

## Statusartikel

# Senfølger efter en brystkræftsygdom

Anders Bonde Jensen<sup>1, 2</sup>, Peer Christiansen<sup>1, 3</sup>, Pernille Bech<sup>1, 3</sup> & Bobby Zachariae<sup>1, 2, 4</sup>

1) Danish Breast Cancer Group Centre for Late Effects, Aarhus Universitetshospital, 2) Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, 3) Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 4) Enhed for Psykoonkologi og Sundhedspsykologi, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V02230091. doi: 10.61409/V02230091

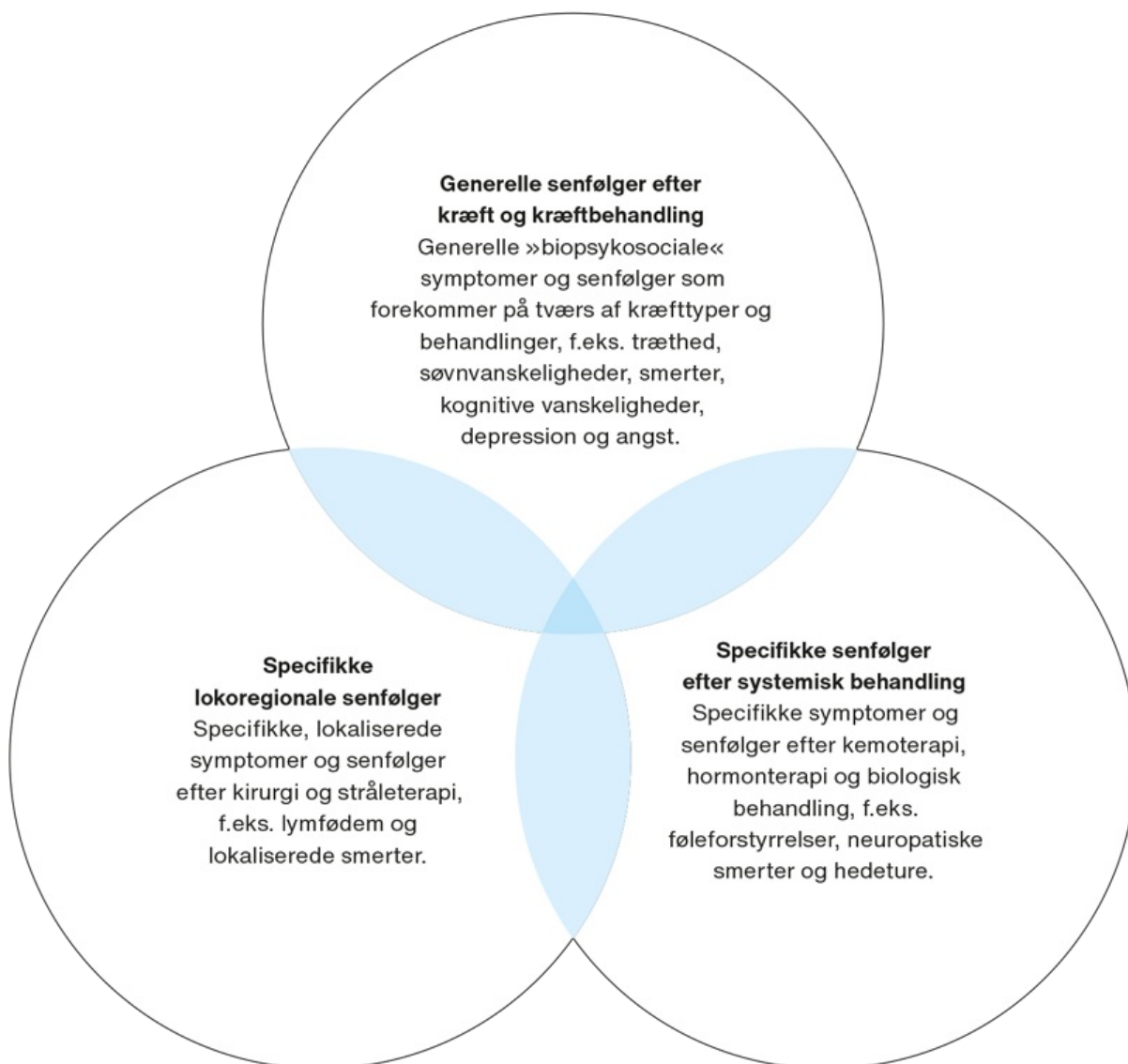
### HOVEDBUDSKABER

- Senfølger ses hos et betydeligt antal kræftoverlevende.
- Der kan være senfølger efter lokoregional og systemisk behandling samt generelle senfølger som træthed, kognitive problemer og søvnforstyrrelse.
- Der er brug for mere viden om omfang, prognose og risikofaktorer samt udvikling af bedre behandling.

Brystkræft er fortsat den hyppigste kræftform blandt kvinder med ca. 4.800 nye tilfælde om året. Mens der ikke er tegn på, at incidensen falder, er overlevelsen efter diagnosen markant forbedret i de seneste årtier med en aktuell forventet femårsoverlevelse på ca. 90% for gruppen som helhed [1].

Den forbedrede prognose er først og fremmest et resultat af mere intensiv og langvarig behandling, som dog samtidig medfører, at den enkelte brystkræftoverlever risikerer at få flere senfølger. Sådanne senfølger vil ofte være kroniske, og i nogle tilfælde kan livslang behandling være nødvendig. Senfølger blandt personer behandlet for brystkræft kan opdeles i tre hovedgrupper: specifikke lokoregionale senfølger, specifikke senfølger efter systemisk behandling og generelle senfølger, som forekommer på tværs af kræfttyper og kræftbehandlinger (Figur 1).

