

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

node-metoden, ikke. De yderst sparsomme data, der foreligger, tyder på, at den sygdomsspecifikke overlevelse er sammenlignelig med fundene i tidligere publicerede undersøgelser af denne overlevelse.

Da SN undersøges mere detaljeret, finder man flere patienter med metastaser. Dette vil resultere i såkaldt *stage migration*, der blev beskrevet af *Feinstein* [10]. Den stadiespecifikke overlevelse vil bedres for såvel patienter uden metastaser som for patienter med metastaser, men den samlede overlevelse vil ikke bedres. Populationsbaserede studier tyder på, at 10-15% flere patienter bliver *up-staged* som følge af SN-biopsi. Ved sammenligninger af mortalitet hos SN-opererede må man således gøre sig klart, om den histopatologiske undersøgelse af kontrolgruppens lymfeknuder er sammenlignelig med undersøgelsen af SN-gruppen.

Korrespondance: Anders Husted Madsen, Varbergvej 6, DK-8600 Silkeborg.
E-mail: husted@ki.au.dk

Antaget: 7. maj 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Nori J, Vanzì E, Bazzocchi M et al. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2007;193:16-20.
2. DBCG. Guidelines from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. www.dbcg.dk/2006/febr.2007.
3. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
4. Mabry H, Giuliano AE, Silverstein MJ. What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? *Am J Surg* 2006;192:455-7.
5. Tafta L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001; 182:347-50.
6. Treseler P. Pathological examination of the sentinel lymph node: what is the best Method? *Breast J* 2007;12:143-51.
7. Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV et al. The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:500-5.
8. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L. Sequelae following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1629-38.
9. Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ et al. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer* 2005;104:1834-9.
10. Feinstein AR, Sosin DA, Wells CK. The Will Rogers Phenomenon: improved technologic diagnosis and stage migration as a source of nontherapeutic improvement in cancer prognosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1984;97:19-24.

Postoperativ strålebehandling ved cancer mammae

Overlæge Marie Overgaard, professor Marianne Ewertz Kvistgaard & hospitalsfysiker Mette Skovhus Thomsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, og Aalborg Sygehus, Onkologisk Afdeling & Afdeling for Medicinsk Fysik

Behandling af cancer mammae (CM) er multidisciplinær og består af en lokoregionær behandling, som omfatter kirurgi og strålebehandling, og en systemisk behandling med lægemidler, der har cytotoxisk, endokrin eller mere direkte molekylær målrettet virkning.

Frem til omkring 1980 blev strålebehandling givet rutinemæssigt efter operation for CM. Da der imidlertid ikke var påvist en overlevelsesgevinst ved at give strålebehandling, og da der var mere tiltro til de lovende resultater af adjuverende kemoterapi, ophørte man i mange lande med at give strålebehandling. I Danmark gennemførte Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) to randomiserede undersøgelser af postoperativ strålebehandling. Resultaterne forelå sidst i 1990'erne [1, 2] og var banebrydende, idet de viste en klar overlevelsesgevinst blandt de patienter, der fik strålebehandling, sammenlignet med dem, der ikke fik strålebehandling.

