynlighet for at det ikke er maligne celler i de øvrige lymfeknutene. På den måten kan en dermed forhindre å fjerne unødvendig mange lymfeknuter. Det er i følge dagens retningslinjer anbefalt å benytte to metoder i diagnostikk og påvisning av vaktpostlymfeknute: radioaktivitet og blåfarge. Anbefalingen baserer seg på

at deteksjonsraten er høyere ved bruk av begge metodene, og det er vist at andel falsk negative frysensnitt blir lavere (6).

Radioaktivt isotop injiseres timer, eventuelt kvelden før det kirurgiske inngrepet. Isotopet inneholder molekyler av en viss størrelse som kan transporteres i lymfebanene, men som bremses opp på grunn av størrelsen når det kommer frem til den eller de første lymfeknutene det støter på. Lymfescintigrafi utføres etter injeksjon av radioaktivt isotop. Med denne teknikken blir normalt en til tre lymfeknuter i aksillen radioaktive. Disse lymfeknutene kalles vaktpostlymfeknuter. Preoperativt lokaliseres de radioaktive lymfeknutene ved å lytte i aksillen med en gammaprobe. I tillegg suppleres det radioaktive sporstoffet med blått fargestoff, metylblått (eventuelt patentblått) slik at kirurgen visuelt kan identifisere lymfeknuten(-e) under operasjonen. Fargestoffet injiseres periareolært rett før operasjonen (5). Definisjonen på vaktpostlymfeknute i aksillen mer enn 10 ganger forhøyet bakgrunnssignal-, om lymfeknuten har tatt opp blåfarge eller om knuten er palpabel eventuelt metastasesuspekt. Ved sentinelnode-prosedyren fjernes blå og/eller radioaktive lymfeknuter som sendes til histopatologisk undersøkelse, frysensnitt (6). Ved påvisning av metastase i frysensnittundersøkelsen (definert som ansamling av tumorceller $\geq 0,2$ mm), fjernes ytterligere lymfeknuter i aksillen og dette kalles da aksilledisseksjon. Ved aksilledisseksjon fjernes "aksillefett, inkludert lymfeknuter i nivå I og II, det vil si opp til vena aksillaris, medialt ved mediale kant av m.pectoralis minor og ved bakre begrensning av n.thoracodorsalis/m.latissimus dorsi. Nervis thoracicusdorsalia og n. thoracicus longus må identifiseres og respekteres" (6). Axilledisseksjon utføres i primæroperasjon dersom det er påvist lymfeknutemetastaser preoperativt, dersom kirurgen ikke finner sentinel node under operasjonen, eventuelt postoperativt dersom det viser seg at frysensnittet var falskt negativt.

1.1.12 Adjuvant behandling

Onkolog har tatt hånd om all adjuvant behandling, foruten ved endokrin behandling alene. Adjuvant behandling har ikke vært hovedfokus i denne studien, og nevnes derfor kort.

Som nevnt tidligere påvirker hormoners komplekse samspill brystkjertelvevets vekst og funksjon og tumorer kan på samme måte påvirkes av hormoner i varierende grad.

Tilstedeværelse av østrogenreseptorer og progesteronreseptorer indikerer sannsynlighet for respons på hormonell behandling. Dette skal det tas hensyn til når en vurderer pasientenes videre behandling etter lokalbehandlingen. De viktigste medikamentgruppene i denne sammenheng er antiøstrogen (tamoxifen) og aromataseinhibitorer/inaktivatorer. Tamoxifen har vist betydelige effekter på overlevelse. Aromatasehemmere/inaktivatorer er i dag kun indisert hos postmenopausale kvinner (6). Hormonell behandling skal startes opp etter at eventuell adjuvant kjemoterapi er avsluttet.

I tillegg til hormonbehandling er det i mange tilfeller også aktuelt å tilby kjemoterapi. Behandling gis oftest i 4-6 måneder. Dette er ansett som adekvat behandlingstid (2). I 2005 og 2006 var det mest aktuelt å gi FEC60 eller FEC100, ut fra om pasienten var HER2-positiv eller HER2-negativ. Det finnes i dag en rekke kjemoterapeutika og antistoff som benyttes i behandling av brystkreft.

1.1.13 Stråleterapi

Stråleterapeutisk behandling er indisert etter brystbevarende kirurgi, ved lymfeknutemetastaser, ved stor primærtumor over 50 mm i diameter, eller når det viser seg at tumor ikke er radikalt fjernet. Hensikten er primært å redusere risikoen for lokalt og/eller regionalt residiv og øke sjansen for overlevelse (6).

1.1.14 Oppfølging

NBCG har anbefalinger om kontrollopplegg for brystkreftopererte, hvor første kontroll bør utføres fra to til tre uker etter primæroperasjon, og påfølgende kontroll en til to ganger i året ved brystdiagnostisk senter med klinisk undersøkelse og konsultasjon hos kirurgi, samtidig som at mammografi tas årlig sammen med blodprøver (6). I ti år etter antatt kirurgisk ferdigbehandling følges pasientene ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon ved NLSH Bodø.

Problemstilling

Med denne oppgaven ønsket en å finne ut om diagnostikk, utredning og behandling av cancer mamma og DCIS ved Nordlandssykehuset Bodø i perioden 2005-2006 var i tråd med retningslinjene og kvalitetsmålene til mammografiprogrammet og Norsk Breast Cancer Gruppe (NBCG). Adjuvant behandling evalueres ikke i denne oppgaven da denne typen behandling i hovedsak er tatt hånd om av onkologene. I tillegg har vi sammenlignet vårt materiale med en lignende studie utført ved Ålesund sykehus, publisert i Tidsskriftet for Den norske legeforening (11). Vi har opprettet en anonym database i Excel. Årsaken til at vi har valgt å se på operabel cancer mamma og DCIS er at det er disse som hovedsak behandles kirurgisk.

Inklusjonskriterier:

Alle pasienter som er diagnostisert, utredet og behandlet for invasive karsinomer og DCIS i perioden 2005-2006 ved NLSH Bodø, bryst- og endokrinkirurgisk seksjon, er inkludert i studien.

Eksklusjonskriterier:

- Pasienter med lokalavansert mammacancer ved diagnosetidspunktet er ekskludert i studien (definert preoperativt som T3 eller T4 cancer (tumor > 50 mm i største diameter eller direkte innvekst i hud eller brystvegg uavhengig av tumordiameter) og/eller N2 og pasienter med fjernspredning på diagnosetidspunktet).
- Pasienter som har falt ut av retningslinjenes oppfølgingsprogram av ulike årsaker er ekskludert i studien. Eksempler på slike årsaker er flytting, ønske om behandling eller oppfølging ved annet sykehus eller alvorlig komorbiditet. Pasienter som ikke har møtt opp eller ikke ønsket videre kontroller har også blitt ekskludert.
- Pasienter som ved en tidligere seanse (før 2005 eller 2006) ble kirurgisk behandlet for cancer mamma er ekskludert i studien.
- De pasientene hvor endelig histopatologisk undersøkelse viste benigne forandringer i perioden er også ekskludert fra studien.

Materiale og metode

Materialet omfatter alle pasientene operert for invasive karsinomer og DCIS ved NLSH Bodø i perioden 2005 og 2006. Det har retrospektivt blitt hentet ut pasientdata fra journalsystemet DIPS. Tillatelse for uthenting av data er søkt og godkjent av personvernombudet.

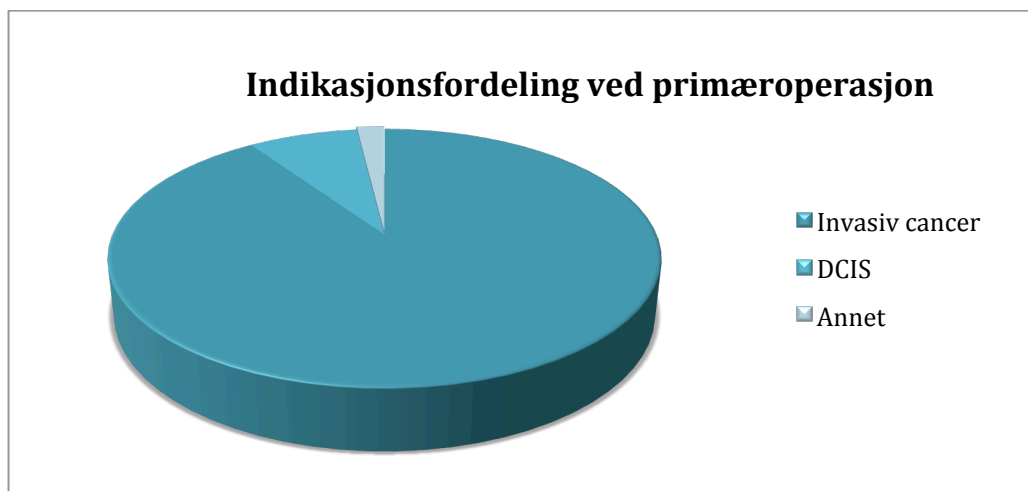
Pasientutvalget er hentet fra DIPS, kode C50 og D05.9 fra 2005 og 2006. Dataene er satt sammen i et selvutformet system i Excel, uten personalia eller NPR-ID. Utformingen av systemoppsettet i Excel ble utviklet og endret underveis i plotteperioden etter veiledning og hjelp fra veiledere. Datainnsamlingen foregikk fra juni 2016 og frem til mai 2017. Det er loggført 160 timer som er brukt til plotting av data. Uthenting av data er gjort ved hjelp av funksjonen "autofilter" i Excel. En har brukt "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft" i tillegg til kvalitetsmanualen for norsk brystkreftregister (6, 7) og annen relevant litteratur i vurdering av resultater (se referanseliste).