**FIGUR 1** Senfølger efter kræft og kræftbehandling [2].



Mens de generelle tværgående senfølger optræder med varierende hyppighed ved alle kræftsygdomme, er de øvrige senfølger specifikke for brystkræft og den behandling, der anvendes i dag. En særlig udfordring er, at senfølgerne i mange tilfælde optræder i klynger, hvor de gensidigt forstærker og vedligeholder hinanden.

## LOKOREGIONALE SENFØLGER

### Lymfødem

Lymfødem er den mest belastende senfølge efter operation og strålebehandling. Armlymfødem er en kronisk tilstand med tyngdefornemmelse og tendens til hævelse ved belastning. Tilstanden opstår typisk inden for de første 2-3 år efter behandlingen. Det objektive kriterium er forskel i omkreds på mere end 2 cm eller en volumenforøgelse på 5-10%.

I en metaanalyse fra 2013 blev forekomsten af lymfødem angivet til 19,6% efter aksilrømning og 5,6% efter sentinel node-biopsi, med stor variation mellem de enkelte studier [3]. I et nyere studium fandt man lymfødem

hos 14,1% efter aksilrømning alene og hos 33,4%, hvis der også var givet aksilbestråling [4]. Efter fuld strålebehandling mod aksillen (level 1-3) uden forudgående aksilrømning får ca. 12% lymfødeme [5].

Behandlingen vil i første omgang være kompressionsbehandling, fysioterapi med lymfedrænage samt øvelser og hudpleje [5]. I sværere tilfælde (stadium II-III) kan kirurgisk intervention komme på tale med lymfovaskulære anastomoser og fedtsugning [6]. Behandling af brystlymfødeme er primært baseret på kompression og fysioterapi med manuel lymfedrænage [7]. Kompression kan opnås med kompressions-bh eller kompressionsvest. Lymfødeme efter behandling af brystkræft vil som regel progrediere over tid, men ved målrettet behandling kan tilstanden holdes i ro.

