

# **NATIONELLT VÅRDPROGRAM FÖR BRÖSTCANCER**

Under redaktion av Svenska bröstcancergruppen.  
Arbetet har genomförts med stöd av Cancerfonden.

Version 0,1: 4 april 2000

## FÖRORD

Det känns mycket högtidligt att nu kunna författa förordet till den första versionen av ett svenskt nationellt vårdprogram för bröstcancer. Efter ett initiativ av professor Arne Wallgren började en redaktionskommitté inom Svenska bröstcancergruppen (en samordningsgrupp för bröstcancerforskning stödd av Cancerfonden) arbeta med ett nationellt vårdprogram. Genom åren har de olika sjukvårdsregionerna närmat sig varandra alltmer när det gäller principerna för bröstcancerbehandling. Svenska bröstcancergruppen bedömde att det finns ett starkt behov av samordning för att kunna förbättra informationen till patienter och anhöriga och för att regionala olikheter fortfarande förekommer, stegvis nå fram till en samsyn. Syftet med föreliggande dokument är att skapa ett "paraplyprogram" där gemensamt accepterade principer fastlägges. Lokala variationer i tillämpningar av dessa principer kan förekomma och regleras av regionala vårdprogram. I sakens natur ligger även att i vissa problemställningar i forskningsfronten så föreligger olika tolkningar och det kommer alltid att föreligga vissa regionala skillnader med hänsyn till detta.

Detta dokument från 4 april 2000 är en pilotversion. Svenska bröstcancergruppen anser att det är tillräckligt färdigt för att prövas som gemensamt dokument, men vi är ändå medvetna att det fortfarande innehåller avgörande brister. T.ex. saknas fortfarande en mer utförlig diskussion om mammografihälsoundersökning, kapitel om rehabilitering av patienter med armbesvär, handläggning av hereditär cancer mm. Stilistiskt är ännu inte heller referensmaterialet enhetligt behandlat och kapitlen är sinsemellan inte fullständigt språkligt redaktionellt samordnade. Vi avser att successivt avhjälpa sådana brister i kommande versioner. Trots dessa ofullkomligheter så bedömer vi ändå att det är ett viktigt steg framåt att vi inom ett mycket viktigt cancerområdet kan åstadkomma en nationell samordning till förmån för bra kvalitet i vården, goda uppföljningsmöjligheter och etablerandet av en plattform som möjliggör en kritisk rationell diskussion om hur framtidens bröstcancerbehandling skall utvecklas där alla specialister i Sverige kan samverka på ett konstruktivt sätt. Svenska bröstcancergruppens förhoppning är att detta dokument kan samordnas helt och hållet med "State of the Art"-dokument som finns från Socialstyrelsen och att dokumentet även kan spridas elektroniskt via olika hemsidor, t.ex. Svensk Onkologisk Förening, Svensk Kirurgisk Förening, Cancerfonden, Socialstyrelsen mm. Under år 2000 kommer även en lekmannaversión att utarbetas.

En lång rad personer har bidragit till dokumentet och en lång rad av bröstcancerintresserade läkare och andra är stort tack skyldiga. Några personer har varit speciellt viktiga för att samordna och föra många av kapitlen vidare, nämligen Edward Azavedo, Jonas Bergh, Stefan Emdin, Mårten Fernö, Per Ebbe Jönsson, Hans Nordgren, Anita Ringberg, Stefan Rydén, Gunilla Svane, Arne Wallgren.

För redaktionskommittén:

Lars Holmberg  
Regionalt onkologiskt centrum i Uppsala-Örebroregionen.

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

## **Inledning**

## **Definition**

## **Epidemiologi**

1. **Deskriptiv epidemiologi**
2. **Etiologi**
3. **Referenser**

## **Anatomi**

### **Indelning av bröstcancer**

1. **Histopatologisk klassifikation**
2. **Stadieindelning**
3. **Referenser**

### **Prognostiska faktorer**

1. **Prognostiska faktorer**
2. **Nya utvecklingslinjer**
3. **Referenser**

## **Diagnostik**

1. **Symptomgivande bröstcancer**
2. **Diagnos vid hälsoundersökning**
3. **Differentialdiagnostik**
4. **Radiologiska överväganden**
5. **Preoperativ utredning**
6. **Referenser**

## **Preoperativ utredning**

### **Riktlinjer för kirurgi**

1. **Bakgrund**
  - 1.1 Kirurgins roll
  - 1.2 Bröstbevarande kirurgi
  - 1.3 Mastektomi
  - 1.4 Preparatröntgen
  - 1.5 Kirurgisk behandling av axillen
  - 1.6 Kirurgi vid metastaserande sjukdom
2. **Riktlinjer för behandling**
  - 2.1 Algoritm för kirurgisk behandling av invasiv mammarcancer
  - 2.2 Algoritm för kirurgisk behandling av ductal (DCIS och lobular (LCIS) cancer in situ
3. **Aktuell utveckling och forskning**
  - 3.1 Nya utvecklingslinjer vad avser bröstbevarande kirurgi
  - 3.2 Utvecklingslinjer, axillkirurgi
4. **Referenser**
  - 4.1 Mastektomi och bröstbevarande kirurgi
  - 4.2 Axillen
  - 4.3 Utvecklingslinjer, axillkirurgi

### **Riktlinjer för behandling av ductal cancer in situ (DCIS)**

1. **Bakgrund**
  - 1.1 Introduktion

- 1.2 Syfte
- 1.3 Faktorer för betydelse av val av behandlingsstrategi
  - 1.3.1 Morfologisk undersökning och klassifikation
  - 1.3.2 Kärnatypi, växttyp, nekroser
  - 1.3.3 Avstånd till resektionsranden
  - 1.3.4 Storlek
  - 1.3.5 Bilateralitet
  - 1.3.6 Axillarutrymning
  - 1.3.7 Tamoxifen
- 2. Behandlingsrekommendation**
  - 2.1 Mastektomi
  - 2.2 Bröstbevarande kirurgi med strålbehandling
  - 2.3 Bröstbevarande kirurgi utan strålbehandling
  - 2.4 Övrigt
  - 2.5 Algoritm för behandling
- 3. Referenser**

### **Riktlinjer för postoperativ strålbehandling vid operabel bröstcancer**

- 1. Bakgrund**
  - 1.1 Strålbehandling vid bröstbevarande kirurgi
    - 1.1.1 Behandlingsvolym och dos
  - 1.2 Behandling av axillen
    - 1.2.1 Indikationer för postoperativ regional strålbehandling efter axillutrymning
- 2. Förslag till riktlinjer**
  - 2.1 Radioterapi efter bröstbevarande kirurgi
    - 2.1.1 Sektorresektion
    - 2.1.2 Lumpektomi
    - 2.1.3 Patienter äldre än 75 år – individuellt ställningstagande
  - 2.2 Radioterapi efter mastektomi 50 Gy/25 fraktioner
    - 2.2.1 Patienter utan lymfkörtelmetastaser
    - 2.2.2 Patienter med lymfkörtelmetastaser och minst 8 undersökta lymfkörtlar
    - 2.2.3 Patienter med <8 undersökta lymfkörtlar
    - 2.2.4 Patienter med lokalt avancerad bröstcancer stadium IIIA
- 3. Fortsatta studier**
- 4. Rerenser**

### **Systembehandling**

- 1. Bakgrund**
    - 1.1 Etablerade resultat
    - 1.2 Data framtagna efter 1995 års overview
    - 1.3 Prediktion av vilka som har nytta av behandling eller ej
    - 1.4 Aktuella frågeställningar för optimering av den adjuvanta terapin
  - 2. Behandlingsrekommendationer**
    - 2.1 Övergripande rekommendation
    - 2.2 Lymfkörtelnegativ bröstcancer
    - 2.3 Lymfkörtelpositiva patienter
- Anm. Referenser är samlade under kapitlet om Metastatisk sjukdom

