

## Statusartikel

# Kirurgisk behandling af brystkræft

Tove Filtenborg Tvedskov<sup>1</sup>, Marianne Djernes Lautrup<sup>2</sup>, Niels Thorndal Kroman<sup>1</sup> & Peer Michael Christiansen<sup>2</sup>

1) Brystkirurgisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V01230033. doi: 10.61409/V01230033

## HOVEDBUDSKABER

- Brystbevarende operation, evt. med onkoplastik og strålebehandling bør foretrækkes frem for mastektomi.
- Neoadjuverende kemoterapi øger mulighederne for brystbevarende operation samt for et mindre aksilindgreb.
- Det undersøges i et RCT, om aksilrømning ved 1-2 makrometastaser i sentinel node kan erstattes af udvidet strålefelt.

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark. Med en incidens på op mod 5.000 om året vil omkring 12% af alle danske kvinder i løbet af deres levetid udvikle brystkræft. Incidensen stiger med alderen, og 80% af alle brystkræfttilfældene opstår efter 50-årsalderen [1]. I Danmark tilbydes kvinder i alderen 50-69 år screeningsmammografi hvert andet år mhp. tidlig opsporing.

Risikofaktorer for udvikling af brystkræft er dels knyttet til fertilitet og hormonelle faktorer såsom nulliparitet, få børn, sen første fødsel, tidlig menarche, sen menopause, p-piller, hormonspiral og hormonsubstitution, dels livsstilsfaktorer som alkoholindtag, højt BMI og inaktivitet [2]. Genetik spiller også en vis rolle i ca. en fjerdedel af tilfældene. Hos ca. 5% kan der påvises sygdomsgivende genmutation, hvor den hyppigste er en mutation i BRCA-generne, men sjældnere sygdomsgivende mutationer i andre gener (f.eks. *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* og *TP53*) kan også forekomme [3]. Hvis kvinden er positiv for en af de to BRCA-mutationer, er livstidsrisikoen for at udvikle brystkræft op til 85%. Hos ca. 20% er der en familiær ophobning, uden at der kan påvises en mutation. Udviklingen går mod en mere udbredt gentestning af brystkræftpatienter, og fremover forventes fund af flere familiært betingede tilfælde.

Brystkræft ses sjældent hos mænd. Der optræder kun ca. 35 tilfælde om året i Danmark. Mænd med brystkræft diagnosticeres og behandles i det store og hele som kvinder, dog vil operationen

være mastektomi. De aggressive former for brystkræft (triple negative og HER2-positive) er ikke så hyppige hos mænd. Til gengæld diagnosticeres mænd oftere i højere stadie (med spredning til lymfeknuder) end kvinder, hvilket bl.a. tilskrives screeningsprogrammet til kvinder og mindre opmærksomhed på sygdommen hos mænd.

Mænd med brystkræft er i gennemsnit ca. ti år ældre end kvinder på diagnosetidspunktet, dvs. ca. 70 år. Hvis en mand er diagnosticeret med brystkræft, er risikoen for, at han er bærer af genmutation (oftest i *BRCA2*) betydelig højere end for kvinder, og der er indikation for genetisk udredning uanset mandens alder [4].

Ved mistanke om brystkræft skal patienten henvises til klinisk mammografi i henhold til kræftpakkeforløb. Finder man ved klinisk undersøgelse, mammografi og/eller UL-undersøgelse forandringer, tages der biopsi fra området (triplediagnostik), og patienten henvises til en brystkirurgisk afdeling til svar og videre behandling. Behandlingen fastlægges på en multidisciplinær team-konference med deltagelse af brystkirurger, patologer, mammariadiologer og onkologer.

Hvis man finder en forandring på mammografi udført i screeningsregi, vil kvinden automatisk blive henvist til klinisk mammografi. Prioritering af henvisning i enten pakkeforløb eller under udredningsret ved forskellige symptomer findes på Danish Breast Cancer Group (DBCG)'s hjemmeside [5].