## **Nedsat bevægelighed**

Nedsat bevægelighed med ømhed og evt. smerter efter operation og strålebehandling kan som regel behandles effektivt med et genoptræningsprogram. Mere udtalte gener kan dog også forekomme. Ved rotator cuff-skade er det kliniske billede præget af smerter og bevægeindskrænkning. Smerten er ofte lokaliseret foran eller lateralt højt på overarmen, eventuelt med udstråling til hånd og fingre. Smerterne udløses ved aktive bevægelser, specielt indadrotation. Ved frossen skulder (kapsulitis) er smertefulde bevægelser meget udtalte, typisk i alle retninger og både for aktive og passive bevægelser. Behandling af disse tilstande kræver intensiv fysioterapi med øvelser og manuel mobilisering suppleret med smertebehandling i form af NSAID. Injektion af kortikosteroider kan anvendes, ligesom operation kan komme på tale. Ved aksilrømning kan der opstå skade pga. direkte overskæring af n. thoracicus longus, hvilket kan resultere i invaliderende begrænsninger pga. lammelse af m. serratus anterior og instabilitet af skulderen (scapula alatae). Læsion af nerven uden overskæring giver langvarige, men forbigående gener. Fysioterapi med øvelser og bandagering (bracebehandling) er den primære behandling. Kirurgisk intervention med nervesutur eller stabilisering af scapula er mulig i udvalgte tilfælde.

## **Smerter**

Patienter med lymfødeme og bevægeindskrænkning har ofte smerter. Smerterne kan være relaterede til det kirurgiske traume og knyttet til ardannelse og læsion af den underliggende muskulatur (nociceptive smerter). De hyppigst forekommende smerter er dog brændende, jagende eller snurrende neuropatiske smerter, der skyldes læsion af specifikke nervebaner. Ved såkaldt post mastectomy pain syndrome (PMPS) ser man neuropatiske smerter lokaliseret i bryst, brystvæg, aksil eller arm i > 3-6 mdr. [8]. Nociceptive smerter behandles med perifert virkende analgetika, mens neuropatiske smerter kan forsøges behandlet med f.eks. capsaicin, amitriptylin, gabapentin eller nerveblokade. Målrettet indsats med øvelser over for funktionsindskrænkninger vil ofte føre til en bedring. Psykologisk smertebehandling kan også tilbydes, primært mhp. at håndtere smerteproblematikken [2]. Endelig synes lipotransplantation (fat grafting) i nogle tilfælde at have en gavnlig effekt på patienter med et kronisk smerteproblem efter mastektomi [9].

## **SENFØLGER EFTER SYSTEMISK BEHANDLING**

En hyppig senfølge efter kemoterapi med taxaner er polyneuropati, ofte en kombination af sensoriske forstyrrelser og smerter i hænder og fødder. I et amerikansk studie fra 2018 fandt man, at 41,9% oplevede polyneuropati efter to år, heraf oplevede ca. 10% det som et alvorligt problem [10]. Der er i dag ingen standardbehandling af disse smerter. Mest lovende er brug af sekundære analgetika, hvor de mest robuste resultater ses ved brug af duloxetine [11]. Der foreligger desuden data, der understøtter brugen af fysisk aktivitet [12] og psykologiske behandlinger, f.eks. mindfulnessbaseret kognitiv terapi [13].

Blandt patienter, der er præmenopausale på diagnosetidspunktet, vil en del opleve præmatur menopause med konsekvenser i form af menopausale gener og påvirket seksualitet [14]. Dertil kommer accelereret tab af

knoglemasse med øget risiko for senere udvikling af osteoporose, hvorfor information om knoglevenlig livsstil er væsentlig [15]. Da 80% af alle brystkræfttilfælde er østrogenreceptorpositive, er det uhensigtsmæssigt at behandle disse problemer med østrogensubstitution, hvilket gør det vanskeligt at afhjælpe disse gener medicinsk. Fysisk aktivitet synes dog at mindske nogle menopausale gener [16], ligesom sexologisk rådgivning er en væsentlig del af indsatsen.

Flere af de stoffer, der indgår i brystkræftbehandling, kan potentielt påvirke hjertets pumpefunktion. Ved de HER2-rettede stoffer er denne påvirkning oftest reversibel, men kronisk nedsat pumpekraft, som vil kræve livslang hjertesvigtbehandling, ses hos 0,6-3,6% [17]. Der er desuden påvist en generel overhyppighed af hjertekar-sygdomme blandt kvinder, som er behandlet for brystkræft, muligvis pga. de behandlingsinducerede hormonelle ændringer [18]. Endelig oplever en del patienter mere generaliserede smerter i bevægeapparatet. Disse smerter er ofte relateret til den antihormonelle behandling, specielt behandling med aromatasehæmmere. Også her er det primært ikke medicinske interventioner, f.eks. fysisk træning og psykologisk behandling, der synes at have den bedste effekt.