Resultater

1.1.15 Generelle resultater

Hos 151 pasienter (150 kvinner og en mann) ble det operert 157 bryster, hvor seks personer ble operert i begge brystene. 142 ble operert for invasiv cancer og 12 ble primært operert for DCIS (figur 1). Tre pasienter fjernet ett av brystene profylaktisk grunnet hereditet sett i sammenheng med funn av cancer i det andre brystet. 68 pasienter (45,0 %) var selektert i det offentlige mammografiprogrammet og 83 pasienter var selektert utenom (20 gjennom privat screening og 63 på bakgrunn av klinisk mistanke). Median alder ved trippeldiagnostikk hos pasientene var 56 år med aldersspredning mellom 23-86 år. Pasientene er observert over tidsperioden som strekker seg fra diagnostikk utført ved bryst- og endokrinkirurgisk poliklinikk Bodø og frem til pasienten har fullført kontrollopplegget for brystkreftopererte etter kvalitetsmanualen til NBCG og retningslinjene (6). Pasientene er dermed i de aller fleste tilfeller fulgt opp ti år frem i tid. I noen tilfeller også frem til død eller frem til påvisning av spredning hvor videre behandling og oppfølging ble overtatt av onkologer. De som har falt ut av kontrollopplegget av ulike årsaker er ekskludert fra studien.

1.1.16 Figur 1 - Indikasjonsfordeling



1.1.17 Radiologisk, klinisk og histopatologisk diagnostikk

Trippeldiagnostikk ble utført hos 97,5 %. Ultralydveiledet sylindربیopsi ble utført i 149 tilfeller (94,9 %) og viste invasiv cancer i 134 prøvematerialer og DCIS i seks, totalt 140/149 (94,0 %). Hos 12 pasienter viste sylindربیopsien DCIS i tillegg til invasiv komponent. Preoperativt histologisvar samsvarte med endelig histologisk diagnose postoperativt. Hos to av pasientene hvor sylindربیopsi kun viste DCIS var det infiltrerende vekst i tillegg ved endelig diagnose. For 19 pasienter hvor sylindربیopsien var usikker, ble diagnosen bestemt med et diagnostisk inngrep i form av merkebiopsi eller åpen biopsi. Ultralydveiledet sylindربیopsi og/eller FNAC ble utført i 151 tilfeller. Det tilsvarer 96,2 % av det totale antall. Diagnostisk inngrep i form av åpen biopsi og merkebiopsi ble utført i 19 bryster. I 16 tilfeller ble det utført på bakgrunn av at sylindربیopsien var usikker. Åtte pasienter (42,1 %) fikk inngrepet utført innen to uker (ti virkedager) og 14 pasienter (73,7 %) innen tre uker (15 virkedager). Tumorkarakteristikk ses i figur 2.

1.1.18 Operasjon i aksillen

I 153 tilfeller ble det operert i aksillen. Diagnostikk med vaktpostlymfeknutebiopsi ble utført hos 133 (86,9 %) av de aksilleopererte. Vaktpostlymfeknute ble funnet preoperativt hos 97,7

% (130/133). Vaktpostlymfeknute var synlig på scintigrammet hos 88,0 %, det var teknisk metodesvikt hos 13 (9,8 %).

Det ble mediant fjernet én vaktpostlymfeknute gjennom hele perioden, med en variasjon i antall fjernede vaktpostlymfeknuter fra 1-5 per pasient. Grunnet falsk negativt frysesenitt fikk seks pasienter utført et nytt operativt inngrep i form av aksilledisseksjon. Ni pasienter (5,9 %) fikk utført aksilledisseksjon uten at det ble funnet metastaser. Tre av disse var planlagt kontrollinngrep fra etableringsfasen for vaktpostlymfeknutebiopsi, hos seks var det teknisk metodevikt, altså man fant ikke vaktpostlymfeknuten under primæroperasjon.

43 av 142 pasienter (30,3 %) med invasiv cancer hadde metastaser til aksillære lymfeknuter, hvorav 40 ble operert med aksilledisseksjon og tre ble operert med vaktpostlymfeknutebiopsi alene. Hos én av disse var årsaken funn av mikrometastase som ikke ga anledning til aksilledisseksjon de to andre pasientene ble det ikke utført aksilledisseksjon grunnet komorbiditet. Ti av pasientene som hadde metastase til aksillære lymfeknuter, var oppdaget via mammografiprogrammet. Av alle pasientene med aksillemetastase og invasiv cancer ble ti pasienter (16,4 %) oppdaget av mammografiprogrammet.

1.1.19 Behandling av brystet

Brystbevarende kirurgi ble i første omgang utført hos 112 pasienter (71,3 %). For 85 av disse (54,1 %) endte det med brystbevarende inngrep. Ablatio ble utført i 45 bryster. Fem stk. hadde multifokal cancer og tre hadde utbredt DCIS i tillegg til invasiv komponent. Tre hadde DCIS med utbredelse på 40 mm eller mer og 15 pasienter hadde invasiv cancer med tumordiameter på 40 mm eller mer. Hos åtte av de ablatioopererte var begrunnelsen for inngrepet at tumors utbredelse var stor i forhold til pasientens bryststørrelse, at ablatio i disse tilfellene ble beste behandlingsalternativ. 11 pasienter (24,4 %) ble operert med ablatio grunnet pasientens eget ønske eller for å unngå strålebehandling, eller der kreftsykdommen preoperativt var vurdert mer utbredt enn ved endelig histologisk undersøkelse. To av alle disse pasientene var over 80 år, og kunne teoretisk sett hatt

brystbevarende kirurgi, men hadde vanskeligheter med å gjennomføre strålebehandlingen og dermed ble ablatio valgt som det beste alternativet.

103 (65,6 %) var kirurgisk ferdigbehandlet etter ett inngrep i brystet. På bakgrunn av histopatologisk undersøkelse (multifokalitet, utbredt DCIS eller knappe/ikke frie reseksjonsrender) ble 28 (17,8 %) operert to ganger og syv pasienter (4,5 %) ble operert tre ganger i brystet, 20 rereseksjoner og 17 ablatio.

Dersom diagnostiske inngrep holdes utenfor ble 17 (10,8 %) operert to ganger og tre (1,9 %) operert tre ganger i brystet. Etter diagnostetidspunkt var 39,4 % kirurgisk ferdigbehandlet innen en uke, 47,9 % innen to uker og 60,6 % innen tre uker.

Tid fra kreftdiagnose til første kirurgiske inngrep skal være ≤ 2 uker (ti virkedager) hos 90 % og ≤ 3 uker (15 virkedager) hos 98 % (7). I vårt materiale finner vi at 59,9 % pasienter ble operert innen ti virkedager fra preoperativ diagnose og 67,3 % av pasientene ble operert innen 15 virkedager.

Hos alle BCT-opererte pasienter ble reseksjonsrendene vurdert til å være tilstrekkelige etter maksimalt tre kirurgiske inngrep. Strålebehandling ble gitt til alle som fikk utført brystbevarende behandling, med unntak av to stk. hvor årsaken i begge tilfellene var alvorlig komorbiditet. Alle fikk tromboseprofylakse i forbindelse med de kirurgiske inngrepene som ble gjennomført.

1.1.20 Komplikasjoner og senplager i arm

Postoperative komplikasjoner er i denne studien definert som når de er oppstått innen tre uker etter primæroperasjon. 13 av pasientene (8,6 %) fikk postoperative komplikasjoner. Ni pasienter fikk postoperativt hematom (5,9 %), hvor to av pasientene med postoperativt hematom gjennomgikk kirurgisk sårrevisjon i tillegg (en av disse ble også behandlet med antibiotika grunnet infeksjon). Hos alle med postoperativt hematom ble det registrert fire pasienter som fikk postoperativ infeksjon i tillegg og behandlet med antibiotika, dette tallet inkludert den ene av de to som gjennomgikk kirurgisk sårrevisjon. En av pasientene med postoperativt hematom fikk også liten hudnekrose uten behov for hudtransplantasjon. Hos

fire pasienter ble det kun registrert postoperativ sårinfeksjon som ble behandlet med antibiotika, en av disse ble i tillegg behandlet med kirurgisk drenasje av abcess.

For alle operert i aksillen er lymfødem og/eller subjektive plager med arm registrert i journalen hos 21 av pasientene (13,9 %). 14 (66,7 %) av disse pasientene ble operert med aksilledisseksjon (enten primært eller etter funn av metastase), resterende med sentinel node biopsi.

35 pasienter, tilsvarende 23,2 % ble gjennom perioden tappet eller forsøkt tappet for serom i brystet.