### **Lokalt avancerad bröstcancer**

- 1. Bakgrund**
- 2. Behandlingsrekommendationer**

Anm: Referenser är samlade under kapitlet om Metastatisk sjukdom

## **Metastatisk sjukdom**

- 1. Bakgrund**
- 2. Behandlingsrekommendationer**
  - 2.1 Övergripande rekommendation
  - 2.2 Hormonkänsligt recidiv
  - 2.3 Kemoterapi
- 3. Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom**
- 4. Referenser**

## **Rekonstruktiv kirurgi**

- 1. Bakgrund**
- 2. Behandlingsrekommendationer**
  - 2.1 Indikationer
    - 2.1.1 Sen rekonstruktion
    - 2.1.2 Omedelbar rekonstruktion
    - 2.1.3 Relativa kontraindikationer för omedelbar rekonstruktion
  - 2.2 Tekniker
- 3. Överväganden och aktuella utvecklingslinjer**
- 4. Referenser**

## **Uppföljning**

- 1. Inledning**
  - 1.1 Varför ett uppföljningsprogram?
    - 1.1.1 För patientens skull
    - 1.1.2 För vårdens skull
  - 1.2 Vem skall sköta kontrollerna?
- 2. Riktlinjer**
- 3. Referenser**

## INLEDNING

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor i Sverige. Ungefär var tionde kvinna kommer att drabbas av bröstcancer. Hos kvinnor under 50 år är det en av de vanligaste, enskilda dödsorsakerna. Genom sin vanlighet konsumerar sjukdomen betydande resurser inom hälso- och sjukvård. Förutom att vara ett allvarligt hot mot hälsa och liv innebär sjukdomen också ett hot mot en kroppsdel av central betydelse för den kvinnliga identiteten. Bröstcancersjukdomen väcker därför helt naturligt särskilt starka känslor.

Detta illustreras väl av den ofta mycket lidelsefulla debatt som förs i frågor kring bröstcancer. Ett tydligt exempel på detta är den ständigt pågående diskussionen kring resultaten av hälsoundersökning med mammografi. Betydande resurser har lagts ned på bröstcancerforskning och de senaste decennierna har inneburit klara förbättringar avseende diagnostik och behandling. Förbättrad överlevnad efter diagnos har uppnåtts men framstegen har varit relativt måttliga. Ett verkligt genombrott låter fortfarande vänta på sig. Vid en vanlig sjukdom kan dock även begränsade framgångar i botbarhet innebära en vinst för många patienter. Mycket intresse har även ägnats åt att försöka förbättra livskvaliteten för bröstcancerpatienter i form av bättre omhändertagande, mindre stympande kirurgisk behandling, mera skonsam medikamentell tumörbehandling samt förbättrad symptomatologisk behandling i fall där bot ej är möjlig. Nya kunskaper om riskfaktorer för sporadisk cancer och om mekanismer kring uppkomst av ärftlig bröstcancer har tillförts under senare år. Försök att med hormonell behandling förebygga insjuknande i bröstcancer pågår, dock finns det för närvarande ingen känd metod att förebygga sjukdomen.

Modern bröstcancerbehandling förutsätter ett multidisciplinärt samarbete. Föreliggande text utgör en grundläggande orientering framför allt ur ett kirurgiskt perspektiv och täcker inte detaljer om t ex adjuvant systembehandling eller behandling vid recidiverande sjukdom. Det tillhör idag "state of the art" att den som behandlar bröstcancer måste vara beredd att delta i ett brett teamarbete där täta kontakter mellan flera olika discipliner förekommer i klinisk rutin, vid multidisciplinära ronder, vid gemensamma konferenser, i gemensamt utvecklings- och forskningsarbete. Ett fruktbart samarbete har utvecklats i samtliga svenska sjukvårdsregioner. Ett uttryck för detta är de regionala vårdprogram och studieorganisationer som utvecklats. *För intresserade kan de Regionala Onkologiska Centra tillhandahålla vårdprogrammen och adress till kontaktpersoner.*

## DEFINITION

Bröstcancer definieras som en malign tumör utgående från körtelrör eller körtellobuli i bröstkörteln. Bröstcancer kan uppträda som icke invasiv cancer, sk. cancer in situ (CIS). Cancercellerna respekterar i dessa fall basalmembranen i cellskiktet och har inte invaderat omkringliggande vävnader. Cancer in situ kan vara av duktal typ (DCIS), utgående från körtelrör eller lobulär typ (LCIS) utgående från körtellobuli. Då canceren invaderat omgivande stödjevävnad talar man om invasiv bröstcancer. Den invasiva bröstcanceren har förmåga att metastasera.

# EPIDEMIOLOGI

## 1. Deskriptiv epidemiologi

Incidensen av bröstcancer varierar påtagligt mellan olika delar av världen. Den högsta incidensen återfinns i de västliga I-länderna såsom USA, Kanada, Australien, Nya Zeeland, Västeuropa och de nordiska länderna (Cancer incidence in five continents 97, Kelsey 93a). Sverige är således ett land med hög bröstcancerincidens.

Bröstcancer är den i särklass vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor i Sverige. Sjukdomen svarar för drygt 25% av all cancer hos kvinnor (Cancer incidence in Sweden 97). 1997 drabbades 5.821 kvinnor och 37 män i landet av bröstcancer, sjukdomen förekommer således i sällsynta fall även hos män. Incidensen av bröstcancer har sedan flera decennier uppvisat en stadig ökning. I Sverige finns denna trend dokumenterad sedan 1960, men i andra högindustrialiserade västvärldsländer där cancerregistrering förekommit tidigare finns belägg för att trenden går ännu längre tillbaka i tiden. Den årliga åldersstandardiserade incidensökningen beräknas till 1,4 %. Den åldersstandardiserade beräkningen och den över lång tid stabila trenden talar för att denna ökning är reell och inte enbart ett uttryck för en ökad andel äldre i befolkningen eller förbättrad diagnostik.

I en studie baserad på det svenska cancerregistret kunde man med sk. födelsekohortmetodik påvisa att risken att få bröstcancer hade ökat 3-faldigt hos kvinnor födda på 1950-talet jämfört med kvinnor födda på 1880-talet (Persson et al 93).

Risken att insjukna i bröstcancer ökar betydligt med åldern. Antalet nya fall av bröstcancer inom olika åldersgrupper framgår av tabell I.

**Tabell I. Antal nya fall av bröstcancer hos kvinnor inom olika åldersgrupper, 1997 (Cancer incidence in Sweden, 1997).**

<b>Ålder (år)</b>	<b>Bröstcancer antal</b>	<b>Bröstcancer procent</b>
10 - 29	16	0,3
30 - 39	200	3,4
40 - 49	865	14,9
50 - 59	1463	25,1
60 - 69	1242	21,3
70 - 79	1129	19,4
80 -	906	15,6

Av tabellen framgår att sjukdomen är ovanlig före 40 års ålder men uppvisar sedan en snabb incidensökning. Varannan bröstcancerpatient har sin tumördebut före 65 års ålder. Ett icke obetydligt antal kvinnor får sjukdomen först efter 80.

Dödligheten i bröstcancer har under en lång följd av år varit relativt konstant, ca. 1.500 dödsfall per år i Sverige (Dödsorsaker 92, SCB). Bröstcancer svarar för ca. 3% av den totala mortaliteten hos kvinnor i Sverige. Den åldersspecifika bröstcancermortaliteten för perioderna 1960-69, 1970-79 och 1980-89 har inte förändrats. Statistik från England och Wales har visat en minskning av ålderstandardiserad bröstcancerdödlighet under perioden 1985 till 1993. Den relativa minskningen var 11% och kan vara en följd av förbättrad behandling.