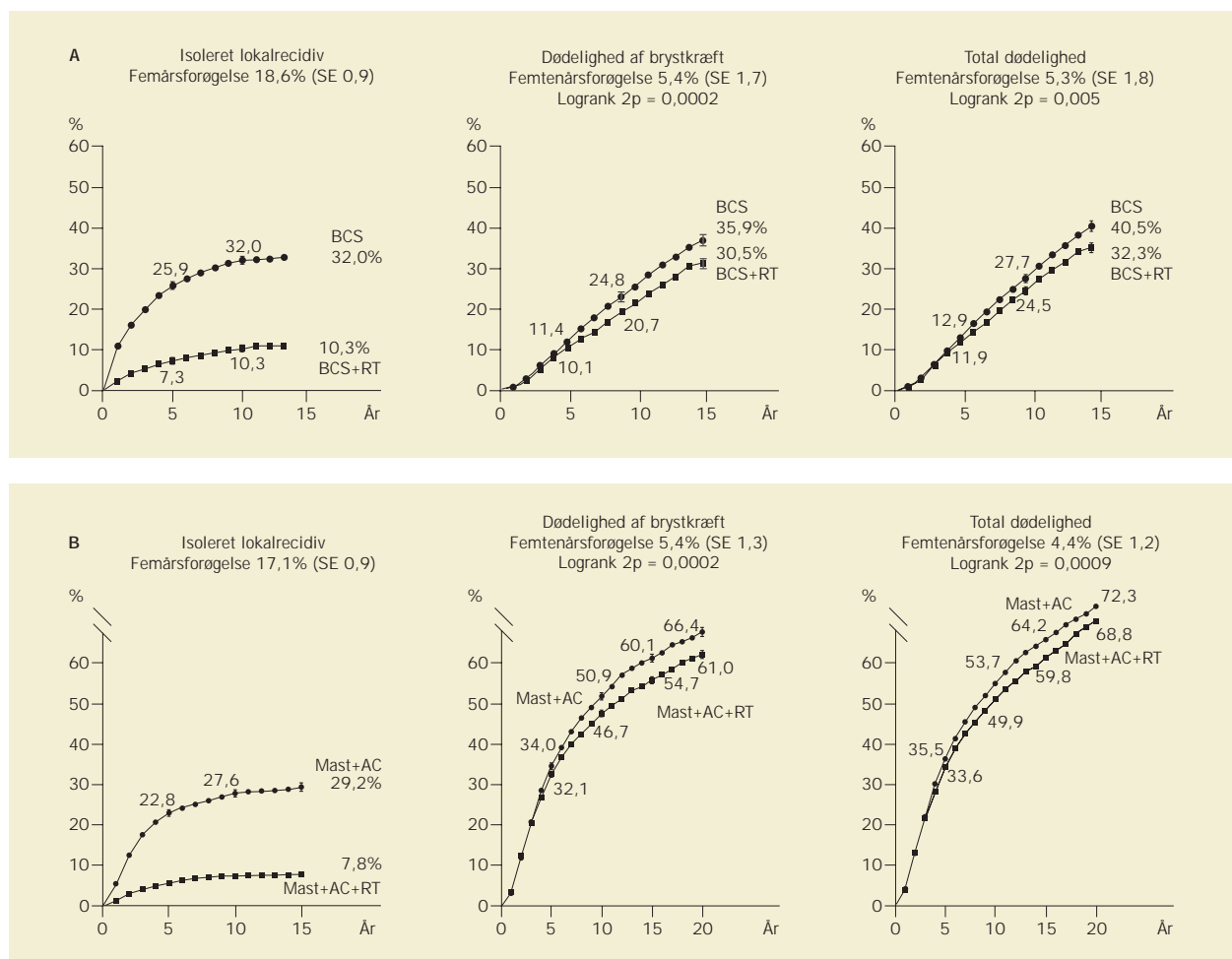
Antallet af CM-patienter, der bør have postoperativ strålebehandling, er konstant stigende både på grund af den stigende incidens og stigende anvendelse af brystbevarende behandling som følge af indførelse af screeningsprogrammer. Således fik i alt 2.000 kvinder med CM strålebehandling i 2006, heraf en tredjedel efter mastektomi og to tredjedele efter lumpektomi.

Effekten af strålebehandling er veldokumenteret. Der er udført talrige randomiserede forsøg både efter mastektomi og brystbevarende operation, hvor man har sammenlignet resultaterne med og uden postoperativ strålebehandling. I en samlet *overview*-analyse udført af Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) [3] er der klar evidens for, at strålebehandling reducerer risikoen for lokalt recidiv med omkring 70%. Tilsvarende ses der en absolut reduktion i dødeligheden af CM på 5% efter 15 år. Dette kan omsættes til, at man kan undgå et dødsfald af CM hver gang fire lokale recidiver forhindres af strålebehandling [3].