1.1.21 Residiv

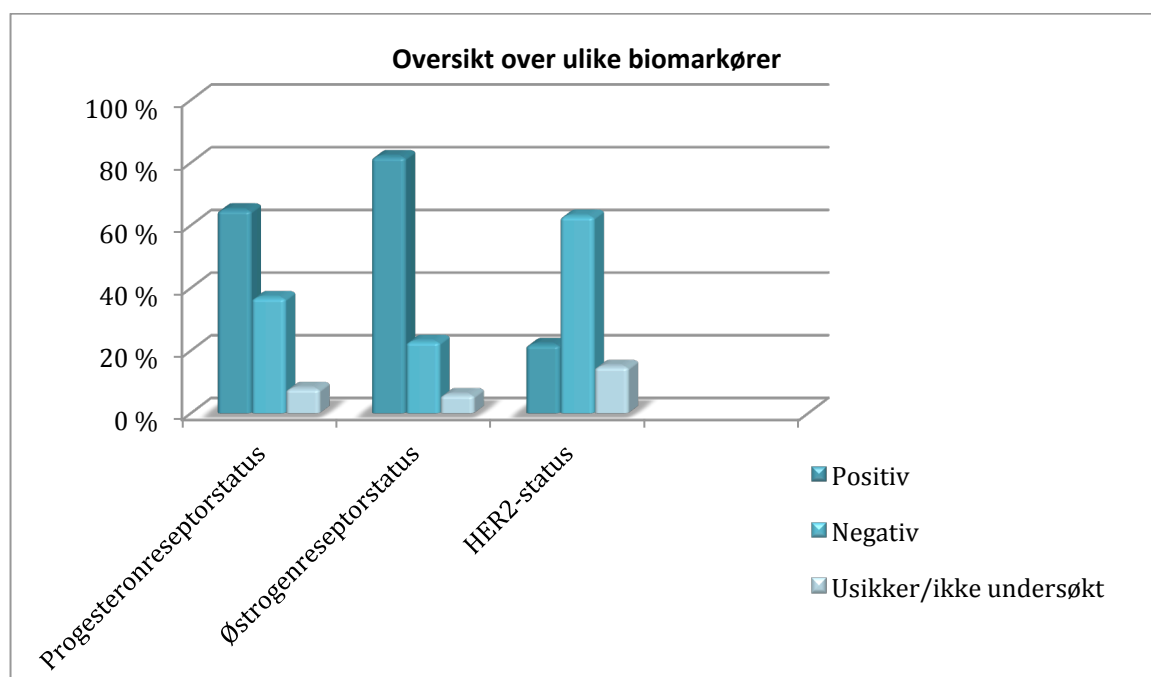
Etter ti års observasjonstid var 131 (86,8 %) pasienter i live etter primæroperasjon og 143 pasienter (94,7 %) var i live fem år etter primæroperasjonen. Etter ti års observasjonstid var en pasient (0,6 %) i live med fjernspredning. 23 var døde, hvorav 16 hadde gått bort grunnet cancer mamma. Syv pasienter hadde gått bort av annen årsak. Fire pasienter fikk påvist lymfeknuteresidiv i aksillen i løpet av observasjonstiden, åtte pasienter fikk påvist lokalt residiv i bryst eller thoraksvegg, hvor syv av disse hadde gjennomgått brystbevarende behandling og én hadde gjennomgått ablatio.

1.1.22 Figur 2 - Tumorkarakteristikk

| Pasientgrupper inndelt etter alder (år) | < 40 (%) | 40-49 (%) | 50-59 (%) | 60-69 (%) | 70-79 (%) | ≥ 80 (%) | Totalt (%) |
|--|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|
| Antall | 8 (5) | 38 (24) | 58 (37) | 40 (25) | 9 (6) | 4 (3) | 157 (100) |
| Palpabel | 8 (7) | 29 (25) | 35 (31) | 29 (25) | 9 (8) | 4 (4) | 114 (73) |
| Multifokal | 1 (5) | 4 (2) | 7 (4) | 6 (3) | 2 (5) | 0 (0) | 20 (13) |
| DCIS | 2 (1) | 1 (1) | 6 (4) | 3 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (8) |
| Utbredelse median (mm) (variasjonsbredde) | 40 (40) | 45 (45) | 28 (7-80) | 11 (11) | 0 (0) | 0 (0) | 34 (11-45) |
| Ikke angitt | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 2 (1) | 2 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (3) |
| Van ney grad | | | | | | | |
| Van ney grad I | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Van ney grad II | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,1) |
| Van ney grad III | 2 (1) | 1 (0,1) | 6 (4) | 2 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 11 (7) |
| Invasiv cancer | 6 (4) | 36 (23) | 51 (32) | 37 (24) | 8 (5) | 4 (2) | 142 (90) |
| Tumordiameter median (mm) (Variasjonsbredde) | 18 (16-31) | 17 (3-100) | 14 (11-49) | 16 (7-46) | 19 (10-30) | 24 (20-40) | 27 (3-100) |
| Ikke angitt | 1 (0,1) | 2 (1) | 0 (0) | 2 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (2) |
| Histologisk type | | | | | | | |
| Ductalt karsinom | 6 (4) | 34 (22) | 47 (30) | 30 (19) | 7 () | 4 (3) | 128 (82) |
| Lobulært karsinom | 0 (0) | 1 (0,1) | 4 (3) | 7 (5) | 1 (0,7) | 0 (0) | 13 (8) |
| Annen invasiv type | 0 (0) | 1 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,1) |
| Histologisk grad | | | | | | | |
| Grad I | 1 (0,7) | 8 (6) | 11 (8) | 9 (6) | 3 (2) | 0 (0) | 32 (22,7) |
| Grad II | 2 (0,1) | 13 (9) | 21 (15) | 17 (12) | 3 (2) | 2 (0,1) | 58 (38,2) |
| Grad III | 3 (2) | 12 (8) | 17 (12) | 11 (8) | 3 (2) | 2 (0,1) | 48 (32,1) |
| Ikke angitt | 0 (0) | 2 (0,1) | 2 (0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (0,2) |
| pT-klassifisering | | | | | | | |
| pT1 | 4 (3) | 19 (14) | 40 (28) | 26 (18) | 5 (4) | 1 (0,7) | 95 (61) |
| pT2 | 2 (1) | 14 (10) | 11 (8) | 11 (8) | 4 (3) | 3 (2) | 45 (32) |
| pT3 og pT4b/pTx | 0 (0) | 1 (0,7) | 1 (0,7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1) |
| DCIS i tillegg til invasiv komponent | 0 (0) | 15 (11) | 19 (13) | 10 (7) | 4 (3) | 1 (1) | 49 (35) |
| DCIS lokalisert i tumor | 0 (0) | 11 (8) | 13 (9) | 7 (5) | 3 (2) | 1 (1) | 35 (25) |

| | | | | | | | |
|----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| DCIS lokalisert utenfor tumor | 0 (0) | 4 (3) | 4 (3) | 2 (1) | 1 (1) | 0 (0) | 11 (8) |
| DCIS lokalisasjon Ikke angitt | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (2) |
| Østrogenreseptorstatus | | | | | | | |
| Positiv | 7 (5) | 30 (21) | 40 (28) | 30 (21) | 5 (4) | 4 (3) | 116 (82) |
| Negativ | 1 (0,7) | 5 (4) | 16 (11) | 7 (5) | 3 (2) | 0 (0) | 32 (23) |
| Ikke undersøkt | 0 (0) | 3 (2) | 2 (1) | 3 (2) | 1 (0,7) | 0 (0) | 9 (6) |
| Progesteronreseptorstatus | | | | | | | |
| Positiv | 7 (5) | 26 (18) | 31 (22) | 22 (15) | 4 (3) | 2 (1) | 92 (65) |
| Negativ | 1 (0,7) | 9 (6) | 24 (17) | 13 (9) | 4 (3) | 2 (1) | 53 (37) |
| Ikke undersøkt | 0 (0) | 3 (2) | 3 (2) | 5 (4) | 1 (0,7) | 0 (0) | 12 (8) |
| HER-2-status | | | | | | | |
| HER-2 positiv | 2 (1) | 6 (4) | 12 (8) | 9 (6) | 4 (3) | 1 (0,7) | 34 (22) |
| HER-2 negativ | 5 (4) | 27 (19) | 34 (24) | 27 (19) | 4 (3) | 2 (1) | 99 (63) |
| HER-2 usikker/ikke undersøkt | 1 (0,7) | 5 (4) | 12 (8) | 4 (3) | 1 (0,7) | 1 (0,7) | 24 (15) |
| Lymfeknutestatus (N=153) | | | | | | | |
| Lymfeknutepositive | 4 (3) | 11 (8) | 14 (10) | 8 (6) | 5 (4) | 3 (2) | 45 (32) |
| Lymfeknutenegative | 4 (3) | 25 (18) | 42 (30) | 32 (23) | 4 (3) | 1 (0,7) | 108 (76) |
| pN-klassifisering | | | | | | | |
| pN0 | 4 (3) | 25 (18) | 42 (30) | 32 (23) | 4 (3) | 1 (0,7) | 108 (76) |
| pN1 | 3 (2) | 10 (7) | 11 (8) | 7 (5) | 2 (1) | 3 (2) | 36 (25) |
| pN2 | 1 (0,7) | 1 (0,7) | 2 (1) | 1 (0,7) | 2 (1) | 0 (0) | 7 (5) |
| pN3 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,7) | 0 (0) | 1 (0,7) | 0 (0) | 2 (0,1) |

1.1.23 Figur 3 – Oversikt tumormarkører



1.1.24 Figur 4 – Preoperativ diagnostikk i bryst operert for invasiv cancer mamma eller DCIS

| Undersøkelser | Antall | (%) |
|--|--------|-------|
| Palpasjon | 154 | (98) |
| Mammografi | 157 | (100) |
| Ultralyd mamma | 154 | (98) |
| Histocytopatologisk diagnostikk | 154 | (98) |
| Sylinderbiopsi alene | 15 | (1) |
| FNAC eller stansebiopsi | 136 | (88) |
| Åpen biopsi eller merkebiopsi alene | 3 | (2) |
| Åpen biopsi eller merkebiopsi + nåle- eller stansebiopsi | 16 | (10) |
| Trippeldiagnostikk | | |
| Palpasjon + mammografi/ultralyd + biopsi | 153 | (98) |
| Aksille | | |
| Ultralydundersøkelse av aksille | 73 | (47) |
| Ultralydveiledet FNAC av aksillær lymfeknute | 13 | (8) |

Diskusjon

Resultatene viser at utredning, diagnostikk, kirurgisk behandling og oppfølging ved NLSH i Bodø hos pasienter operert i 2005 og 2006 ligger nær anbefalingene fra NCCG og de nasjonale retningslinjene. Studien fungerer som en kvalitetskontroll av arbeidet gjort ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon ved NLSH Bodø i perioden.