Hos kvinnor under 50 år, där den totala dödligheten är låg, svarar bröstcancer för en icke obetydlig andel av mortaliteten, ca. 15%. För kvinnor som insjuknat innan 50 års ålder förblir bröstcancer den vanligaste dödsorsaken upp till 20-30 år efter diagnos (Rutqvist 83). Hos kvinnor mellan 60 och 69 år är bröstcancers andel av dödligheten 7,5%. I denna åldersgrupp dominerar bröstcancer som dödsorsak hos de bröstcancerinsjuknade under ett tiotal år efter diagnos. Bland bröstcancerpatienter över 69 år blir andra sjukdomstillstånd än bröstcancer den vanligaste dödsorsaken redan 3-4 år efter diagnos. En ökad incidens som inte motsvaras av en ökad dödlighet kan iakttagas i de flesta länder. Huvudorsak till skillnaden mellan incidens och mortalitetutveckling torde vara förbättrad tidigdiagnostik i kombination med en ökad observans hos kvinnor vilket leder till att sjukdomen diagnosticeras allt oftare men i allt tidigare och behandlingsmässigt gynnsamma stadier.

Möjligen har den förbättrade diagnostiken lett till en viss överdiagnostik av biologiskt oskyldig bröstcancersjukdom som ev. aldrig skulle hotat patientens liv, även om den förblivit oupptäckt. Detta är ett av problemen beträffande hälsoundersökning med mammografi (se nedan).

Antalet nydiagnosticerade fall av bröstcancer med fatal utgång tycks dock således samtidigt vara relativt konstant trots förbättrad diagnostik, ökad medvetenhet och nyare behandlingsformer.

Förekomst av bröstcancer i befolkningen uttrycks som prevalens. Man kan beräkna att i vårt land lever ca 40 000 kvinnor, opererade för bröstcancer men utan tecken till sjukdomsaktivitet. Därtill kommer ca 3 000 kvinnor som lever med aktiv bröstcancersjukdom.

## **2. Etiologi**

Enligt vår nuvarande kunskap saknar flertalet fall av bröstcancer ärftlig bakgrund och är så kallad sporadisk bröstcancer. Mycket talar för att miljöexponering och livsstilsfaktorer har en stor betydelse för bröstcancers uppkomst. Studier på befolkningsgrupper som emigrerat från lågrisk- till högrisk-länder visar att kvinnorna redan i andra och tredje generationsled efter utvandringen börjar anta samma riskmönster som kvinnorna i det nya värdlandet. Ytterliggare intensiv och omfattande forskning på området har dock inte kunnat fastställa några specifika och klart förebyggbara vanliga bakgrundsorsaker till bröstcancer.

Förutom en stark överrisk i vissa släkter med ibland till och med en specifik genetisk defekt identifierad (se nedan) finns egentligen endast en faktor som vi vet orsakar bröstcancer, men som förklarar endast ett fåtal fall. Denna faktor är joniserande strålning mot bröstvävnaden, särskilt i ung ålder och/eller i nära anslutning till graviditet och amning.



I övrigt finns flera riskfaktorer där det i många olika studier påvisats en konsistent association till ökad bröstcancerrisk. De starkaste riskfaktorerna är kvinnans ålder och i vilket land hon vuxit upp - således endast omständigheter som pekar ut miljö- och livsstilsfaktorer som sannolika orsaker, men i övrigt inte ger någon vägledning för profylax. Tidig menarche och sen menopaus ökar risken medan fullgången graviditet, särskilt i ung ålder, är skyddande. Amning är skyddande. En tidigare historia av benign bröstsjukdom (särskilt i fall där bröstkörtelvävnaden uppvisat atypi) samt vissa mammografiska mönster (sk. P2/DY) är associerat med förhöjd risk. Alla dessa faktorer - särskilt de relaterade till ovarialfunktion och barnafödande - pekar på ett samband med omsättningen av kvinnliga könshormoner, men sambanden är intrikata och ännu långt ifrån utredda (Pike et al 93, Kelsey 93b, Lambe 95). Tyvärr lämpar sig ingen av dessa faktorer särskilt väl för primär prevention.

För några andra exponeringar finns fynd som starkt talar för ett samband med bröstcancerrisk, men fynden står ej helt oemotsagda, och dessa faktorer måste anses som möjliga bakgrundsfaktorer men ytterligare klarläggande behövs (Adami et al 90, Adami 95, McPherson 94). Långtidsbruk av p-piller kan möjligen öka risken för uppkomst av premenopausal bröstcancer. Hormonersättning under lång tid för klimakteriebesvär har associerats med förhöjd risk och det synes i detta fall sannolikt att östrogener i kombination med progesteron ökar risken mer än östrogen ensamt. Det finns också flera fynd som talar för att alkoholkonsumtion ökar bröstcancerrisken, men alkoholkonsumtion kan eventuellt bara vara en avspiegling av ett livsstilmönster som på annat sätt förenat med ökad risk.

För en lång rad andra riskfaktorer finns mer osäkra och motsägelsefulla fynd. Exempel på dessa är ökad risk vid inducerad abort, minskad risk vid fysisk träning, skyddande effekt av intag av antioxidanter, högre risk med ökad kroppslängd samt ett mer komplicerat förhållande beträffande övervikt som möjligen kan vara skyddande före klimakteriet men som sedan sannolikt innebär en ökad risk. I ljuset av fynden vid övervikt har risk associerad med fettintag livligt diskuterats under flera decennier. Det är möjligt att det finns olika typer av risk - eller till och med skyddande effekter - förknippat med intag av olika sorters fettsyror som gör tidigare fynd i dietär epidemiologi svårtolkade. För närvarande pågår en lång rad epidemiologiska projekt för att ytterligare utröna om organokloriner (växtbekämpningsmedel) och östrogenliknande substanser i miljön, samt intrauterin exponering för olika hormoner med tillväxtstimulering kan vara riskfaktorer för bröstcancer. Ytterligare andra faktorer har varit föremål för undersökning men fynden har varit så motsägelsefulla och vaga att de närmast kunnat avföras från misstankar. Detta gäller t.ex. exponering för olika typer av elektromagnetiska fält.

Det får anses klarlagt att det i vissa fall finns en alldeles klar ärftlig disposition för sjukdomen (Lynch et al 89, Hoskins et al 95). Det förekommer olika uppskattningar av hur stor andel av bröstcancerfallen som kan kallas ärftliga, siffror mellan 6 och 19% har publicerats. Flera författare nämner 10% som ett rimligt estimat. Både dominant autosomal nedärvning av bröstcancer och ärftliga sjukdomssyndrom där bröstcancer ingår som en komponent har beskrivits. I ytterligare 15 % kan man spåra en familjär anhopning av bröstcancerfall utan att man ser en direkt genetisk koppling. Det är tänkbart att flera bröstcancerfall än vad vi idag tror kan förklaras av genetiska defekter som är vanliga i befolkningen men har låg penetrans. Stort intresse har under senare år knutits till ärftlig bröstcancer då den molekylärbiologiska forskningen givit möjlighet att lokalisera den genetiska defekten.

Den först beskrivna bröstcancer-genen på kromosom 17 är den sk. BRCA 1 genen. Mutationer i BRCA 1 beräknas kunna förklara ca. en tredjedel av familjär bröstcancer. Bärare av denna gen löper en hög risk att utveckla bröstcancer, således är risken för att ha utvecklat bröstcancer vid 50 års ålder 59% och vid 80 år 86% (Easton et al 93). Ett flertal genetiska skador som ger upphov till en ökad risk för bröstcancer har beskrivits vilket medför möjlighet till genetisk testning för ärftlig cancer. Denna utveckling befinner sig för närvarande i ett ytterst intensivt skede (Am Soc Hum Genetics 94) . På landets universitetskliniker har under senare år onkogenetiska rådgivningsrutiner utmejslats och vid förfrågningar bör man vända sig till ansvarig(a) för denna verksamhet vid respektive regionklinik.