Strålebehandling efter lumpektomi

Siden 1989 har brystbevarende behandling været en standardbehandling i Danmark. Evidensen for denne behandling stammer fra flere randomiserede undersøgelser [3], hvor det

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. 15-års-resultater af strålebehandling efter operation for cancer mammae. A. Brystbevarende behandling (BCS) uden eller med strålebehandling (RT), n = 7.311, 17% node-positive. B. Mastektomi (Mast) med aksilrømning (AC), n = 8.300 node-positive. (Fra Lancet 2005;366:2087-106 [3]).

kirurgiske indgreb bestod i makroradikal fjernelse af tumor i brystet (lumpektomi eller kvadrantektomi) og aksildissektion (partiell eller radikal). Alle patienter fik postoperativ strålebehandling mod det residuale bryst med en dosis på 45-50 Gy på 22-25 fraktioner over fem uger efterfulgt af *boost* til tumorlejet med yderligere 10-25 Gy på 5-12 fraktioner. Afhængigt af lymfeknudestatus i aksillen blev der også givet strålebehandling til relevante regionære lymfeknuder. Da det hovedsageligt er kvinder, der har små tumorer uden lymfeknudemetastaser, som er egnede til brystbevarende behandling, har man undersøgt, om postoperativ strålebehandling altid er nødvendig. Dette fremgår af *overview*-analysen [3]. **Figur 1A** viser data fra 7.311 patienter, hvoraf 17% havde metastaser til de regionære lymfeknuder (node-positive). Omkring 75% af lokalrecidiverne opstod inden for de første fem år efter behandlingen, hvor 7,3% i den strålebehandlede gruppe fik lokalrecidiv mod 25,9% blandt de patienter, der ikke modtog strålebehandling. Strålebehandling medførte en 5%’s reduktion i dødelighed såvel totalt som af CM. Konklusionen af disse resultater er, at strålebehandling generelt er indiceret efter brystbevarende operation.

Stråledosis til tumorlejet

I de randomiserede undersøgelser har det været rutine at give en ekstra stråledosis, *boost*, til tumorlejet. Rationalet for at supplere med *boost* er, at en øget stråledosis til det område, hvor tumorbyrden er størst, vil reducere risikoen for lokalt recidiv uden at øge risikoen for lokale komplikationer og dårligt kosmetisk resultat. Evidensen for, om *boost*-behandling er nødvendig til alle patienter, er grundigt belyst i et stort europæisk forsøg [4]. Dette studium inkluderer flere end 5.000 patienter, der er blevet behandlet med brystbevarende operation, strålebehandling til tilbageværende bryst og derefter randomisering til ingen *boost* versus *boost*. Resultaterne viser en signifikant forskel i lokalt recidiv (4,3% versus 7,3%) efter fem år til fordel for *boost*. Effekten af *boost* var især stor hos unge kvinder, men i en nylig opdatering viser det sig dog, at den relative reduktion af risikoen for lokalt recidiv er ens i alle aldersgrupper, men at den absolutte effekt hovedsageligt kommer til udtryk hos patienter med høj risiko for lokalt recidiv, dvs. hos kvinder under 50 år.

Langtidsopfølgning og yderligere analyser vil afgøre, om

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

boost-behandling er indiceret hos alle patienter. Indtil videre er der almindelig konsensus om at undlade *boost*-behandling til kvinder over 50 år, hvor resektionsranden er fri.

Strålebehandling efter mastektomi

Der er udført adskillige randomiserede forsøg af strålebehandling efter mastektomi [3]. Data fra 8.300 *node*-positive patienter (**Figur 1B**) viser, at ligesom efter brystbevarende behandling optræder langt de fleste lokalrecidiver inden for de første fem år efter behandlingen, og der opnås tilsvarende reduktioner i risikoen for udvikling af lokalrecidiv, død af CM og total dødelighed. Dette gælder også, når patienterne modtager adjuverende systemisk behandling [5].

Blandt patienter, som ikke havde lymfeknudemetastaser ved den primære aksilrømning (*node*-negative), var risikoen for lokalrecidiv efter fem år 2,3% blandt de strålebehandlede mod 6,3% blandt de ikkestrålebehandlede patienter. Der var ingen overlevelsesegevinst, tværtimod var dødeligheden lidt højere blandt de strålebehandlede end blandt de ikkestrålebehandlede efter 15 års observation, især på grund af øget forekomst af stråleinduceret hjerte-kar-sygdom [3].

Der er international konsensus om, at strålebehandling er indiceret til patienter med fire eller flere positive lymfeknuder i aksillen og til patienter med store tumorer (T3 og T4), men det har været diskuteret, om patienter med små tumorer og få positive lymfeknuder har gavn af strålebehandling. I en nylig subgruppeanalyse af DBCG-studierne er konklusionen imidlertid, at gevinsten af strålebehandling efter mastektomi er lige så udtalt hos patienter med små tumorer og få positive lymfeknuder som hos patienter med mere fremskreden lokoregionær sygdom [6]. I begge situationer viser beregninger, at for hver fjerde patient, der strålebehandles, undgås et lokoregionært recidiv, og for hver tiende patient, der behandles, reddes et liv.