## OPERATION I BRYSTET

Over 90% af de danske brystkræftpatienter kan tilbydes kurativ intenderet behandling på diagnosetidspunktet. Den primære behandling af ikkemetastatisk brystkræft er kirurgisk. Standardbehandlingen er brystbevarende operation (BCS) med efterfølgende strålebehandling til hele eller dele af det resterende bryst. Ved en brystbevarende operation fjernes tumoren og en bræmme af makroskopisk sundt væv for at opnå mikroskopisk frie resektionsrande. Ældre randomiserede studier har vist, at BCS med efterfølgende strålebehandling og mastektomi med fjernelse af hele brystet var ligeværdige behandlinger mhp. prognose og overlevelse [6-8]. Flere nye registerstudier, herunder et stort DBCG-studium [9], tyder dog på, at overlevelsen efter BCS med strålebehandling er bedre end efter mastektomi. Dette er bekræftet i en nyligt publiceret metaanalyse, hvor resultaterne fra i alt 30 populationsbaserede studier med mere end 1,3 mio. patienter indgår [10]. Der blev fundet en overlevelsesgevinst på mere end 30% efter BCS. Årsagen er uafklaret, men der fremføres to mulige mekanismer, som begge er knyttet til kroppens immunforsvar. Umiddelbart perioperativt vil det større kirurgiske traume efter mastektomi medføre en større supprimering af immunforsvaret, hvilket vil lede til bedre betingelser for overlevelse af cirkulerende tumorceller (CTC). En anden forklaring knyttes til en effekt af efterfølgende strålebehandling på det resterende kirtelvæv. Strålebehandlingen vil lede til destruktion af residuale tumorceller, og de dræbte tumorceller vil frigive substanser, der vil lede til aktivering af cytotoxiske T-lymfocytter, der vil bekæmpe CTC og mikrometastaser (abscopal

effekt). Mastektomi kan dog være eneste operationsmulighed hos patienter med multicentrisk sygdom eller meget store tumorer i et mindre bryst samt ved udbredt ductalt carcinoma in situ eller hos patienter, der ikke kan tåle den efterfølgende strålebehandling. Desuden bør patientens ønske også inddrages i beslutningen. Mastektomi tilbydes også i højere grad til kvinder med BRCA-mutation eller andre mutationer med høj risiko for udvikling af brystkræft for at nedsætte risikoen for ny cancer, eventuelt i kombination med kontralateral risikoreducerende mastektomi. Ca. 30% af de patienter, som opereres for primær ikkemetastatisk brystkræft tilbydes derfor fortsat mastektomi, og denne andel har været uændret de seneste ti år [11]. For at øge det æstetiske resultat og patientens livskvalitet efter mastektomi kan patienterne tilbydes primær eller sekundær rekonstruktion af brystet i samarbejde med en plastikkirurg. Ved primær rekonstruktion bevares huden over brystet samt eventuelt areola og papil.

Mulighederne for BCS ved større tumorer og for et godt kosmetisk resultat efter BCS øges ved anvendelse af onkoplastiske indgreb, evt. i samarbejde med en plastikkirurg. Ved disse indgreb kan defekten i brystet lukkes ved: 1) en mere omfattende mobilisering af kirtelvæv i brystet, hvilket også ofte omfatter flytning af papil-areola-komplekset (displacement), 2) reduktionsteknik, hvor kaviteten efter det brystbevarende indgreb fyldes med væv, som mobiliseres i forbindelse med en reduktionsprocedure og ledsages af reduktion af det modsidige bryst for at opnå symmetri (reduction), eller 3) mobilisering af stilkede lapper uden for brystet, som svinges ind i kaviteten i brystet (replacement).

## Markering

Mammografiscreening og forbedret billeddiagnostik har bevirket, at en større andel af patienterne diagnosticeres med små ikkepalpable tumorer i brystet. Ved BCS for disse nonpalpable tumorer er der behov for præoperativ markering af tumor. Der findes i dag flere markeringsmetoder [12]. Markering med Franks nål har været anvendt i adskillige år. Ulempen ved denne metode er dog ubehag for patienten i perioden mellem anlæggelse og operation, hvor nålen er placeret delvist uden for brystet, samt risiko for placering af nålen enten før eller under operationen. Markering med Franks nål giver også logistiske udfordringer, idet nålen skal anlægges på operationsdagen. Grundet disse forhold vinder nye markeringsmetoder frem i Danmark, hvoraf den mest udbredte er markering med radioaktivt jodkorn. Her markeres tumoren med et titaniumkorn mærket med radioaktivt jod, som anlægges UL- eller røntgenvejledt før operationen. Under operationen anvendes en probe, der ligesom proberne til sentinel node (SN)-metoden, bygger på radioaktiv detektion. Jodkornet kan, afhængigt af den radioaktive styrke, anlægges flere dage før operationen eller endog måneder før, såfremt der skal gives neoadjuverende behandling. Markering med radioaktivt jodkorn er patientvenlig og giver få logistiske udfordringer i operationsplanlægningen pga. det fleksible interval mellem anlæggelse og operation [13]. Andre anvendte markeringsmetoder er markering med metalkorn, hvor man anvender en probe med magnetisk detektion, samt markering med radarreflektion.