Trippeldiagnostikk er i perioden utført i 97,5 % av alle tilfellene. Dette er akseptabelt da det er et mål at alle maligne tumorer preoperativt skal være utredet med trippeldiagnostikk. Ifølge kvalitetsmanualen for mammografiprogrammet er det ønskelig at >90 % av pasientene har diagnose verifisert ved cytologi eller sylindربیopsi, og dette målet er oppfylt da 96,2 % av alle pasientene fikk utført enten den ene og/eller den andre formen for prøvetaking (7).

Studien fra Ålesund sykehus fant at 11,8 % av pasientene med invasiv cancer var HER2-positive. I vår studie er 34 pasienter HER2-positive, noe som tilsvarer 22,5 %, et tall som er betydelig høyere. UpToDate anslår at omtrentlig 10-15 % av alle invasive brystkrefttilfeller er HER2-positive, mens eldre litteratur anslår en høyere andel på 20-25 %. Resultater fra eldre litteratur, passer godt med det en har funnet i denne studien (10, 2, 13). Her kan det stilles spørsmål om HER2-diagnostikk er blitt bedre og mer spesifikk etter at genamplifikasjonsundersøkelser ble innført, i stedet for immunohistokjemiske metoder alene. I perioden 2005-2006 ble genamplifikasjonsundersøkelser kun utført på de vevsbitene hvor immunohistokjemien var usikker og slik er retningslinjene også i dag (6). Ser en på årsrapporten for brystkreft fra 2013-2014, ser en at andel HER2-positive pasienter fra NLSH Bodø ligger litt i underkant av 15 %, hvilket kan bety at spesifisiteten sannsynligvis har økt siden 2005-2006 (10). En helt ny studie av 15.332 invasive brystkreftprøver i Tyskland over en tiårsperiode, fant 14,4 % HER2-positivitet og at andel HER2-positive varierte mellom de ulike sentrene som utførte undersøkelsene (15).

I studien vår ser en også at 82 % er østrogenreseptorpositive og 65 % er progesteronreseptorpositive (figur 2). En stor studie utført i California fant at i over 100.000 brystkrefttilfeller var andel østrogenreseptorpositive 78 %, og 66 % var progesteronreseptorpositive (16). Dette samsvarer godt med resultatene vi kom frem til.

Målet om at over 85 % av alle diagnostisert med vaktpostlymfeknutebiopsi skal være detektert er godt innfridd da det hos 97,7 % av pasientene som fikk utført inngrepet ble funnet vaktpostlymfeknute peroperativt. I en studie utført ved Ullevål universitetssykehus over perioden 2000-2005 fant en at deteksjonsraten var på 90,2 %, et tall som er lavere enn vårt (17). Dette kan ha sammenheng med at studien ved Ullevål var gjort før perioden vi har undersøkt og det kan tyde på at metoden er blitt forbedret.

Da det er ønskelig å avklare lymfeknutestatus basert på et så lavt antall fjernede lymfeknuter som mulig, er det et godt resultat at mediant fjernede lymfeknuter gjennom perioden i vår studie er én stk. Det skal nevnes at vår studie har en betydelig mindre studiepopulasjon enn den gjennomført ved Ålesund sykehus, noe som kan ha betydning når det kommer til vaktpostlymfeknutediagnostikk og resultater generelt. Det er et mål om at falskt negative vaktpostlymfeknutebiopsier skal være under 5 % (7). Seks pasienter i vårt materiale fikk påvist falskt negativt frysesevne, noe som tilsvarer 4,5 %. En norsk studie gjort ved Ullevål universitetssykehus fant at falskt negative frysesevne var på 6,1 %. De hadde en mye større studiepopulasjon med over 1400 pasienter inkludert i materialet (17). I vår studie var et betydelig lavere antall pasienter inkludert, og resultatene er innenfor målet.

Fire pasienter (2,6 %) fikk påvist lymfeknuteresidiv i aksillen. Tre av disse pasientene (2,0 %) fikk påvist lymfeknuteresidiv innen fem år. Ifølge kvalitetsmanualen skal lokale residiv i aksille være under 3 % etter fem år, hvilket tilsier at NLSH i denne perioden har nådd målene. Aksillære lymfeknutemetastaser hos pasienter med invasiv cancer oppdaget ved mammografiscreening er i vårt materiale ti pasienter, noe som tilsvarer 16,4 %. Ved Ålesundstudien var 38 % detektert via mammografiprogrammet, et tall som er betydelig høyere. Resultatet i denne studien passer bedre med resultatene ved første mammografiscreeningrunde i Rogaland hvor andelen lå på 17,9 %, og vi vet ikke direkte årsaken(-e) til variasjonen i andelen (11).

Av ulike grunner ble det utført ablatio hos 7,0 % av pasientene hvor brystbevarende behandling i utgangspunktet kunne ha vært gitt. Ifølge NBCG anbefalinger er det viktig å tilstrebe så lav risiko for residiv som overhodet mulig. Vurderingene som er gjort gjennom perioden i denne sammenhengen er tilpasset den enkelte pasient og dens utgangspunkt, og i grensetilfeller ble ablatio valgt som behandlingsvalg fremfor brystbevarende kirurgi.

Ifølge kvalitetsmanualen skal "antall terapeutisk-kirurgiske inngrep" være under to hos 90 % av pasientene, og under tre hos 98 % av pasientene. Tar man med diagnostiske inngrep finner vi i vårt materiale at 18,5 % ble operert to ganger og 4,6 % ble operert tre ganger i brystet, et resultat som ikke er innenfor målet. Her kan man diskutere om diagnostiske inngrep i form av åpen biopsi eller merkebiopsi bør telle som et terapeutisk-kirurgisk inngrep eller ikke. Holdes disse utenfor står en igjen med at 17 pasienter (11,3 %) ble operert to ganger og tre pasienter (2,0 %) ble operert tre ganger, hvilket ligger litt over grensen hvor målet er satt, ifølge kvalitetsmanualen (7).

98 % skal mikroskopisk ha "frie reseksjonsrender" etter maksimalt tre terapeutiske inngrep (med unntaket når pectoralisfascien er fjernet i dorsal rand), ifølge retningslinjene og dette målet er oppfylt da alle pasientene hadde frie render etter tre inngrep.

Ifølge dagens retningslinjer skal tid fra kreftdiagnose til første kirurgiske inngrep være ≤ 2 uker (ti virkedager) hos 90 % og ≤ 3 uker (15 virkedager) hos 98 % (7). I materialet fra denne perioden finner man at disse målene definitivt ikke er nådd, da bare 59,9 % av pasientene ble operert innen ti virkedager fra preoperativ diagnose og 67,3 % av pasientene ble operert innen 15 virkedager. Dette har sammenheng med at målet ikke var definert på dette tidspunktet. Definisjonen har først kommet i nyere tid, og kvalitetsmanualen ved NLSH er revidert i flere runder siden 2003 da den første gang ble utgitt (18).

Det er et mål om at lokale residiv etter brystbevarende behandling skal være under 5 % etter 5 år, og under 10 % etter ti år. Hos oss har syv pasienter (8,2 %) fått påvist lokalt residiv etter BCT. Tre fikk påvist residiv innen fem år etter operasjon, noe som tilsvarer 3,5 %. De resterende fire (4,7 %) fikk påvist residiv før det var gått ti år etter operasjonen. Da observasjonstiden i denne studien bare er ti år, vet vi ikke om lokale residiver som oppstår ut ti år etter operasjonen eller senere. Vi ser at målet om at under 10 % av alle operert med brystbevarende operasjon får tilbakefall, er nådd da bare 8,2 % av pasientene har fått residiv innenfor ti år av oppfølgingstiden. En studie utført ved Stavanger universitetssykehus fant at andel pasienter med residiv etter brystbevarende behandling var på 1,4 % (19), en andel som er lavere enn i vår studie. Her må det nevnes at studien i Stavanger ikke har hatt like lang observasjonstid som vår, og at en andel av lokale residiver ikke blir diagnostisert før det har gått over fem år. Det er også interessant hvor mange som hadde DCIS i tillegg til invasiv

komponent, sammenlignet med de som bare hadde invasiv komponent. Det er kjent at lokalresidivratioen er signifikant høyere hos pasienter med kun invasive karsionomer sammenlignet med pasienter som har både invasive karsinomer og DCIS i tillegg (20). Dette er det ikke tatt høyde for i denne studien.

I vår studiepopulasjon fikk en pasient som ble operert med ablatio residiv 6,5 år etter primæroperasjonen, dette tilsvarer 2,2 %. Igjen må det nevnes at studiepopulasjonen i vår studie er liten. Målet om under 5 % residiv er imidlertid nådd.

Det er et krav om at at adjuvant behandling til enhver tid skal gis etter gitte anbefalinger fra NBCG (6). Dette er ikke undersøkt i vår studie.

Morbiditet i form av lymfødem eller subjektive plager med arm er mer sjeldent etter vaktpostlymfeknutebiopsi (4,6 %) enn etter aksilldisseksjon (9,2 %) hvilket er forventet. En studie utført i Sveits, blant flere behandlingssentre av brystkreftererte fant at 3,5 % av 651 pasienter operert med sentinel node biopsi alene fikk lymfødem, mens 19,1 % opplevde lymfødem etter aksilletolett (21). Her kan man diskutere om det er gode nok rutiner i rapportering av plager blant brystkreftererte. I tillegg kan man diskutere om subjektiv rapportering sammenlignet med objektiv er god nok.

35 pasienter (23,2 %) ble gjennom perioden tappet eller forsøkt tappet for serom i brystet. Ved studien gjort ved Ålesund sykehus ble 222 av pasientene (45,6 %) tappet for serom (11). Vi ser at andelen tappet ved NLSH Bodø er betydelig lavere. Årsaken til dette vet vi ikke helt sikkert, men det kan hende at terskelen for å tappe væske fra brystet er høyere blant kirurger ved NLSH, enn hos kirurger ved Ålesund sykehus, her kan det være spørsmål om erfaring blant kirurgene.