### 3. Referenser

- Adami HO, Adams G, Boyle P, Ewertz M, Lee N et al. Breast cancer etiology. *Int J Cancer* 1990, suppl 5: 22-39.
- Adami HO, Persson I, Ekblom A, Wolk A, Pontén J, Trichopoulos D. The aetiology and pathogenesis of breast cancer. *Mutation Res* 1995; 333: 29-35.
- American Society of Human Genetics. Statement of the American society of human genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Hum Gen* 1994; 55: i-iv.
- Cancer incidence in five continents. Vol.VI. IARC scientific publications. No. 120. Lyon, 1992.
- Dödsorsaker 1992. Statistiska centralbyrån, Stockholm.
- Easton DE, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer - results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
- Kelsey JL. Breast cancer: Magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993 (a); 15: 7-16.
- Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: Summary and future directions. *Epidemiol Rev* 1993 (b); 15: 256-263.
- Lambe M. Pregnancy and breast cancer. Akademisk avhandling, Uppsala Universitet, 1995.
- Lynch HT, Marcus MM, Watson P, Conway T, Fitzsimmons ML, Lynch JF. Genetic epidemiology of breast cancer. In: Genetic epidemiology of cancer. (eds. Lynch HT, Hirasawa T), pp 289-332. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 1994; 309: 1003-1006.
- Persson I, Bergström R, Sparén P, Thörn M, Adami HO. Trends in breast cancer incidence in Sweden 1958-1988 by time period and birth cohort. *Br J Cancer* 1993; 68: 1247-53.
- Petit JY, Mouriessse H, Riejtens M, Gill P, Contesso G, Lehmann A. Can breast reconstruction with gel-filled silicone implants increase the risk of death and second primary cancer in patients treated with mastectomy for breast cancer? *Plast Reconstr Surg* 1994; 94:115-119.
- Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 17-35.
- Pontén J, Holmberg L, Trichopoulos D, Kallioniemi OP, Kvåle G et al. Biology and natural history of breast cancer. *Int J Cancer* 1990; suppl 5: 5-21.
- Rutqvist LE. On breast cancer incidence and survival. Akademisk avhandling. Karolinska Institutet, Stockholm, 1983.

## ANATOMI

Bröstet sträcker sig från nivån av andra eller tredje revbenet ned till sjätte eller sjunde sternocostalleden som längst ned. Medialt når bröstet sternalranden och lateralt sträcker det sig till främre axillarlinjen, men ofta längre, ibland ända till *m. latissimus dorsi*. Vävnaden i övre laterala kvadranten fortsätter in i axillen och ibland finns aberrant mammarvävnad högt uppe i axillfettet. Ofta föreligger en storleksskillnad mellan de båda brösten, men vanligen är den så liten att det saknar praktisk eller kosmetisk betydelse.

Själva körtelvävnaden ligger under en tämligen vagt definierad subcutan fascia som utgör en fortsättning av det fascieplan som Scarpa's fascia bildat på buken och nedom. Bakåt når vävnaden den ytliga pectoralisfascian. Från den subcutana fasciestrukturen går de Cooperska ligamenten - stödjande fasciestrukturer - in i bröstvävnaden. Det är dessa ligament som ibland dras in i den scirrösa reaktionen runt en cancer och ger upphov till hudindragningar.

Axillvävnaden täcks av ett blad av fascia från *m. pectoralis major* och ett blad som fäster mot *musculus pectoralis minor*. Det är dessa fascior som spänns och bildar ett hinder för att palpera axillinnehållet när patienten eleverar armen.

Bröstkörteln försörjs av blod från grenar av *a. mammaria interna* medialt, från kärl som penetrerar och försörjer pectoralismuskulerna och via grenar från *a. axillaris*. Venöst avflöde sker via subcutana vener som tömmer sig till vener nedtill på halsen eller in mot *v. mammaria interna*. Djupare avflöde sker via *v. mammaria interna*, intercostalvenerna eller via vener in i axillfettet och upp till *v. axillaris*.

Övre delen av bröstet försörjs av nerver från tredje och fjärde cervikalrötterna, medan nedre delen av bröstet får grenar från intercostalnerverna. I axillen finns flera viktiga nervgrenar även nedanför axillplexus. Om de två första intercostobrachialnerverna skadas vid axillkirurgi får patienten ofta en trötthetskänsla i axeln och alltid en känselnedsättning på ett område på insidan av överarmen. *N. thoracicus longus* löper nedåt över serratus anterior och en skada på den ger upphov till vingscapula. *N. thoracodorsalis* förlöper diagonalt nedåt och utåt på subscapularismuskeln och försörjer *m. latissimus dorsi*.

Lymfflödet från bröstet följer blodkärlen, men avviker såtillvida att sannolikt så mycket som 75% av lymfdränaget sker via axillen till axillkörtlarna. Resterande flöde går till de retrosternala körtlarna vid *a. mammaria interna*. Det finns även ett fåtal lymfkörtlar ute i bröstvävnaden, körtlar som ibland ses metastatiskt angripna vid cancer innan axillkörtlarna engagerats. Hur många körtlar som vanligen finns i axillen är man inte överens om.

Olika dissektionsmetoder och olika definitioner på vilket område man räknar till axillen ger olika resultat. Uppgifter på mellan 12 och 40 körtlar är vanliga. Sannolikt finns även en stor individuell variation. Några ur klinisk och kirurgisk synpunkt viktiga grupper av lymfkörtlar i axillen är gruppen där den axillära utlöparen av bröstkörteln avslutas, gruppen i mellersta omfånget av axillen och in mellan pectoralismuskulerna, samt den centrala gruppen nedåt bakåt mot *m. subscapularis* nära *n. thoracodorsalis*.

Bröstet uppbyggs till stora delar av fett och bindväv. Själva körtelstrukturerna utgör en liten del av det som vi ser som hela kvinnans bröst. Efter menopaus sker en atrofi av

körtelvävnaden och en fettinvolution. Under och i vårtgårdskomplexet finns ytliga talgkörtlar, glatt muskulatur runt de centrala gångarna och 15 till 20 centrala samlingsgångar. Bröstkörtelvävnaden uppbyggs av 15 till 20 segment som är radiärt anordnade, delade av fibrösa septa och de Cooperska ligamenten. Varje segment består av 10-100 lobuli vilka i sin tur består av flera små acini med en terminal gång. Acini med sina terminala gångar har ett enradigt epitel med myoepiteliala celler som omger dem och de ligger inbäddade i ett intralobulärt stroma, vars yttre begränsning utgör gränsen för en lobulus. I övergången mellan en terminal gång och en acinus finns en tillväxtzon som flera forskare anser har en mycket viktig roll i bröstets utveckling och möjligen även för bröstcancerigenes.

# INDELNING AV BRÖSTCANCER

## 1. Histopatologisk klassifikation

Flera olika sätt att indela bröstcancer finns beskrivna och har praktisk betydelse. Dels finns ett flertal klassifikationssystem som bygger på tumörens histopatologiska utseende, dels den väletablerade TNM-klassifikationen.

Ett ofta använt histopatologiskt klassifikationssystem indelar bröstcancer i ductal cancer (ca 75%), medullär cancer (ca 6%), lobulär invasiv cancer (ca 5%), mucinös cancer (ca 2%), tubulär cancer (ca 1%) samt ovanligare former såsom adenoidcystisk cancer, papillär cancer, carcinosarkom och Pagets sjukdom (Fisher et al 75). Detta system innefattar således inte cancer in situ. En annan mycket använd nomenklatur vilken även innefattar icke invasiv cancer är den av WHO utgivna, "Histological typing of breast tumours" (WHO 81). Icke invasiv cancer delas här upp i duktal cancer in situ (DCIS) och lobulär cancer in situ (LCIS). Invasiv cancer indelas i duktal, duktal med predominerande intraduktal komponent, lobulär, mucinös, medullär, papillär, tubulär, adenoidcystisk, sekretorisk, apokrin, cancer med metaplasi samt övriga. I en tredje grupp återfinns Pagets nippel-sjukdom som en särskild entitet. I bägge dessa klassifikationssystem kommer den duktala invasiva canceren att utgöra huvudparten av funnen invasiv cancer.