## OPERATION I AKSILLEN

I forbindelse med udredning med klinisk mammografi foretages der UL-skanning af lymfeknuderne i aksillen med finnålsaspiration fra suspekterte lymfeknuder. Hvis der findes maligne tumorceller, foretages der aksilrømning med fjernelse af mindst ti lymfeknuder ved operationen. Patienten skal efterfølgende have strålebehandling af øvrige områder med lymfeknuder, der drænerer lymfen fra brystet. Det gælder, uanset om patienten har fået foretaget BCS eller mastektomi. Hvis der ikke er tegn til spredning ved UL-skanning, foretages der ved operationen en SN-procedure med fjernelse af den eller de første lymfeknuder i aksillen, der modtager lymfe fra brystet. Ved makrometastaser (> 2 mm i diameter) i SN tilbydes patienten yderligere behandling af aksillens lymfeknuder, enten med aksilrømning eller udvidet strålefelt medinddragende aksillens lymfeknuder. Aksilrømning er forbundet med betydelig risiko for senfølger fra armen som f.eks. lymfødem, kroniske smerter og bevægeindskrænkning [14]. Flere internationale studier har vist, at den prognostiske gevinst af aksilrømning hos patienter, hos hvem der er begrænset spredning til aksillen, er tvivlsom, og risikoen for aksilrecidiv er < 1% efter ti års opfølgning både med og uden aksilrømning [15]. Danmark har gennem de seneste fem år deltaget i et af disse studier, nemlig det multinationale randomiserede SENOMAC-studie, hvor danske brystkræftpatienter med makrometastaser til 1-2 SN blev randomiseret til enten standardbehandling med aksilrømning eller udvidet strålefelt [16]. Det forventes, at strålebehandlingen giver færre senfølger end aksilrømning. Studiet er nu lukket for inklusion, og de første resultater tyder på, at behandling af aksillen med et udvidet strålefelt ikke giver dårligere recidivfri overlevelse end aksilrømning, og behandling med udvidet strålefelt forventes derfor at kunne blive den nye anbefalede behandling til patienter med 1-2 makrometastaser i SN. Foreløbigt kan disse patienter i Danmark selv vælge mellem operation eller udvidet strålefelt.

## NEOADJUVERENDE BEHANDLING

En stigende andel af brystkræftpatienter tilbydes neoadjuverende kemoterapi, som har vist sig at være lige så sikker som primær kirurgi med efterfølgende adjuverende behandling. Det drejer sig især om patienter med subtyper af brystkræft, som forventes at respondere godt på kemoterapi f.eks. triple negativ- og HER2 positiv-brystkræft. Regression af tumoren og eventuelle lymfeknudemetastaser kan muliggøre en brystbevarende operation og et mindre indgreb i aksillen.

Forud for den neoadjuverende behandling anlægges en markør i tumor og i eventuelle lymfeknudemetastaser diagnosticeret ved UL-skanning, så disse områder kan genfindes ved operationen efter endt kemoterapi til trods for regression af tumorområdet. Under operationen fjernes tilbageværende tumorvæv i det tidligere tumorleje i brystet, samt den eventuelle markerede lymfeknude sammen med SN. Hvis der ikke længere findes lymfeknudemetastaser i de fjernede lymfeknuder, kan aksilrømning undlades [17]. Studier har vist, at man kan konvertere omkring 40% af patienterne med lymfeknudemetastaser til at være uden lymfeknudemetastaser

efter neoadjuverende behandling. Dette afhænger dog af kræftens subtype [18]. Hvis der resterer tumorrest efter kemoterapi, vil der ofte være mulighed for supplerende målrettet systemisk behandling.

## BEHANDLING AF LOKALRECIDIV

Risikoen for lokalrecidiv efter brystkræftoperation er blevet reduceret i de senere år pga. forbedret medicinsk behandling og strålebehandling. Risikoen for lokalrecidiv er nu 2-3% efter både mastektomi og BCS med strålebehandling efter fem års opfølgning [19]. I tilfælde af lokalrecidiv i brystet efter BCS tilbydes patienten mastektomi. En eventuel rekonstruktion kan dog kompliceres af den tidligere strålebehandling, som øger komplikationsraten [20]. I tilfælde af lokalrecidiv i thoraxvæggen efter mastektomi foretages lokal resektion hvis muligt. Samtidig foretages der fornyet forsøg på SN-procedure, dog i denne situation forudgået af scintigrafi for at klarlægge en eventuelt ændret lymfedrænage som følge af den primære behandling.