Bivirkninger

De umiddelbare bivirkninger i forbindelse med strålebehandling er beskedne. Bortset fra lidt træthed er der sjældent almindelige symptomer. Alle patienter får vekslende grader af hudreaktioner i strålefeltet. Det kan være rødme, ømhed, hudafskalning og mindre områder med væskende reaktion. Hudpåvirkningen er maksimal ved afslutningen af behandlingen og de første par uger efter, men er som regel helet inden en måned. Symptomerne kan lindres med hudpleje, neutrale fugtighedsmidler og analgetika.

De følgende måneder kan der opstå ødem i bløddelene på thoraxvæggen og/eller brystet. Dette svinder gradvist efter nogle måneder. I sjældne tilfælde ses påvirkning af medbrålet lungevæv, hvilket kan medføre tør hoste og dyspnø af få måneders varighed.

På længere sigt (efter et års tid) udvikles der vekslende grader af fibrose i bløddelene (hud, muskler og bindevæv). Dette kan give stramminger omkring thoraxvæggen og nedsat skulderbevægelighed, og indirekte øges risikoen for lymfødeme

armen. Genoptræningsøvelser, som alle patienter bliver instrueret i postoperativt, kan sammen med undervisning i lymfødempfyllakse være med til at mindske problemerne.

Langtidsbivirkninger, der typisk opstår efter mere end fem år, omfatter en øget risiko for kontralateral CM, lungecancer, øsofagus-cancer og hjerte-kar-sygdom [3]. Specielt sidstnævnte er der fokus på, idet den ophævede den gunstige effekt af strålebehandling i ældre undersøgelser. Forklaringen er, at strålebehandling i disse op til 50 år gamle studier har været af meget varierende kvalitet, som har bevirket stråleskader i underliggende lungevæv og dele af hjertet. De teknikker, man har anvendt i Danmark og Canada, har sikret en tilstrækkelig lille stråledosis til hjertet til, at der ikke er observeret en overdødelighed af iskæmisk hjertesygdom [7, 8]. Spørgsmålet er dog stadig meget aktuelt pga. anvendelsen af potentielt kardiotoxisk kemoterapi (antracyklin) og anti-stoffer (trastuzumab).

Aktuelle og fremtidige udfordringer

Der foreligger tilstrækkelig evidens til at konkludere, at postoperativ strålebehandling har en gavnlig virkning såvel efter lumpektomi som efter mastektomi hos *node*-positive patienter, men man søger fortsat at identificere undergrupper af patienter, hvis risiko for recidiv er så beskedne, at strålebehandling kan undlades.

På grund af begrænset strålekapacitet i Danmark ville det være attraktivt, hvis strålebehandlingen kunne gives på færre

Faktaboks

Postoperativ strålebehandling nedsætter risikoen for lokalt recidiv med 70%.

Postoperativ strålebehandling nedsætter dødeligheden hos patienter med høj risiko for lokalt recidiv.

Strålebehandling er indiceret efter lumpektomi.