I ett klassifikationssystem som beskrivits av de svenska patologerna Linell och Ljungberg har denna stora grupp icke specificerad duktal cancer uppdelats i tubulär och tubuloduktal cancer å ena sidan samt comedocancer å andra sidan (Linell & Ljungberg 80). Detta klassifikationssystem används på flera håll i Sverige och har visats innehålla information av prognostisk betydelse. Det gemensamma för de typer som *inte* är den vanliga ductala canceren är att de genomsnittligt har en något bättre prognos. Den i samband med mammografiscreening ej sällan påträffade tubulära canceren kännetecknas av en god prognos medan duktal invasiv cancer av comedotyp kännetecknas av en generellt sett sämre prognos.

Duktal cancer in situ (DCIS) var före mammografiscreening en ovanlig förekomst men har efter införandet av screening kommit att svara för 15-20% av all nydiagnosticerad bröstcancer. En anledning till detta är att den ej sällan är förenad med typiska mikroförfalkningar vilka lätt framträder vid mammografi. Synen på DCIS som en relativ enhetlig entitet har under senare år förändrats och begreppet innefattar flera olika undergrupper med olika histopatologisk karaktär och varierande prognos (Holland 94). DCIS kan vara av olika typer, tumörbildande, diffus och multicentrisk (Andersen 77). Lobulär cancer in situ (LCIS) är betydligt ovanligare och är ofta ett tillfällighetsfynd vid bröstoperation och anses allmänt innebära en signal om ökad risk att utveckla invasiv bröstcancer i ett senare skede. Denna senare uppkomna cancer uppträder lika ofta i det kontralaterala bröstet. Fynd av LCIS innebär således en anledning till fortsatt kontroll med skärpt observans beträffande ytterligare tumörutveckling (Andersen 77).

## 2. Stadieindelning

Den ur prognostisk hänsyn viktigaste indelningen är en karakterisering av sjukdomens utbredning, dess stadium. Sjukdomens stadium är starkt styrande för de olika behandlingsrekommendationer som ges. Idag räcker det inte med *en* sammanfattande

benämning på stadiet, utan man vill gärna ha information om primärtumörens utbredning, axillengagementets omfattning och förekomst av fjärrmetastaser var och en för sig.

Den klassifikation som användes idag i Sverige är Internationella Cancerunionens TNM klassifikation. Denna baseras på primärtumörens storlek, förekomst och utbredning av lymfkörtelmetastaser samt fjärrmetastaser. Den histopatologiska indelningen är betydligt mera exakt, framför allt gällande axillengagementet där den kliniska bedömningen har mycket låg sensitivitet och specificitet. Mammografi är ett mycket bra hjälpmedel för bedömning av primärtumörens storlek, men ger missvisande information vid vissa typer av CIS och förstås ingen information alls vid röntgen-negativ tumör.

### **TNM-indelning**

#### ***Klinisk indelning: baseras på klinisk undersökning***

##### ***- primärtumör***

- T0** Inga tecken till primärtumör i bröstet
- Tis** Carcinoma in situ eller Paget's sjukdom utan palpabel tumör
- T1** Tumör 2 cm eller mindre mätt på största diametern
- T2** Tumör större än 2 cm men mindre än 5 cm mätt på största diametern
- T3** Tumör större än 5 cm mätt på största diametern
- T4** Tumör - oavsett största diameter - med direkt överväxt på thoraxvägg eller hud. Alla tumörer som ger hudödem (inkluderande peau d'orange) och/eller inflammatoriska tecken. Obs. att hudindragning som beror på engagement av Cooperska ligament och ej pga direkt överväxt ej medför klassificering till T4, utan kan förekomma också under T1-T3.

##### ***- regionala lymfkörtlar***

- N0** Inga palpabla regionala lymfkörtelmetastaser
- N1** Metastaser i rörliga ipsilaterala lymfkörtlar
- N2** Metastaser i ipsilaterala axillen som är fixerade till varandra eller till omkringliggande strukturer
- N3** Metastaser till ipsilaterala körtlar vid mamma interna

##### ***- fjärrmetastaser***

- M0** Inga tecken till fjärrmetastaser
- M1** Tecken till fjärrmetastaser. (Obs att lymfkörtelengagement på halsen, supraklavikulärt eller i kontralaterala axillen således är fjärrmetastaser i denna klassifikation och påverkar ej N klassifikation)

#### ***pT, pN klassifikation: baseras på histopatologiskt fynd***

Denna klassifikation följer grupperingen i den kliniska indelningen med undantaget att pN1 har fyra undergrupper som tar hänsyn till metastaseringens utbredning (antal körtlar angripna och metastasernas storlek). Indelningen är dock mera exakt.

### **3. Referenser**

- Fisher ER, Gregorio RM, Fischer B. The pathology of invasive breast cancer. *Cancer* 1975; 36: 1-85.
- Histological typing of breast tumours. WHO, Genève, 1981.
- Holland R et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-180.
- Leach SD, Feig BW, Berger DH. Invasive breast cancer. I: The MD Anderson Surgical Oncology Handbook (Berger DH, Feig BW, Fuhrman GM eds), Little, Brown and Co, Boston 1995.
- Linell F, Ljungberg O. Breast carcinoma. Progressing of tubular carcinoma and a new classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1980; (Sect A) 88: 59-60.
- Linell F, Ljungberg O. Patologi och cytologi. I: Bröstcancer (S Rydén, ed.). s. 53-79. ISBN 91-971322-2-5, Zeneca AB, Göteborg, 1996.
- Rogers K, Coup AJ. Benign lesions. I: Surgical pathology of the breast (Rogers K, Coup AJ eds), s 39-56, Butterworth & Co Ltd, London 1990.

# PROGNOSTISKA FAKTORER

## 1.1 Prognostiska faktorer

Det finns två utmärkande drag i bröstcancers naturalhistoria. För det första är prognosen för stora grupper av bröstcancerpatienter god och många överlever därför en lång tid efter primärbehandlingen. För det andra är risken att få ett återfall relativt konstant under en mycket lång tid efter sjukdomsdebuten. Sjukdomsförloppet för patientgruppen som helhet kan betraktas som kroniskt och det är därför också meningsfullt att tala om prognos på både tio års och ännu längre sikt. Med syfte att försöka individualisera bröstcancerbehandlingen och att försöka bättre förstå sjukdomens biologi förekommer en mycket omfattande forskning rörande prognostiska faktorer (Carter et al 89, McGuire 91 och 92, Folkman 95, Weidner 91). Trots en alltmer avancerad bioteknik har man dock inte åstadkommit något verkligt genombrott och vi använder fortfarande tämligen grova instrument för att gruppera patienter i olika riskkategorier.

Detta hänger samman med att vi trots molekylärbiologiska framsteg fortfarande inte kan beskriva hur grundläggande steg i naturalhistorien sker, t ex progress från cancer in situ till invasiv cancer, etablering av fjärrmetastatiska microfoci och sedan hur dessa foci tillväxtregleras. Vidare finns metodologiska problem vid utvärdering av klinisk nytta av prognostiska faktorer (McGuire 91). Dödligheten i bröstcancer bestäms fortfarande allra bäst genom en noggrann bedömning av sjukdomsutbredningen vid diagnostillfället (Pontén et al 90).