Generelt er det en svakhet at vår studie har et lavt antall pasienter sammenlignet med større studier. I de tilfellene hvor en i denne studien ser at resultatene til NLSH Bodø ligger på grensen, kan en derfor diskutere hvorvidt det er utslagsgivende at det er et såpass lavt antall pasienter som er inkludert i studien. For å tallfestet usikkerhetene i oppgaven, kunne en ha oppgitt konfidensintervaller.

Konklusjon

Resultatene for utredning, diagnostikk, kirurgisk behandling og oppfølging ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon ved NLSH Bodø i perioden 2005-2006 samsvarte godt med datidens retningslinjer og de nasjonale kvalitetsmål.

Referanser

1. Esserman LJ, Joe BN. UpToDate: Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Internet]. [cited 2017 May 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?source=search_result&search=breast+cancer&selectedTitle=2~150
2. Naume B, Holmen MM, Schlichting E. Brystkreft, oncolex [Internet]. 22.05.2015. 2015 [cited 2017 Apr 21]. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>
3. Lillingston C. Cancer in Norway 2015 - Kreftinsidens, mortalitet, overlevelse og prevalens i Norge [Internet]. Vol. 1, Kreftregisteret. 2015. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.1.5178.1031-a>
4. Brystkreft - Kreftforeningen [Internet]. [cited 2017 May 18]. Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/brystkreft/>
5. Schroeder T V., Schulze S, Hilsted J, Gøtzsche L. Basisbog i medicin og kirurgi. 5. utagave. Danmark: Munksgaard; 2013. 392-399 p.
6. Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [Internet]. 2016. 28-35 p. Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/%5Cnhttps://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1154/IS-2440-handlingsprogram-brystkreft.pdf>
7. Ertzaas, Anne Kathrin O. Bjurstam, Nils Thoresen ØS. Kvalitetsmanual mammografiprogrammet. Kreftregisteret, Institute og population-based cancer research, Oslo; 2003.
8. Kreftregisteret - Mammografiprogrammet, organisering [Internet]. [cited 2017 May 30]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/screening/Mammografiprogrammet/Organisering/>
9. Larsen MMB, Hansen MH. Brystkreftpasienter ved UNN Tromsø, - diagnostikk og kirurgisk behandling. 2014;14.
10. Nasjonalt kvalitetsregister - Årsrapport brystkreft 2013-2014. 2014;
11. Opsahl E, Westre B, Samset J, Olafsson S, Michelsen K, Varhaug J. Brystkreft – diagnostikk og behandling ved Ålesund sjukehus. Tidsskr Den Nor legeförening [Internet]. 2010;130(7):724–8. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/1964487>
12. Simpson JF, Page DL. Pathology of preinvasive and excellent prognosis breast cancer. Curr Opin Oncol [Internet]. 2001;13(6):426–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673681>
13. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2017 May 22]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of->

newly-diagnosed-breast-cancer?source=search_result&search=breast
cancer&selectedTitle=2~150#H1583246291

14. McGuire WL, Johnson BE, Seeger RC, Slamon DJ. Oncogenes in clinical cancer - a panel discussion. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 1987;10(3):217-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2833962>
15. Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W, et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. *Mod Pathol* [Internet]. 2017;30(2):217-26. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/modpathol.2016.164>
16. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593-602.
17. Schlichting E, Harr ME, Sauer T, Babovic A, Kåresen R. Vaktpostlymfeknuteoperasjon ved brystkreft. *Tidsskr den Nor Laegeforening*. 2006;126(16):2098-100.
18. Krefregisteret. Status for Kvalitetsmanualen [Internet]. [cited 2017 May 24]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Mammografiprogrammet/Kvalitet/>
19. Mjaaland I, Segers RMP, Dybvik KI, Bjerkeset O, Kvaløy JT, Heikkilä R. Residiv og overlevelse etter brystbevarende behandling av brystkreft. *Tidsskr den Nor Laegeforening*. 2010;130(4):370-4.
20. Dieterich M, Hartwig F, Stubert J, Klöcking S, Kundt G, Stengel B, et al. Accompanying DCIS in breast cancer patients with invasive ductal carcinoma is predictive of improved local recurrence-free survival. *Breast* [Internet]. 2014;23(4):346-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.01.015>
21. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, et al. Morbidity of Sentinel Lymph Node Biopsy (SLN) Alone Versus SLN and Completion Axillary Lymph Node Dissection After Breast Cancer Surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2007;245(3):452-61. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000658-200703000-00017>

Grading av artikler

| Referanse: Opsahl E, Westre B, Samset J, Olafsson S, Michelsen K, Varhaug J. Brystkreft – diagnostikk og behandling ved Ålesund sjukehus. Tidsskr Den Nor legeforening [Internet]. 2010;130(7):724–8. Available from: http://tidsskriftet.no/article/1964487 | | | GRADE | |
|---|--|---|---|-----|
| | | | Dokumentasjon | III |
| | | | Anbefaling | C |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer | |
| <p>En oppfølgingsstudie som baserte seg på å se om diagnostikk og kirurgisk behandling av cancer mamma og DCIS ved Ålesund sykehus i perioden 2002-2008 var i tråd med retningslinjene for diagnostikk og behandling av brystkreft, utarbeidet av Norsk Bryst Cancer Gruppe. I tillegg vurdere resultatene opp mot mammografiprogrammes kvalitetsmål.</p> <p>Konklusjon Resultatene viser at diagnostikk og kirurgisk behandling ved Ålesund sykehus ligger nær anbefalingene til nasjonale kvalitetsmål og retningslinjer.</p> <p>Resultatene Resultatene for behandling og diagnostikk av invasiv cancer og DCIS var i tråd med nasjonale retningslinjer og kvalitetsmanualen for mammografiprogrammes kvalitetsmål.</p> <p>Land Norge, Ålesund.</p> <p>År data innsamling Januar 2008 til juni 2008.</p> | <p>Studiedesign Studien er en pasientserie, hvor studiepopulasjonen har blitt kirurgisk behandlet for cancer mamma og DCIS. En oppfølgingsstudie.</p> <p>Rekruttering deltakere Deltakerne er valgt ut på bakgrunn av diagnose og behandlingsmetoden som ble valgt i hvert tilfelle. Data er retrospektivt hentet ut fra journaler etter tillatelse fra personvernombudet.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier - Alle operert for invasiv cancer og DCIS i perioden var inkluderte - Pasienter med lokalansert mammacancer ved diagnosestidspunkt ble ekskludert - Pasienter med fjernspredning ved diagnosestidspunkt ble ekskludert</p> <p>Datagrunnlaget: 478 pasienter diagnostisert med invasiv cancer eller DCIS inkludert i studien.</p> <p>Utfall (outcome) validering Jmf. Retningslinjene.</p> <p>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Variabler mtp. kvalitetsmålene og retningslinjene er validert. Eksempelvis, kjønn, alder, diagnostikk (og dato for ulike former for diagnostikk), behandling, histologisvar (og dato for histologisvar), kontroller, adjuvant behandling etc.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer - Jernalldokumentasjon. - Nøyaktighet når det gjelder plotting av data - Hvor gode rutiner for diagnostikk og behandling ved Ålesund sykehus har vært gjennom perioden</p> <p>Statistiske metoder Data er retrospektivt hentet ut fra journalene til hver enkelt pasient som er inkludert i studien. En har funnet utvalget ved å gå gjennom komplette operasjonslister fra 1.11.2002-1.5.2008 ved Ålesund sykehus. Median observasjonstid er 26 mnd. med spredning fra 0-66 mnd. Det ble opprettet en database med definerte variabler, hvor det ble hentet ut data fra journalen til hver enkelt inkludert i studien. Videre ble dataene analysert og vurdert opp mot nasjonale retningslinjer og kvalitetsmål.</p> | <p>Hovedfunn Hos 478 pasienter ble det operert 487 bryster, 444 for invasiv cancer, 43 for DCIS.</p> <p>Trippeldiagnostikk ble utført hos 98,2 %, ultralydveiledet sylindriertbiopsi ble utført hos 86,4 % av pasientene. Diagnostisk merkebiopsi eller åpen biopsi ble utført i 72 tilfeller.</p> <p>457 ble operert i aksillen, 378 fikk utført vaktpostlymfeknutebopsi og vaktpostlymfeknute ble funnet hos 93 %. 17 av disse pasientene fikk påvist falskt negativt frysesevne og måtte utføre aksilletoalett i ny seanse.</p> <p>Av de pasientene med invasiv cancer og som var operert i aksillen, hadde 177 av dem metastase til aksillære lymfeknuter. 179 av pasientene med invasiv cancer ble oppdaget gjennom mammografiprogrammet, og 68 av disse hadde metastaser til aksillære lymfeknuter.</p> <p>Brystbevarende behandling ble i første omgang forsøkt hos 279 pasienter og hos 51,3 % av de operert i brystet, endte det med brystbevarende inngrep. Ablatio ble utført i 237 bryster. Dersom diagnostiske inngrep utenfor ble 8,2 % av pasientene operert to ganger og 0,6 % ble operert tre ganger. Etter diagnosestidspunkt var 48,9 % kirurgisk ferdigbehandlet innen en uke, 82,1 % innen to uker og 89,1 % innen tre uker. Reseksjonsmarginene var tilstrekkelige hos alle med brystbevarende operasjon.</p> <p>61 pasienter fikk postoperative komplikasjoner. 18 fikk hematom, 25 fikk sårinfeksjon behandlet med antibiotika hvor tre ble behandlet i tillegg. Ti fikk liten hudnekrose uten behov for hudtransplantasjon. Lymfødem/subjektive plager med arm er registrert hos 2,2 % operert med vaktpostlymfeknutebopsi alene, og 20,4 % operert med aksillisedeksjon.</p> <p>45,6 % av pasientene ble tappet eller forsøkt tappet for serom.</p> <p>Etter 26 mnd. median observasjonstid var 436 pasienter i live uten fjernspredning, 14 var døde etter cancer mamma og 21 var døde av annen årsak. Ingen fikk påvist lymfeknute residiv i aksillen. En fikk residiv i bevart bryst og to fikk lokalt residiv etter ablatio.</p> | <p>Styrke - Relativt stor studiepopulasjon med 487 pasienter inkludert i studien. - Mange og de viktigste variablene i forhold til retningslinjene/kvalitetsmålene er vurdert. - Studiedesignet passer ble med at studien tjener som en kvalitetskontroll av utredning, diagnostikk og kirurgisk behandling av invasiv cancer mamma og DCIS. - Studien styrker påstanden om genapplikasjonsmetoder er bedre enn immunhistokjemiske metode alene, i deteksjon av HER2-positivitet. - Forfatterne nevner selv svakhetene i studien.</p> <p>Svakhet - Kort observasjonstid, med median observasjonstid på 26 mnd. Kan derfor ikke si noe om overlevelsesrate, residivforekomst, plager med arm/lymfødem etc. som kommer ut over observasjonstiden.</p> <p>Hva diskutere forfatterne? Forfatterne diskuterte i hovedsak avvik som ble funnet, blant annet andel HER2-positivitet. I studien ble det funnet at andel HER2-positivitet var 11,2 %, noe som er mindre sammenlignet med eldre litteratur, tillegg ble det diskutert hvorfor andel av pasienter med invasiv cancer som i tillegg hadde lymfeknute metastaser, og som var fanget opp via mammografiprogrammet, var høyere på 38 % i studien sammenlignet med andre studier.</p> <p>Annem litteratur som styrker funnene? Det ble funnet nyere litteratur som støttet mindre andel HER2-positivitet enn hva eldre litteratur hadde funnet.</p> | |