## GENERELLE, TVÆRGÅENDE SENFØLGER

Blandt de udfordringer, som brystkræftoverlevende oplever som særligt belastende, finder man desuden generelle psykiske og fysiske senfølger i form af depression, frygt for tilbagefald, kognitive vanskeligheder, søvnforstyrrelser, træthed og generelle smerter [2]. Disse senfølger er ikke unikke for brystkræftoverlevende og forekommer på tværs af forskellige kræfttyper og kræftbehandlinger. Undersøgt hver for sig varierer prævalensen af sådanne generelle senfølger betydeligt, afhængigt af de valgte måleinstrumenter, måletidspunkter og kliniske grænseværdier. Samlet set hersker der imidlertid ikke tvivl om, at sammenlignet med den almene befolkning oplever betydeligt flere kvinder behandlet for brystkræft sådanne symptomer. I en dansk kohorte med 3.343 kvinder behandlet for brystkræft havde således hhv. 13,5% og 11,7% symptomer svarende til svær depression hhv. tre og 15 mdr. efter diagnosen [19]. De tilsvarende tal blandt kvinder i den almene befolkning antages at ligge på 3-5%. Mange kvinder, som er blevet behandlet for brystkræft, oplever hukommelses- og koncentrationsbesvær [2]. I et nyere systematisk review fandt man reduceret kognitiv funktion vurderet med neuropsykologisk test blandt næsten hver fjerde kvinde (24%) et år efter afsluttet behandling, med endnu højere prævalens blandt kvinder, der havde fået kemoterapi [20].

I tillæg til de følelsesmæssige og kognitive udfordringer oplever mange brystkræftoverlevende kroniske søvnvanskeligheder og langvarige fysiske symptomer i form af træthed og smerter. En metaanalyse af 27 studier af søvnforstyrrelser blandt brystkræftoverlevende viste en samlet prævalens på 40% [21]. Den ofte kroniske karakter af søvnvanskeligheder bekræftes af data fra en kohorte af danske brystkræftoverlevende, hvor hhv. 57,9% og 51,9% rapporterede søvnvanskeligheder tre mdr. og 7-9 år efter afsluttet behandling [22]. Tilsvarende finder man blandt brystkræftoverlevende en høj prævalens af både træthed (fatigue) (26,9%) [23] og kroniske smerter (20,4%) 7-9 år efter diagnosen [24]. En særlig problemstilling blandt kræftoverlevende er frygt for tilbagefald. En metaanalyse af individuelle patientdata peger på, at 64% af brystkræftoverlevende rapporterer et klinisk signifikant niveau og 22% svær grad af frygt for tilbagefald [25]. Graden af frygt for tilbagefald synes at være uafhængig af den objektive risiko og er relativt stabil over tid.

Mens forekomsten af de forskellige senfølger sædvanligvis er undersøgt hver for sig, er det i stigende grad blevet klart, at de pågældende senfølger ofte optræder i klynger af symptomer, som vedligeholder og forstærker hinanden [2]. Dette bekræftes i et dansk studie, hvor en ud af fem kvinder (19%) rapporterede et højt niveau af flere samtidige symptomer [26].

Mens der i dag ikke findes nogen solid evidens for effekten af medicinske behandlinger for de ovenfor

beskrevne generelle senfølger, foreligger der baseret på systematiske review med metaanalyse efterhånden en forholdsvis omfattende dokumentation for klinisk relevante effekter af psykologiske behandlinger blandt kræftoverlevende generelt. Det gælder f.eks. mindfulnessbaseret kognitiv terapi for depression, [27] nyere såkaldte tredje bølge psykologiske behandlinger for frygt for tilbagefald, [28] kognitiv adfærdsterapi for søvnvanskeligheder [29] og en bred vifte af psykologiske behandlinger for smerter efter behandling for brystkræft [13]. Den foreliggende evidens for behandling af kognitive vanskeligheder og for træthed er derimod endnu forholdsvis begrænset.