Prognosen anges vid bröstcancer ofta som överlevnad efter tio år. Är sjukdomen vid diagnostillfället begränsad till enbart bröstet, utan tecken till tumörspridning, är prognosen generellt sett god. Den bestäms främst av faktorer i tumören såsom dess storlek, typ, innehåll av hormonreceptorer (östroger, ER- och progesteronreceptorer, PgR) och DNA-mönster inklusive andel celler i DNA-syntesfas, s k S-fas (ett mått på tillväxthastighet). Om ett patologlaboratorium saknar möjlighet att bestämma DNA-mönster och S-fas, så kan så kallad "grading" av tumören enligt Ellston och Ellis ge liknande information (Elston & Ellis 91). I flera lokala vårdprogram tillämpas ett system där man sammanväger information om tumörens storlek, förekomst av hormonreceptorer och ett mått på tillväxthastighet eller ett på grading för att avgöra om patienten skall rekommenderas tilläggsbehandling eller erbjudas medicinsk tilläggsbehandling även vid avsaknad av metastaser i axillen. Som ogynnsamma faktorer räknas tumörstorlek över 2 cm, avsaknad av hormonreceptorer, hög S-fas eller grade 3 och om två av dessa tecken förekommer rekommenderas patienten tilläggsbehandling.

Dessa faktorer bör bestämmas rutinmässigt efter operation eftersom de idag används för att välja postoperativ terapi i synnerhet vid tidig bröstcancer utan tecken till lymfkörtelmetastaser. Sjukdomen är då den kliniskt och vid histopatologisk undersökning av operationspreparatet är begränsad till bröstet förenad med en 70 - 100% överlevnad efter tio år.

Förekomst och utbredning av tumörsjukdom i armhållans lymfkörtlar är fortfarande den viktigaste prognostiska indikatorn och speglar förmodligen två viktiga dimensioner av balansen mellan tumör och värd vid tidpunkten för kirurgi: Å ena sidan reflekterar sjukdomsutbredningen i armhållan hur länge sjukdomen har funnits och kan ha haft tid att



breda ut sig. Å andra sidan avspeglas tumörens kapacitet att metastasera. Vid en begränsad tumörspridning till armhålan kan prognosen fortfarande vara god med 60-70% 10 års överlevnad medan den vid mer omfattande tumörspridning i armhålan, sex eller fler lymfkörtelmetastaser, sjunker till 20-30%. För alla regionala vårdprogram i Sverige gäller att patienter med lymfkörtelmetastaser i axillen rekommenderas en eller annan form av medicinsk tilläggsbehandling postoperativt. Vid spridd bröstcancersjukdom med generell metastasering till andra organ är sjukdomen inkurabel.

## **2. Nya utvecklingslinjer**

Under en rad av år har intresse knutits till att försöka bestämma prognosen för bröstcancer med att söka efter maligna bröstepitelceller i benmärgen. Flera studier – se bl.a. Braun et al. – har noterat ett samband mellan förekomsten av cytokeratinpositiva celler i benmärgen och överlevnad i olika stadier av bröstcancer. Metoden är dock ej färdigutvecklad eller färdigutvärderad att användas i klinisk praxis och den biologiska innebörden av förekomsten av sådana celler i benmärgen är inte klarlagd.

Mycket forskning har ägnats åt att försöka hitta s.k. prediktiva faktorer, dvs markörer som kan indikera om en patient kommer att svara på en viss given behandling eller ej. Den bäst utvärderade – och idag i klinisk praxis använda – faktorn är hormonreceptorer. Om en patient saknar hormonreceptorer i tumören är hormonell manipulation närmast att betrakta som meningslös. Ett exempel som under senare år fått stark aktualitet är her-2-neu receptorn som är nödvändig för att en patient skall svara på terapi med den monoklonala antikroppen herceptin. För närvarande pågår flera forskningsprojekt för att avgöra om specifika genmutationer – t.ex. i p53 genen – indikerar känslighet alternativt resistens för olika typer av behandlingar.

## **3. Referenser**

- Braun S, Pantel K, Müller P et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *Lancet* 2000; 342: 525-533.
- Carter CL, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer; experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- Holmberg L, Adami HO, Ekblom A, Sandström A, Bergström R. Prognosis in bilateral breast cancer. Effects of time interval between first and second primary tumour. *Br J Cancer* 1988; 58: 191-194.
- Koenders PG, Beex L, Kloppenbergh P, Smals A, Benraad Th. Human breast cancer: survival from first metastases. *Breast Cancer Res Treatm* 1992; 21: 173-180.
- McGuire W, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1756-1761.
- McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: Evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 154-155.
- Rutqvist LE, Wallgren A. Long term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer* 1985; 55: 658-665.

Weidner N, Semple J, Welch W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastases in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 1991; 324: 1-8.

## DIAGNOSTIK

Bröstcancer diagnosticeras i dag dels i ett symptomgivande skede efter att kvinnan känt en knuta eller obehag i bröstet, dels i ett icke symptomgivande skede i samband med hälsoundersökning med mammografi. Med stöd av resultat från svenska mammografiscreeningstudier utfärdade socialstyrelsen 1986 rekommendationer om införandet av hälsoundersökning med mammografi för kvinnor med en nedre åldersgräns 40-50 år och en övre ej understigande 69 år (Mammografiscreening Allmänna råd SoS 1990:3). Hälsoundersökning med mammografi har sedan successivt införts och omfattar nu hela landet. Detta har inneburit att allt fler patienter med bröstcancer diagnosticeras genom hälsokontroll med mammografi.

### 1. Symptomgivande bröstcancer

Diagnostiken baseras på en kombination av klinisk undersökning av läkare, mammografi och cytologisk undersökning efter punktion av tumören. Denna diagnostik kräver ett nära samarbete mellan läkare från olika specialiteter (Johnsen 88). Kombinationen av klinisk undersökning, mammografi och cytologi benämns ofta trippeldiagnostik. Grundregeln i trippeldiagnostiken är att även om bara *en* av de tre diagnostiska modaliteterna klart talar för eller är misstänkt för malignitet måste diagnostiken drivas vidare. Nästa steg innebär en öppen, kirurgisk biopsi där den misstänkta förändringen excideras för histopatologisk undersökning. Även om grundregeln är enkel krävs utbildning och erfarenhet samt ett bra lagarbete mellan involverade specialister för att rätt sammanställa och tolka resultaten. Rätt utförd har trippeldiagnostiken en mycket hög sensitivitet med mindre än 1% missade fall (Johnsen et al 80, Leach et al 95, Jarlman 91).

Specificiteten är acceptabel men ett visst mått av biopsier med benigt utfall måste accepteras för att inte missa cancerfall. Man bör sträva efter en så grundlig utredningsrutin för patienter med symptomgivande bröstförändringar att 90% av de med cancer har fått en klar diagnos preoperativt och att mindre än 50% av de diagnostiska biopsier som utföres ger ett benigt svar (Breast Surgeons Group of BASO 95).

### 2. Diagnos vid hälsoundersökning

Vid mammografiskt påvisade icke symptomgivande förändringar vid hälsoundersökning med mammografi ställs särskilt stora krav i samband med diagnostik. Diagnostiken är här svårare i och med att den kliniska dimensionen oftast saknas och sensitiviteten sjunker jämfört med en vanlig klinisk situation. En sammanfattande uppskattning av sensitivitet är här svår att ge, eftersom beräkningsmetoderna skiljer sig mellan olika typer av bedömningar. En uppskattning som kan jämföras med estimatet angivet för symptomgivande förändringar är c:a 95% för tumörer över 10 mm i diameter och 70% för de som är under 10 mm (van Oortmarssen et al 90). I ett populationsbaserat screeningprogram som genomfördes som rutinsjukvård erhöles genomsnittligt 89% sensitivitet (Thurfjell, 95). Punktion mot en icke symptomgivande förändring som ej kan kännas kräver användande av röntgen eller ultraljud för lokalisering. Diagnostiken är i dessa fall ofta svår, en rad gränsfall och förstadium till cancer upptäcks och handläggningen av dessa ofta intrikata problem kräver noggrant övervägande och samarbete, ofta i konferensform, med involverade specialister (Allmänna Råd SoS 1993:3). En långt driven preoperativ diagnostik kan precis som vid symptom-

givande förändringar bespara patienten onödiga och upprepade kirurgiska ingrepp (Azaredo och Svane 91, Arnesson et al 95) och oro samt leda till en mer individuellt anpassad kirurgisk behandling.