| Referanse: Dieterich M, Hartwig F, Stuber J, Klöcking S, Kundt G, Stengel B, et al. Accompanying DCIS in breast cancer patients with invasive ductal carcinoma is predictive of improved local recurrence-free survival. Breast [Internet]. 2014;23(4):346–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.01.015 | | | GRADE | |
|--|---|--|---|-----|
| | | | Dokumentasjon | III |
| | | | Anbefaling | C |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer | |
| <p>Å finne ut om lokalresidiv var hyppigere tilstedeværende hos pasienter som i utgangspunktet hadde invasiv ductalt karsinom, sammenlignet med pasienter som hadde invasiv ductalt karsinom i tillegg til DCIS.</p> <p>Konklusjon Invasiv ductalt karsinom som i tillegg har en DCIS-komponent er assosiert med lavere lokalresidivrate. Den prognostiske verdien av tilstedeværelse av DCIS i tillegg når avgjørelsen om adjuvant behandling skal tas med som en ny uavhengig prognostisk markør.</p> <p>Land Tyskland.</p> <p>År data innsamling Mai 2011.</p> | <p>Studiedesign Data fra kreftregisteret i Rostock, Tyskland ble retrospektivt evaluert ved bruk av GEBen Tumor Documentation System.</p> <p>Inklusjonskriterier Pasienter diagnostisert mellom september 1997 og desember 2007 ble evaluert, og ICD-codingen ble brukt for å finne de ulike gruppene.</p> <p>Pasienter som gjennomgikk radikal mastektomi i ett bryst på bakgrunn av påvist invasiv ductalt karsinom eller invasiv ductalt karsinom i tillegg til DCIS, som ikke fikk adjuvant kjemoterapi eller stråleterapi, hadde positiv hormonreseptorstatus og frie reseksjonsreiser ble inkludert i studien.</p> <p>Eksklusjonskriterier - Pasienter som gjennomgikk adjuvant stråleterapi eller kjemoterapi ble ekskludert - Pasienter som hadde annen type invasiv cancer enn de som ble inkluderte, ble ekskludert - Pasienter som fått påvist lokalresidiv - Pasienter som hadde DCIS eller LCIS alene - Pasienter med negativ hormonreseptorstatus</p> <p>Utfall validering - Residivrate</p> <p>Konfunderende faktorer - Patologens dyktighet i å sette preoperativ/postoperativ diagnose. - Valg av studiepopulasjon og nøyaktighet i registrering av data.</p> <p>Statistiske metoder SPSS ble brukt for å sammenligne sammenheng av kategoriske og kontinuerlige variabler mellom studiegruppene, tosidig t-test for uavhengige resultater ble uttrykt som hovedverdier ± standarddeviasjon. Kjkvadrattest ble brukt for å sammenligne frekvens mellom gruppene i de større kontinuerlige verdiene, og Fishers eksakt-test ble brukt i 2x2 konsistentstabell. Kaplan Meyer log-rank-test ble brukt i univariate residivanalyse. Konfunderende faktorer som hadde p-verdi mindre enn 0,1 ble evaluert med en multivariate Cox-regresjonsanalyse. P-verdier < 0.05 ble regnet som statistisk signifikant.</p> | <p>Av 2239 brystkreftpasienter ble 198 valgt til å bli med i studien på bakgrunn av inklusjonskriteriene.</p> <p>90 pasienter (45,5 %) hadde invasiv karsinom i tillegg til DCIS, 108 (54,5 %) hadde kun invasiv karsinom. Gjennomsnittlig lokalresidivrate var 11,6 %. Alle tumorer var ER/PR-positiv.</p> <p>Lokalresidivrate var signifikant økt hos pasienter som i utgangspunktet hadde kun invasiv ductalt karsinom. Pasientene som hadde invasiv komponent i tillegg til DCIS var signifikant yngre (p<0.001), hadde mindre tumorer (p<0.001) og mindre lymfeknutepåvirkning (p<0.012).</p> <p>Tilstedeværelse av metastaser var økt hos pasienter med invasiv ductalt karsinom alene (log-rank-test = 0.030). En (univariate) Cox regresjonsanalyse kom frem til at invasiv ductalt karsinom alene, sammenlignet med invasiv+DCIS og lymfeknuteinvolvering som risikofaktorer i utvikling av metastaser.</p> <p>Tumorstadie (p=0.002), lymfeknutestatus (pN2 vs. pN0, p=0.023) og bare invasiv ductalt karsinom, sammenlignet med invasiv ductalt karsinom i tillegg til DCIS (p=0.029) var multivariate uavhengige faktorer for økt lokalresidivrate. Pasienter med invasiv ductalt karsinom i tillegg til DCIS var signifikant yngre (p<0.001), hadde mindre tumorer (p=0.001), mindre lymfeknutepåvirkning (p<0.012). Lokalresidivrate var signifikant økt hos pasienter med bare invasiv ductalt karsinom (p=0.012). Tid fra metastaser ble</p> | <p>Styrke - Relativt stort materiale, sett i sammenheng med inklusjonskriteriene. - Pasientgruppen var basert på et tilfeldig utvalg fra egnet pasientgruppe</p> <p>Svakhet - Ingen. - En stor andel av pasientene ble selekterte. - Det er ingen sikkerhet/dokumentasjon på at utvalget ikke er for selektert. - Ulike stadier av sykdom, og ulike alder blant pasientene. - På studier å sammenligne resultatene med. - På bakgrunn av retningslinjer ble noen pasientgrupper gitt adjuvant behandling, mens andre grupper ikke hadde indikasjon for å få det, forskjell i gruppene.</p> <p>Hva diskuterte forfatterne De ulike sykdomsgruppene og deres utgangspunkt ble diskutert. At ulike pasientgrupper fikk ulike adjuvant behandling ble diskutert. Det ble diskutert at de fleste pasientene var > 50 år, noe som kan ha noe å si mtp. outcome. Det diskuteres at det er utfordrende å forske på ulike brystkreftgrupper, da det er ulike utgangspunkt og ulike behandlingsregimer for hver enkelt pasientgruppe. Det ble diskutert at resultatene hviler på en relativt homogen studiepopulasjon.</p> <p>Litteratur støtter opp om og forkaster noen av resultatene som forfatterne har kommet frem til.</p> | |