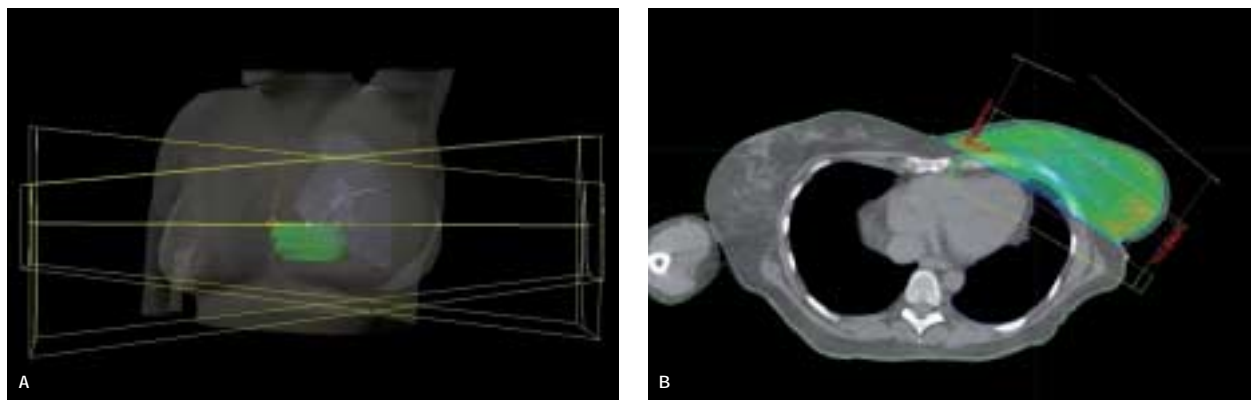
Strålebehandling er indiceret efter mastektomi, når operationen ikke er radikal og/eller tumor > 5 cm, eller der er lymfeknudemetastaser i aksillen.

Omfanget af stråleområdet tilpasses radikaliteten af det kirurgiske indgreb, tumorudbredelsen, sidelokalisation (højre-venstre) og patientens alder.

Start på strålebehandlingen tilstræbes snarest muligt efter kirurgi, men tilpasses derudover i forhold til type af adjuverende medicinsk behandling.

Strålebehandlingen planlægges individuelt ved brug af computertomografvejledt teknik.

Strålebehandlingen gives en gang dagligt over 5-6 uger. De umiddelbare bivirkninger er beskedne, men der kan være langtidsbivirkninger.



Figur 2. A. To tangentielle strålefelder mod venstre bryst efter lumpektomi. Hjerter og venstre lunge er vist med henholdsvis grønt og hvidt. B. Dosisfordelingen i et computertomografisk snit, der inkluderer hjertet.

antal fraktioner, såkaldt hypofraktionering. Tidligere erfaringer fra DBCG med hypofraktionering efter mastektomi har vist betydelig forøgede senkomplikationer med fraktionsdoser > 3 Gy. Foreløbige forsøgsresultater fra Canada og England tyder dog på, at moderat hypofraktionering (fraktionsdoser på 2,5-3 Gy) ikke medfører forskelle i recidivhyppighed, overlevelse eller kosmetik i udvalgte patientgrupper, hvor kun selve brystet bestråles [9].

En af de aktuelle udfordringer er at definere det område, der skal bestråles, specielt i relation til de regionale lymfeknuder i periklavikulær regionen, i aksillen og parasternalt. I de senere år er behandlingsområdet i stigende grad blevet defineret ved hjælp af tredimensionel billeddannelse med computertomografi (CT). Individuel CT-baseret dosisplanlægning giver mulighed for at planlægge strålefielderne, således at der opnås en bedre dækning med en mere homogen dosisfordeling i behandlingsområdet samtidig med at underliggende hjerte- og lungevæv skånes mest muligt (Figur 2A og B). Formen på de enkelte strålefielder skiftes automatisk under behandlingen, og korrekt feltplacering sikres ved hjælp af elektronisk billeddiagnostisk verifikation på behandlingsapparatet. Der er nu også udviklet teknikker, som muliggør tilpasning af patientens åndedrætscyklus til bestrålingen, således at man yderligere kan reducere bestråling af underliggende hjerte og lunge [10].

Den tekniske udvikling har betydet, at strålebehandlingen i dag kan skræddersys til den enkelte patient. Forskning inden for molekylærbiologi i relation til CM, tumorpatogenese og respons på strålebehandling vil forhåbentlig også i fremtiden give bedre afklaring af indikationerne og eventuelle risici for den enkelte patient.

Korrespondance: Marie Overgaard, Onkologisk Afdeling D, Århus Sygehus NBG, DK-8000 Århus C. E-mail: marie@oncology.dk

Antaget: 16. juli 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
- Antonini N, Jones H, Horiot JC et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-71.
- Whelan TJ, Julian J, Wright J et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? *J Clin Oncol*. 2000;18:1220-9.
- Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? *Radiother Oncol* 2007;82:247-53.
- Højris I, Overgaard M, Christensen JJ et al. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet*. 1999;354:1425-30.
- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.
- Owen JR, Ashton A, Bliss JM et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-71.
- Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H et al. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72:53-60.