Selv om der således foreligger god evidens for psykologiske behandlinger af flere af de generelle senfølger efter behandling for brystkræft, er mulighederne for at henvise danske kræftoverlevende til disse behandlinger endnu yderst begrænset. Dette skyldes utvivlsomt flere faktorer, herunder mangel på trænedede terapeuter med den relevante viden, omkostninger og geografiske udfordringer. Derfor er det af særlig interesse at undersøge mulighederne for at inddrage digitalt leverede behandlinger, f.eks. digitalt leveret kognitiv adfærdsterapi til afhjælpning af søvnvanskeligheder, som blandt danske brystkræftoverlevende har vist sig effektiv i behandlingen af søvnproblemer [30].

## KONKLUSION

Senfølger efter brystkræft forekommer hyppigt og strækker sig fra beskedne gener, hvor indsatsen primært består i at give kvinden en forklaring på tilstanden, til langvarige alvorlige helbredsproblemer med behov for specialiserede indsatser. Vores viden om omfanget af senfølger er udfordret af utilstrækkelig forskning med metodiske svagheder, herunder at data ofte stammer fra tværsnitsundersøgelser, og at resultaterne ofte præsenteres som gennemsnitsværdier på tværs af hele den undersøgte patientgruppe, hvorved man risikerer at overse undergrupper af patienter med betydelige problemer. Samtidig må vi erkende, at der for en række senfølger endnu ikke er nogen veletableret behandling. Der er således brug for en væsentlig større forskningsmæssig indsats både i forhold til at afdække omfang, prognose og risikofaktorer og i forhold til at udvikle mere effektive behandlinger.

**Korrespondance** *Anders Bonde Jensen*. E-mail: [Anders.bonde.jensen@auh.rm.dk](mailto:Anders.bonde.jensen@auh.rm.dk)

**Antaget** 22. juni 2023

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

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

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

**Artikelreference** *Ugeskr Læger* 2024;186:V02230091

**doi** 10.61409/V02230091

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

## SUMMARY

### Late effects following breast cancer treatment

Improved survival after breast cancer treatment comes at a cost in the form of increased risk of late effects. A number of these are summarised in this review. The late effects can be divided in 1) late effects after locoregional treatment, e.g., lymphoedema, impaired shoulder movement, and pain; 2) consequences of

systemic treatment, e.g. polyneuropathy, problems related to premature menopause, and increased risk of cardio-vascular disease; and 3) general late effects, commonly seen across all cancer types, including fatigue, insomnia, and cognitive impairment. There is a need for more knowledge about risk factors, prognoses, and the most effective treatments.