### 3. Differentialdiagnostik

Nedan beskrivs kortfattat några tillstånd där differentialdiagnostik gentemot cancer ibland vållar huvudbry. Framställningen täcker således ej alla de tillstånd som kan likna bröstcancer och är ingen systematisk framställning av problematiken vid benign bröstsjukdom. För det senare hänvisas till Smallwood & Taylor 90, Mansel 92, Holmberg 95.

En cysta som snabbt fyller på sig kan bli mycket hård och ge lättare inflammatoriska tecken och smärta. Den kan i klinisk bild då vara mycket svår att skilja från en cancer. Mammografi, eventuellt i kombination med ultraljud och sedan punktion kan dock alltid ge klar diagnostisk vägledning. Oftast ser man en cysta med släta väggar som kan tömmas på sitt innehåll och resistensen försvinner helt efter punktionen. En sådan utveckling är benign. Patient som har ett misstänkt innehåll i cystan vid pneumocystografi, som har blodigt cystinnehåll och där cystan snabbt recidiverar bör ses av en specialist. Cystor är vanligast i åldrarna 40-50. Endast ca 5 % av patienter som söker för cysta är under 30 eller över 55. (Smallwood and Taylor 90). Cystor förekommer även hos kvinnor som tidigare ej subjektivt besvärats av fibroadenos.

Skleroserande adenos är en histopatologisk entitet som ibland ses vid biopsier av benign bröstsjukdom, men som ibland i sig kan utgöra en palpatorisk och/eller mammografisk förändring. Både kliniskt och mammografiskt kan den genom sin skleroserande tendens vara svår att skilja från cancer. Det är inte en precancerös förändring utan en lobulär förändring där acini är komprimerade av ett prolifererande fibröst stroma. Förändringen är vanligast i 30 till 45 års ålder.

Ett så kallat stråligt ärr (radial scar) är en förändring som vi lärt känna egentligen först med att mammografi införts i klinisk praxis och som screeninginstrument. Förekomsten av det stråliga ärrret är tämligen låg och det är ytterst sällan palpabelt. Differentialdiagnosen mellan det stråliga ärrret och en malignitet kan vara svår att se på mammografi varför höga krav måste ställas både på teknisk och diagnostisk kvalitet (Azavedo och Svane 92). Förändringarna kan ibland vara multifokala. Histopatologiskt ses en central del med skleros av både fibrös och elastisk vävnad. Perifert ses epiteliära proliferationer. Små cystor och mikroförkalkningar kan förekomma. Lesionens genes och cellulära ursprung är oklart, men man anser att det vanligen *inte* i sig rör sig om en neoplastisk eller preneoplastisk förändring (Smallwood och Taylor 90, Rogers och Coup 90). I enstaka fall torde dock tubulär cancer kunna utvecklas ur stråliga ärr (Linell och Ljungberg 96).

Sekretion från mamillen utgör ett särskilt problem. Om det föreligger en serös eller blodig (eller brunrödaktig) sekretion bör man alltid ha en hög grad av misstänksamhet på malignitet och genomföra en fullständig bröstutredning. Eftersom sedvanlig rutinmammografi sällan ger förklaring till patientens symptom bör en galaktografi (duktografi) utföras dels för att hitta och dels för att lokalisera ev. intraduktala förändringar såsom papillom och intraduktala proliferationer (Okazaki et al 99). Meningarna går isär om papillomen är premaligna eller ej

men de flesta bröstkirurger förordar att de exstirperas som små lokala excisioner vägleda av metylenblåindikering. Operationsindikationen stärks vid fynd av multipla papillom.

Ensidig eller bilateral mjölkaktig eller grönaktig sekretion från ett eller flera gångsystem är ett helt godartat och ej ovanligt tillstånd. Det behöver ej utredas utöver en noggrann klinisk bedömning.

Alla mastiter som inte förekommer i direkt anslutning till amning skall utredas närmare med tanke på differentialdiagnosen inflammatorisk cancer och/eller en cancer djupare i bröstet som avstänger gångar och ger infektionsfoci, alternativt är i sig nekrotisk och infekterad. Oftast är det inte möjligt att omgående företa en utredning med mammografi och cytologi på grund av akut infektion. Ett antibiotikum (oftast fordrar bakteriefloran att man använder penicillinastabila bredspektrum preparat) insättes och patienten ses efter sju till tio dagar igen för bedömning och planering av utredning. Svaret på antibiotika är i sig en vägledning. Om det föreligger tecken till abscessbildning måste abscessen dräneras i det akuta skedet.

#### **4. Radiologiska överväganden**

Då andelen icke-palpabla brösttumörer ökat i och med introduktionen av hälsoundersökning med mammografi, har kraven på radiologin ökat. Den radiologiska utredningen är densamma oberoende av om ett fynd har gjorts inom hälsoundersökningen eller hos en remitterad patient.

Mammografi är ännu idag förstahandsmetod att tidigt upptäcka bröstcancer framför allt en cancer av typ DCIS. Även hos kvinnor med palpabla förändringar/tumörer eller andra symptom bör mammografi vara förstahandsmetod i den radiologiska utredningen. Ultraljud är den första bästa kompletterande metoden efter mammografi. Vid vaga symptom utan klara palpabla fynd hos gravida, ammande och/eller unga kvinnor kan ultraljud övervägas som första metod. I vissa speciella fall, exempelvis vid proteser, kan MR övervägas.

Radiologisk bröstdiagnostik kräver både hög teknisk kvalitet och stor kunskap och erfarenhet. Man bör i görligaste mån utföra utredningar på specialavdelningar där sådana förutsättningar finns. Man bör eftersträva att få en morfologisk diagnos av radiologiska fynd genom röntgen- och/eller ultraljudsleda punktioner av icke-palpabla fynd.

Radiologen skall vara delaktig i vårdkedjan även genom att aktivt delta i de pre- och postoperativa multidisciplinära bröstkonferenserna bl.a. genom att demonstrera och diskutera den radiologiska utredningen och bedömningen som gjorts.

#### **5. Preoperativ utredning**

Preoperativ utredning (annat än av bröstförändringen) av patienter i stadium I och II består av anamnes och grundlig klinisk undersökning. Endast om dessa åtgärder ger misstanke om fjärrmetastasering företas riktade undersökningar. Det finns för närvarande inga belägg för att man kan förbättra patientens prognos eller livskvalitet genom att utreda *asymptomatiska* patienter med blodprover eller olika bildtekniker (röntgen, ultraljud, CT, scintigrafier) och i stadium I och II blir utbytet av en sådan metastasjakt ytterligt begränsat (sannolikt mindre än

2% av patienterna har i detta skede påvisbara metastaser) (Leach et al 95; Breast Surgeons Group of BASO 95).

Om patienten befinner sig i kliniskt stadium III bör emellertid leverprover tas och en lungröntgen utföras även om patienten inte har symptom. Uppemot 25% av dessa patienter har upptäckbara metastaser (Leach et al 95). Huvudmotivet i första steget är att finna förändringar som kan interferera med narkos och operativ behandling. Även dessa patienter bör naturligtvis genomgå ytterligare utredningar om symptom finnes och om leverprover eller lungröntgen gör metastasering misstänkt.