## KONKLUSION

Med den forbedrede overlevelse for brystkræft er der i de senere år kommet mere fokus på brystkræftoverleveres livskvalitet, senfølger og body image. Der er aktuelt over 70.000 kvinder i Danmark, der er behandlet for brystkræft. Den kirurgiske behandling af brystkræft er blevet mere skånsom med fokus på at øge andelen af patienter, der kan tilbydes brystbevarende operation ved tidlig diagnostik, onkoplastiske teknikker samt down-sizing med neoadjuverende kemoterapi. Ved mastektomi bør muligheden for rekonstruktion overvejes. Der er desuden fokus på at nedsætte andelen af patienter, der får foretaget aksilrømning med risiko for efterfølgende armmorbiditet, ved at erstatte aksilrømning med aksilbestråling eller ved down-staging med neoadjuverende kemoterapi.

**Korrespondance** *Tove Filtenborg Tvedskov*. E-mail: [tove.holst.filtenborg.tvedskov@regionh.dk](mailto:tove.holst.filtenborg.tvedskov@regionh.dk)

**Antaget** 21. februar 2024

**Publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)** 18. marts 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V01230033

doi 10.61409/V01230033

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

---

## SUMMARY

Open Access under Creative Commons License CC BY-NC-ND 4.0

Side 5 af 7

## Surgical treatment of breast cancer

Surgical treatment of breast cancer has changed towards less invasive procedures as summarised in this review. Breast conserving surgery (BCS) and radiotherapy (RT) are now recommended as standard of care. Several flexible marking methods for removal of non-palpable tumours have gradually replaced wire-guided localisation. Neoadjuvant systemic treatment increases tumour shrinkage and BCS and may lead to omission of axillary clearance (AC). The prognostic significance of AC in patients with metastases to 1–2 sentinel nodes at primary surgery is questioned. Results from the SENOMAC trial are expected to change guidelines from AC to axillary RT.

## REFERENCER

1. NORDCAN. <https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz> (7. maj 2023).
2. Kroman NT, O Lidegaard O, Kvistgaard ME. Mammacancer – en livsstilssygdom? Ugeskr Læger 2005;167:4636-4641.
3. DBCG retningslinje for arvelig mammacancer – henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi. <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/brystcancer/arvelig-mammacancer--henvisningskriterier-til-genetisk-radgivning-indikation-for-tilbud-om-surveillance-og-profylaktisk-kirurgi/> (7. maj 2023).
4. Lautrup MD, Thorup SS, Jensen V et al. Male breast cancer: a nation-wide population-based comparison with female breast cancer. Acta Oncol. 2018;57(5):613-621. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1418088>
5. Kliniske retningslinjer. <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/brystcancer/> (7. maj 2023).
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002;347(16):1227-1232. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>
7. Fisher B, Jeong JH, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002;347(8):567-575. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020128>
8. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncol. 2008;47(4):672-681. doi: <https://doi.org/10.1080/02841860801971439>
9. Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen B et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival – a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Acta Oncol. 2018;57(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1403042>
10. Christiansen P, Mele M, Bodilsen A et al. Breast-conserving surgery or mastectomy? Ann Surg Open. 2022;3(4):p e205. doi: <https://doi.org/10.1097/AS9.0000000000000205>
11. Kvalitetsrapport for Brystkræft, 2021. [https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG\\_%C3%A5rsrapport\\_2021\\_Publiceret\\_FINAL.pdf](https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_%C3%A5rsrapport_2021_Publiceret_FINAL.pdf). (7. maj 2023).
12. Momoh AO, Ahmed R, Kelley BP et al. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with

prereconstruction and postreconstruction radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):118-124. doi:

<https://doi.org/10.1245/s10434-013-3284-z>

13. Paaskesen CK, Bille C, Sørensen JA. Alternatives to wire localization of non-palpable breast lesions. *Ugeskr Læger*. 2022;184(39):V02220106.
14. Langhans L, Tvedskov TF, Klausen TL et al. Radioactive seed localization or wire-guided localization of nonpalpable invasive and in situ breast cancer: a randomized, multicenter, open-label trial. *Ann Surg*. 2017;266(1):29-35. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002101>
15. Mejdahl MK, Andersen KG, Gärtner R et al. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. *BMJ*. 2013;346:f1865. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f1865>
16. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-1310. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
17. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer*. 2017;17(1):379. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3361-y>
18. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072-1078. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094>
19. Munck F, Andersen I, Vejborg I et al. A multicenter cohort of breast cancer patients with long-term 125I targeted axillary dissection. *Eur J Cancer*. 2022;175(Suppl 1):S14-S15. doi: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)01382-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)01382-X)
20. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV et al. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *J Surg Oncol*. 2016;113(6):609-615. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.24224>