## REFERENCER

1. Zachariae B, Mehlsen M, red. Livet efter kræft - senfølger og andre udfordringer efter afsluttet kræftbehandling. FADL's Forlag, 2020.
2. DiSipio T, Rye S, Newman B et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-15. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
3. Johnson AR, Kimball S, Epstein S et al. Lymphedema incidence after axillary lymph node dissection: quantifying the impact of radiation and the lymphatic microsurgical preventive healing approach. *Ann Plast Surg.* 2019;82(4S Suppl 3):S234-S241. Doi: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001864>
4. Bartels SAL, Donker M, Poncet C et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer: 10-year results of the randomized controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2159-2165. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01565>
5. Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G et al. A review of treatment for breast cancer-related lymphedema. *Am J Clin Oncol.* 2016;41(2):178-190. doi: <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000355>
6. Todd M. Identification, assessment and management of breast oedema after treatment for cancer. *Int J Palliat Nurs.* 2017;23(9):440-444. Doi: <https://doi.org/10.12968/ijpn.2017.23.9.440>
7. Elson L. Chapter 110 - Post-mastectomy pain syndrome. I: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD. *Essentials of physical medicine and rehabilitation (fourth ed.)* Elsevier, 2020:604-607. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54947-9.00110-3>
8. Juhl AA, Karlsson P, Damsgaard TE. Fat grafting for alleviating persistent pain after breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(9):1192-202. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.07.003>
9. Bandos H, Melnikov J, Rivera DR et al. Long-term peripheral neuropathy in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(2):dix 162. Doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx162>
10. Smith EML, Pang H, Cirrincione C et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(13):1359-67. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>
11. Hammond EA, Pitz M, Steinfeld K et al. An exploratory randomized trial of physical therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(3):235-246. doi: <https://doi.org/10.1177/1545968319899918>
12. Johannsen M, Farver I, Beck N, Zachariae R. The efficacy of psychosocial intervention for pain in breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(3):675-690. doi: 10.1007/s10549-0. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2503-4>
13. Fogh M, Højgaard A, Rotbøl CB, Jensen AB. The majority of Danish breast cancer survivors on adjuvant endocrine therapy have clinically relevant sexual dysfunction: a cross-sectional study. *Acta Oncol.* 2020;60(1):61-68. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1813326>
14. Hadji P, Gnani M, Body JJ et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):798-806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.02.008>
15. Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4124-33. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.8525>
16. Nowsheen S, Viscuse PV, O'Sullivan CC et al. Incidence, diagnosis, and treatment of cardiac toxicity from trastuzumab in patients with breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2017;9(3):173-182. doi: <https://doi.org/10.1007/s12609-017-0249-4>
17. Fredslund SO, Laursen BE, Gravholt C, Jensen AB. Key metabolic parameters change significantly in early breast cancer survivors: an exploratory PILOT study. *J Transl Med.* 2019;17(1):105. doi: 10.1186/s12967-019-1850-2. doi:

- <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1850-2>
18. Christensen S, Zachariae R, Jensen AB et al. Prevalence and risk of depressive symptoms 3-4months post-surgery in a nationwide cohort study of Danish women treated for early stage breast-cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(2):339-355. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-008-9920-9>
  19. Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M et al. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: a systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology.* 2021;30(5):635-648. Doi: <https://doi.org/10.1002/pon.5623>
  20. Leysen L, Lahousse A, Nijs J et al. Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancersurvivors: systematic review and meta-analyses. *Support Care Cancer.* 2019;27(12):4401-4433. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04936-5>
  21. Colagiuri B, Christensen S, Jensen AB et al.. Prevalence and predictors of sleep difficulty in a national cohort of women with primary breast cancer three to four months postsurgery. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(5):710-720. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.02.012>
  22. Abrahams HJ, Gielissen MF, Schmits IC et al.. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2016;27(6):965-974. Doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw099>
  23. Johannsen M, Christensen S, Zachariae R, Jensen AB. Socio-demographic, treatment-related, and health behavioral predictors of persistent pain 15 months and 7-9 years after surgery: a nationwide prospective study of women treated for primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(3):645-658. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3497-x>
  24. Luigjes-Huizer YL, Tauber NM, Humphris G et al. What is the prevalence of fear of cancer recurrence in cancer survivors and patients? *Psychooncology.* 2022;31(6):879-892. doi: <https://doi.org/10.1002/pon.5921>
  25. Nielsen AWM, Kristensen MH, Offersen BV et al.. Patient-reported outcomes in postmenopausal breast cancer survivors - comparisons with normative data. *Acta Oncol.* 2021;60(1):78-86. Doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1834143>
  26. Cillessen L, Johannsen M, Speckens AEM, Zachariae R. Mindfulness-based interventions for psychological and physical health outcomes in cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychooncology.* 2019;28(12):2257-2269. Doi: <https://doi.org/10.1002/pon.5214>
  27. Tauber NM, O'Toole MS, Dinkel A et al. Effect of psychological intervention on fear of cancer recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2899-2915. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00572>
  28. Johnson JA, Rash JA, Campbell TS et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev.* 2016;27:20-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.07.001>
  29. Zachariae R, Amidi A, Damholdt MF et al. Internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):880-887. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx293>