| Referanse: | | GRADE | |
|--|--|--|--|
| Langer I, Guller U, Berclaz G, Koehli OR, Schaer G, Fehr MK, et al. Morbidity of Sentinel Lymph Node Biopsy (SLN) Alone Versus SLN and Completion Axillary Lymph Node Dissection After Breast Cancer Surgery. Ann Surg [Internet]. 2007;245(3):452-61. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200703000-00017 | | Dokumentasjon | III |
| | | Anbefaling | C |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| <p>Å finne ut om morbiditet hos pasienter operert med vaktpostlymfeknebiopsi alene er signifikant lavere sammenlignet med de pasientene som gjennomgår aksilledisseksjon. I tillegg finne ut om det er utslagsgivende om pasientene behandles ved universitetssykehus (akademiske sentre) eller ved lokalsykehus/privat praksis (ikke-akademiske sentre).</p> <p>Konklusjon</p> <p>Forekomsten av morbiditet hos pasienter operert med vaktpostlymfeknebiopsi alene er ikke neglisjerbar, men er signifikant lavere enn hos pasienter som gjennomgår aksilledisseksjon, både når det gjelder kort og lang oppfølgingstid.</p> <p>Det er ingen signifikant forskjell i andel morbiditet hos pasienter om de er behandlet ved universitetssykehus eller ikke.</p> <p>Land: Sveits</p> <p>År, datainnsamling</p> <p>Januar 2000–desember 2003</p> | <p>Studiedesign</p> <p>Prospektiv kohortstudie som bygger på data fra flere forskjellige sentre. Rekruttering av deltakere:</p> <p>Data ble samlet fra 13 forskjellige behandlingssentre i Sveits. De sveitsiske universitetene i Basel, Berne og Zürich, i tillegg til lokalsykehus og privatpraktiserende sentre ble sammenlignet som to forskjellige grupper: "akademiske" og "non-akademiske"</p> <p>Pasienter med tidlig stadie av brystkreft (pT1 og pT2 ≤ 3 cm, cN0) ble inkludert i studien.</p> <p>Inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pasienter med palpabel brystkreft - Pasienter hvor tumorstørrelse var ≤ 3 cm i dm - Pasienter med tilstedeværelse av palpable lymfeknuter i aksillen - Pasienter uten tidligere historikk på brystkreft - Pasienter som ikke fikk neoadjuvant behandling - Pasienter som ikke var gravide <p>Alle de pasientene som ikke møtte inklusjonskriteriene ble ekskludert fra studien.</p> <p>698 pasienter som ved diagnosedispunkt hadde et tidlig stadie av brystkreft ble prospektivt fulgt i studien. 39 pasienter ble ekskludert da de ikke møtte eksklusjonskriteriene.</p> <p>Oppfølging og diagnostikk: Klinisk u.s. Av bryst og aksille ble utført hver 3. mnd. hos alle pasientene i tillegg til mammografi. Et standardisert studieskjema ble fylt ut av pasientene før operasjon, på dag 3. postoperativt og ved hver oppfølgingstid.</p> <p>Utfall validering</p> <p>Morbiditet i form av smerte, nummenhet, problemer med armen som går ut over funksjonsnivå, bevegelsesinnkrenkelse i arm samt. lymfødem.</p> <p>Om det er utslagsgivende om pasientene blir behandlet ved akademiske sentre (universitetssykehus) eller ikke-akademiske sentre (lokalsykehus eller privatpraktiserende sykehus).</p> | <p>Vaktpostlymfeknebiopsi (SLN) ble utført i 659 bryster. SLN alene ble utført hos 449 pasienter. 98,3 % av vaktpostlymfeknutene ble detektert. Det ble mediant fjernet vaktpostlymfeknuter. Hos 416 av pasientene var vaktpostlymfeknuten(-e) tumorfrie. Makrometastaser ble funnet hos 145 pasienter, mikrometastaser hos 68. Isolerte tumorceller ble funnet hos 19 av pasientene. 210 pasienter gjennomgikk aksilledisseksjon, hvor det hos 50 av disse pasientene ble gjennomført i en senere seanse (ikke SLN med påfølgende aksilledisseksjon i samme kirurgiske inngrep).</p> <p>Morbiditet og mortalitet under sykehusinnleggelse</p> <p>651 pasienter ble evaluert, åtte ble ekskluderte grunnet ufullstendige datasett.</p> <p>Det var signifikant mindre andel pasienter som fikk sekelver etter SLN alene sammenlignet med de som gjennomgikk aksilledisseksjon.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nedsatt skulderbevegelse: 26,8 % vs. 50,0 % - Smerte i skulder/arm: 9,3 % vs. 22,9 % - Nummenhet: 6,6 % vs. 23,3 % - Smerte i aksille: 8,2 % vs. 17,1 % - Seromdannelse: 1/8 tilfeller (25 %) ble det tappet serom etter SLN alene, og 1/13 tilfeller (80 %) ble det tappet etter aksilledisseksjon. <p>En pasient døde av hjerteinfarkt etter aksilledisseksjon. Alle p-verdier ≤ 0.001.</p> <p>Morbiditet og mortalitet ved lengre tids oppfølging</p> <p>635 av 659 pasienter ble fulgt over lengre tid etter sykehusinnleggelsen. Median observasjonstid hos SLN-opererte var 31,0 mnd. Hos aksilledisseksjon-opererte 29,5 mnd. Totalt 168/431 (39,0 %) pasienter i SLN-gruppen og 140/204 (68,6 %) av de operert med aksilledisseksjon led av minst ett problem.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nedsatt skulderbevegelse: 3,5 % vs. 11,3 % - Smerte i skulder/arm: 8,1 % vs. 21,1 % - Smertefulle arr: 3,7 % vs. 13,7 % - Nummenhet: 10,9 % vs. 37,7 % - Lymfødem: 3,5 % vs. 19,1 % <p>P-verdier ≤ 0.0002.</p> <p>Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i andel postoperativ morbiditet, verken hos pasienter operert med vaktpostlymfeknebiopsi alene (P=0.921) eller hos pasienter som gjennomgikk aksilledisseksjon (P=0.368) da man sammenlignet akademiske behandlingssentre med ikke-akademiske behandlingssentre.</p> | <p>Studiens styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativt stor studiepopulasjon. - Individene var representative for den definerte befolkningspopulasjonen. - Eksposisjon og utfall ble målt likt i de to ulike gruppene. - Studiedesignet var tilpasset det studien var tenkt til. <p>Studiens svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektiv, pasientene får utdelt skjema over symptomer, plager flere ganger i oppfølgingstid etter den kirurgiske behandlingen. Overdiagnostikk sammenlignet med hvis de ikke hadde vært like bevisste? - Kort oppfølgingstid mtp. residiv. Median oppfølgingstid er omtrent 30 mnd. I denne studien. En vet at mange aksilleresidiv først viser seg etter ti år etter kirurgi. - Lavt mediant fjernede vaktpostlymfeknuter (to stk.), kan påvirke resultatet da de ikke har "herjet så mye" i aksillene til pasientene. - Det er ikke tatt hensyn til konfunderende faktorer som kan påvirke utfallet. - Det er ikke gjort noen frafallsanalyse på de pasientene som ikke ble inkludert i studien. <p>Hva diskuterte forfatterne?</p> <ul style="list-style-type: none"> - At det mangler en standardisert definisjon i litteraturen når det gjelder diagnostikk av lymfødem. Subjektivitet vs. objektivitet. - At deteksjonsraten av vaktpostlymfeknuter(-) i studien er høy (98 %) både i akademiske og non-akademiske sentre. Dette er kanskje ikke representativt. Lavere residivinsidens sammenlignet med andre sentre for øvrig? - Kort oppfølgingstid mtp. residiv. - Lavt mediant antall fjernede vaktpostlymfeknuter. - En vet ikke om dem som vurderte resultatene var blindet for hvem som var eksponert og hvem som var ikke-eksponert. <p>Annen litteratur som styrker funnene?</p> <p>Det er gjennomført tidligere RCT'er som styrker denne studiens resultater.</p> |
| Referanse: | | GRADE | |
| Schlichting E, Harr ME, Sauer T, Babovic A, Kåresen R. Vaktpostlymfekneoperasjon ved brystkreft. Tidsskr den Nor Laegeforening. 2006;126(16):2098-100. | | Dokumentasjon | III |
| | | Anbefaling | C |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| <p>Å evaluere resultatene etter vaktpostlymfekneoperasjoner hos brystkreftpasienter utført ved Ullevål universitetssykehus i perioden 2000-2005.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Vaktpostlymfekneoperasjonene er et godt alternativ til operativ behandling av brystkreftpasienter. Kvalitetsregistrering og oppfølging ved innføring av nye operasjonsrutiner bør være en selvfølge, og forfatterne har lært mye av å evaluere arbeidet gjort ved Ullevål universitetssykehus gjennom perioden.</p> <p>Resultatene</p> <p>Vaktpostlymfeknuter ble påvist peroperativt hos 90 %. Metastase ble påvist hos 25 % av pasientene. 948 pasienter ble spart for aksilledisseksjon ved bruk av den alternative metoden. Tre pasienter fikk påvist metastase innen ett år etter negativ vaktpostlymfekneoperasjon. DCIS grad 3 var preoperativ diagnose hos 162 pasienter. Ved endelig histologisk u.s. Hadde 88 stk. av dem denne diagnosen, de øvrige hadde invasiv cancer i tillegg. Ni pasienter hadde mikrometastaser i aksillen og de ble ikke operert med aksilletoalett.</p> <p>Land</p> <p>Norge, Ullevål universitetssykehus.</p> <p>År data innsamling</p> <p>April 2000 til september 2005.</p> | <p>Studiedesign</p> <p>Studien er en prospektiv pasientserie, hvor studiepopulasjonen har blitt kirurgisk behandlet med vaktpostlymfeknebiopsi. En oppfølgingstudie etter kirurgisk intervensjon.</p> <p>Rekruttering deltakere</p> <p>1409 pasienter operert for brystkreft ved Ullevål universitetssykehus ble registrert prospektivt. Pasienter med DCIS grad 3 ble inkludert i studien fra april 2001.</p> <p>Inklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pasienter som fikk verifisert brystkreftdiagnose med cytologi-/grovnålbiopsi og hadde tumor < 3 cm og alder < 75 år ble inkludert i studien - Fra april 2004 ble inklusjonskriteriene endret slik at alle pasienter med tumor opp til 5 cm ble inkludert, uten øvre aldersgrense <p>Eksklusjonskriterier</p> <p>Pasienter som hadde multifokal lesjon, klinisk metastase til aksillen, tidligere strålebehandling mot aksillen, tidligere strålebehandling stor kirurgi i bryst eller aksille samt. preoperativ cytostatikabehandling ble ekskludert fra studien.</p> <p>Relevant data fra hver enkelt case ble registrert på eget skjema og deretter lagt inn i en database. Histologidata ble innhentet ved gjennomgang av patologibesvarelser retrospektivt. Databasen ble basert på internt kvalitetsregister, opprettet med hjemmel i helsepersonelloven §26 og ble meldt og godkjent av sykehusets personvernombud.</p> <p>Datagrunnlag:</p> <p>Resultater etter vaktpostlymfeknebiopsier til 1409 pasienter ble evaluert i studien.</p> <p>Utfall (outcome) validering</p> <p>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert)</p> <p>Variabler mtp. kvalitetsmålene og retningslinjene er validert. Eksempelvis, kjønn, alder, diagnostikk (og dato for ulike former for diagnostikk), behandling, histologivar (og dato for histologivar), kontroller, adjuvant behandling etc.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jernaldokumentasjon og nøyaktighet - Kirurgisk presisjon, opplæring/utførelse <p>Statistiske metoder</p> <p>Relevant data fra hver enkelt case ble registrert på eget skjema og deretter lagt inn i en database. Histologidata ble innhentet ved gjennomgang av patologibesvarelser retrospektivt. Databasen ble basert på internt kvalitetsregister, opprettet med hjemmel i helsepersonelloven §26 og ble meldt og godkjent av sykehusets personvernombud.</p> | <p>Hovedfunn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gjennomsnittlig alder var 58 år (21-86 år). - Vaktpostlymfeknuter ble påvist i 1267 av 1404 operasjoner, tilsvarende 90,2 %. - Deteksjonsprosenten var mellom 77-94 for de 11 operatørene. - Gjennomsnittlig ble det påvist 1,8 vaktpostlymfeknuter (variasjonsbredde 1-8) per prosedyre. - Tidligere biopsi i brystet var utført hos 224 pasienter. - Preoperativ indikasjon for vaktpostlymfekneoperasjon var cancer hos 1190 pasienter, DCIS grad 3 hos 162 pasienter, 18 pasienter hadde usikker cytologisk prøve, men sannsynlig cancer på bakgrunn av radiologiske og kliniske funn. - Det ble gjennomsnittlig fjernet 13,3 lymfeknuter ved aksilletoalett, gjennomsnittlig metastase til to lymfeknuter. - Det ble peroperativt påvist metastase ved 224 prosedyrer (19,1 %), viste metastase hos 319 etter endelig histologisk svar (25,2 %). Andel falsk negative frysesnitt: 6,1 %. - Ni pasienter fikk påvist mikrometastase. - Av 162 pasienter som preoperativt hadde DCIS grad 3 ved histologi, hadde 88 samme diagnose ved endelig histologi. - Gjennomsnittlig tumorstr. Ved histologisk cancer var 17 mm (2-80 mm) og 22 mm (1-100 mm) ved in-situ-lesjoner. | <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativt stor studiepopulasjon hvor 1404 pasienter møtte inklusjonskriteriene. - Godt valgt studiedesign basert på hva forfatterne har tenkt å finne ut av. - Metoden er brukt over flere år. - Studien var basert på et tilfeldig utvalg fra egnet pasientgruppe. - Inklusjonskriteriene var klart definerte. - Registreringen av data foregikk prospektivt. - Resultatene som ble funnet, ble konstruktivt brukt til forbedring og endringer av prosedyre-/metodene. <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kort observasjonstid, sier kan påvirke andelen dokumenterte residiv. - Grad av anonymisering av kirurgene, arbeidet til 11 kirurger i perioden er evaluert. - Det finnes få lignende studier utført nasjonalt til å sammenligne med. - Det finnes ingen dokumentasjon/sikring på at utvalget ikke er for selektert. - Pasientene hadde ikke samme sykdomsstadium eller utgangspunkt. - Varierende oppfølgingstid. <p>Hva diskuterte forfatterne?</p> <p>Forfatterne i studien diskuterte hvorfor de hadde en lav deteksjonsrate av vaktpostlymfeknuter i forhold til deteksjonsraten beskrevet i øvrig, internasjonalt litteratur. Injeksjonssted for blåfarge ble diskutert, metode for påvisning av vaktpostlymfeknuter(-) ble diskutert. Andel pasienter >70 år vs. deteksjonsandel. Betydning av mikrometastaser i vaktpostlymfeknuten ble diskutert, samt. betydningen av kirurgenes kompetanse og opplæring.</p> <p>Annen litteratur som styrker funnene?</p> <p>I diskusjonen har forfatterne funnet internasjonalt litteratur på at annet injeksjonssted av blåfarge fører til bedre deteksjonsgrad av vaktpostlymfeknuter, og har etter studien endret metoden med godt resultat. Forfatterne har funnet litteratur på den kliniske betydningen av mikrometastaser. Det er funnet litteratur på nødvendighetene av å øke andel operasjoner under veiledning hos kirurgene til 25 stk., for å få bedre deteksjonsgrad peroperativt, og forfatterne har dermed endret praksisen deretter.</p> |

| Referanse: Mjaaland I, Segers RMP, Dybvik KI, Bjerkeset O, Kval??y JT, Heikkil?? R. Residiv og overlevelse etter brystbevarende behandling av brystkreft. Tidsskr den Nor Laegeforening. 2010;130(4):370-4. | | GRADE | |
|--|---|--|--|
| | | Dokumentasjon III | |
| | | Anbefaling C | |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| <p>Formålet med studien var å undersøke lokal sykdomskontroll og overlevelse hos pasienter med tidlig brystkreft som har gjennomgått brystbevarende kirurgi med etterfølgende strålebehandling ved én enkelt institusjon.</p> | <p>Studiedesign Retrospektiv pasientserie som tar for seg brystkreftopererte, operert med BCT som i tillegg har fått adjuvant postoperativ strålebehandling ved Stavanger universitetssykehus.</p> <p>Rekruttering deltakere Data fra 222 pasienter diagnostisert med tidlig brystkreft som i tiden mellom juni 1999 til mars 2002 gjennomgikk postoperativ strålebehandling mot hele brystet ved universitetssykehuset i Stavanger.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier Alle pasienter operert med brystbevarende kirurgi og behandlet med postoperativ strålebehandling ved Stavanger universitetssykehus i perioden er inkludert i studien. Øvrige er ekskludert.</p> <p>Datagrunnlaget: 222 pasienter som møtte inklusjonskriteriene.</p> <p>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lokal sykdomskontroll - Residiv <p>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert)</p> <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Statistiske metoder Sannsynlighet (med konfidensintervall) for lokalt residiv og overlevelseskurver (med konfidensintervaller) for brystkreftspesifikk overlevelse og totaloverlevelse (tid til død uavhengig av årsak) ble beregnet fra start av strålebehandling ved hjelp av Kaplan Meyer-metoden. De statistiske analysene ble utført ved hjelp av programpakken R, versjon 2.7.4.</p> | <p>Funn 222 pasienter gjennomgikk i den aktuelle perioden strålebehandling mot hele brystet. Median alder ved diagnose var 59 år (spredning 34-82 år).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle pasientene fikk utført enten aksilledisseksjon (159 pasienter), vaktpostlymfeknutediagnostikk (33 pasienter) eller begge deler (30 pasienter). - Det var mikroskopisk frie render hos alle pasientene, enten ved primæroperasjon (150 pasienter) eller etter reeksisjon (72 pasienter). - Adjuvant terapi ble gitt i henhold til nasjonale retningslinjer til 51 pasienter (23 %). - Median tumorstørrelse var 12 mm (spredning 1-30 mm) - 86,5 % av pasientene hadde negativ lymfeknutestatus. - Etter median oppfølgingstid på 96 mnd. (spredning 28-111 mnd.), ble det registrert tre lokale residiver i ipsilateralt bryst (1,4 %, 95 % KI (0,5-4,4 %)). Beregnet brystkreftspesifikk overlevelse ved åtte år var 95 % og totaloverlevelse 90 %. - Frem til august 2008 ble det registrert 22 dødsfall, 11 er relatert til brystkreft. - Beregnet aldersspesifikk overlevelse ved åtte år er 95 % (95 % KI (92-98 %)) og totaloverlevelse er 90 % (95 % KI (85-94 %)). | <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studien var basert på et tilfeldig utvalg av egnet pasientgruppe som ble behandlet i perioden. - Studiedesignet og utføringen er valgt på bakgrunn av hva forfatterne har prøvd å finne ut. <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Det er ingen sikring eller dokumentasjon på at utvalget er for selektert. - Ikke veldig tydelige inklusjon-/eksklusjonskriterier. - Alle pasientene i utvalget var ikke i samme stadium av sykdommen, i tillegg kan faktorer som: alder, komorbiditet etc. påvirke resultatet. - Litt kort oppfølgingstid sammenlignet med andre studier. Kvalitetsregistre opererer ofte med ti års overlevelse, her er median oppfølgingstid åtte år. - Retrospektiv registrering av data. - Studien er avhengig av andre like studier fra omtrent like store sykehus for å kunne sammenligne resultatet. - Forfatterne har ikke nevnt kontrolloppfølging/evt. ikke oppmøtte blant pasientene. En vet ikke hvor hyppig de fleste møtte til kontroller. Residivrapportering? <p>Hva diskutere forfatterne? Det ble diskutert at det kan være vanskelig å foreta presise sammenligninger av data da er ulikheter i pasientopplysninger og behandling ved ulike behandlingssituasjoner og studiedesign. Ulike faktorer er kjent for å påvirke outcome. Ulike residivrateer ble diskutert, og eventuelle årsaker til hvorfor det er forskjeller ved ulike behandlingssituasjoner. Stråledosens påvirkning på residivfrekvens. Usikkerhet i rapportering av tilbakefall.</p> <p>Annen litteratur som styrker funnene? Internasjonale resultater støtter opp om en lokal residivrate etter åtte års observasjonstid på 1,4 %. Det vises til litteratur i diskusjonene som støtter opp om påstandene til forfatterne.</p> |
| Land | Norge, Stavanger. | | |
| År data innsamling | | | |
| Juni 1999 – august 2008. | | | |