## 6. Referenser

- Andersson I, Rydén S, Karlberg I. Mammografins kvalitet granskad. *Läkartidningen* 35: 3106-3109, 1995.
- Azavedo E, Svane G. Radiological aspects of breast cancers detected through a breast cancer screening program. *Eur J Radiol* 1991; 13: 88-90.
- Azavedo E, Svane G. Radial Scars detected mammographically in a breast cancer screening programme. *Eur J Radiol* 1992; 15: 18-21.
- The Breast Surgeons Group of the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21 (suppl A): 1-13.
- Holmberg L, Nordgren H. Diagnostik av bröstcancer. I: *Bröstcancer* (S. Rydén, red). s. 121-132. Zeneca AB, Göteborg 1996. ISBN: 91-971322-2-5.
- Holmberg L. Förändringar i mammarkörtlarna. I: *Kirurgi i öppen vård* (ed Dahlgren S, Haglund U, Johansson SH), Liber utbildning, Stockholm, 1995.
- Jarlman O. Diagnostic transillumination of the breast. *Akad avh Lund* 1991.
- Johnsén C, Bjurstam N, Hultborn A. Långtidseffekter av trippeldiagnostik vid sjukdomar i bröstkörteln. I: *Tidigupptäckt av bröstcancer*, s 84-84, Riksföreningen mot cancer, Stockholm 1980. ISBN 91-7260-394-1.
- Leach SD, Feig BW, Berger DH. Invasive breast cancer. I: *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook* (Berger DH, Feig BW, Fuhrman GM eds), Little, Brown and Co, Boston 1995.
- Mansel RE (ed). *Recent developments in the study of Benign Breast Disease*. The Parthenon Publishing Group Ltd, Camforth 1992.
- Okazaki A, Hirata K, Okazaki M, Svane G, Azavedo E. Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiber-ductoscopy. *Eur Radiol* 199; 9: 583-590.
- Smallwood JA, Taylor I, eds. *Benign breast disease*. Edward Arnold, London 1990.
- Thurfjell E. *Mammography screening. Methods and diagnostic results*. Thesis, Uppsala university, 1995.
- van Oortmarssen GJ, Habbema JD, van der Maas PJ et al. A model for breast cancer screening. *Cancer* 1990; 66: 1601-1612.

# RIKTLINJER FÖR KIRURGI

## 1. Bakgrund

### 1.1 Kirurgins roll

Kirurgin intar en framträdande roll i bröstcancerterapi (NIH conference 91, Sacks and Baum 93). För en stor del bröstcancerfall är kirurgi ensamt eller i kombination med lokal radioterapi kurativ. Man får anta att mammografiscreeningprogrammets mortalitetsreducerande effekt främst beror på tidigupptäckt av en mängd små tumörer utan lymfkörtelmetastaser och att patienter med sådana tumörer kan botas. Dessa patienter behandlas ju med enbart kirurgi eller kirurgi i kombination med radioterapi. Som en del av botande behandling, men även som ett adjunkt till behandling av mer avancerade tumörer så bidrar kirurgin till lokal kontroll i bröst och axill. Det kirurgiska resektatet lämnar också underlag för närmare diagnostisering, karakterisering och stadiindelning av tumören. Därmed lämnas information som ligger till grund för prognosbedömningar och väsentliga terapibeslut. Kirurgin skall i görligaste mån vara kombinerad med ett bra funktionellt och kosmetiskt resultat. Om en kurativ eller tumörreducerande kirurgi inte kan kombineras a priori med ett tillfredsställande kosmetiskt resultat utan att försämra tumörbehandlingen, så bör plastikkirurgiska åtgärder övervägas (v g se avsnittet om plastikkirurgi i vårdprogrammet).

### 1.2 Bröstbevarande kirurgi

Det har genomförts en serie av randomiserade studier där man jämfört bröstbevarande kirurgi med olika former av mastektomi (se referenser under 4.1). Dessa studier, som nu har en betryggande uppföljningslängd, lämnar underlag för flera slutsatser:

- Bröstbevarande kirurgi som syftar till lokal radikalitet är ett säkert medicinskt alternativ till mastektomi för unifokala tumörer. Den övre storleksgränsen av tumör för bröstbevarande kirurgi är inte säkert fastställd, men man kan som tumregel nämna att studierna sammantaget inkluderat få patienter med tumörer över 4 cm och att samtliga studier också använt följande indikationsgräns: relationen mellan tumörens och bröstets storlek skall vara sådant att en lokalt radikalt syftande kirurgi kan genomföras med gott kosmetiskt resultat.
- Definitionen av lokal radikalitet har varierat avsevärt mellan studierna. Gemensamt är dock att man krävt en noggrann histopatologisk undersökning av samtliga tumörmarginaler och att dessa ej får vara genomväxta av tumör. Det synes också klarlagt att ju mer extensiv kirurgin har gjorts desto mer minskar risken för lokalrecidiv postoperativ - både med och utan tillägg av strålbehandling (t.ex. vid en jämförelse mellan kvadrantektomi och s.k. lumpektomi) (Liljegren et al 94, van Dongen et al 92, Veronesi et al 90b).
- Postoperativ strålbehandling mot det kvarvarande bröstet får ännu anses vara standardbehandling och alternativet att ge strålbehandling endast vid tecken på lokalt återkommande tumör måste noggrant följas upp inom ramen för studier och/eller vårdprogram.

- Axillen skall behandlas som förut varit brukligt vid mastektomi. För att vara ett säkert alternativ skall den bröstbevarande behandlingen på samma sätt som vid mastektomi beroende på tumörens karaktär och stadium, vid behov kombineras med adjuvant strålbehandling och/eller adjuvant systemterapi (Fisher et al 98, Forrest et al 96, Liljegren et al 94, Veronesi et al 93).

Uppföljning inom ramen för vårdprogram och observationella studier tyder på att spridning av tekniken för bröstbevarande kirurgi åtminstone i Sverige, Nederländerna och de anglosaxiska länderna har varit lyckosam så tillvida att indikationsgränser hållits rimliga och att överlevnadsresultat och lokalrecidivfrekvens varit fullt acceptabla.

### 1.3 Mastektomi

Mastektomi som tidigare varit huvudingreppet i bröstet för bröstcancer har således kommit att användas allt mindre. Det måste dock betonas att mastektomi fortfarande intar en viktig plats i behandlingsarsenalen på flera indikationsområden:

- Om patienten själv av något skäl önskar mastektomi trots att bröstbevarande kirurgi kunde vara ett säkert alternativ, så bör naturligtvis mastektomi utföras. Det är av vikt att kirurgen lyhört lyssnar till patientens egen inställning och ger patienten tid för reflektion och eftertanke.
- Mastektomi bör utföras vid kliniskt och/eller mammografiskt multicentrisk tumör och vid tumörer där bröstpreparatet efter ett försök till bröstbevarande kirurgi visar en utbredd växt av tumör mikroskopiskt. Det är dock att betona att enbart bristande radikalitet vid ett bröstbevarande ingrepp inte lämnar tillräckligt underlag för ett omedelbart beslut om mastektomi. Om det är en unifokal tumör med tveksam marginal så kan mycket väl en reresektion i tumörbädden utföras.
- Mastektomi bör övervägas om det finns mammografiska kriterier baserade på tumörutseende och tumörutbredning talande för hög risk för lokalrecidiv (Dalberg et al 96).
- Som ovan nämnts så bör mastektomi utföras om storleksrelationen mellan tumören och bröstet är sådan att ett bra kosmetiskt resultat inte kan åstadkommas med bröstbevarande kirurgi vid lokalt radikal tumörexcision. En relativ kontraindikation (se ovan under bröstbevarande kirurgi) är också tumörstorlek över 4 cm.
- Mastektomi är fortfarande huvudalternativ vid lokalt recidiv efter tidigare bröstbevarande operation. Man kan överväga ett nytt bröstbevarande ingrepp om patienten inte tidigare fått strålbehandling mot bröstet. Som dock ovan nämnts är denna typ av terapiutveckling föremål för ytterligare forskning och uppföljning innan detta kan sägas vara standardbehandling.
- Mastektomi är också fortfarande huvudalternativ om patienten haft en inflammatorisk tumör eller annan T4-tumör, trots att denna genomgått en down staging pga preoperativ cytostatikaterapi som skulle tillåta en bröstbevarande kirurgi. Naturligtvis är mastektomi det enda tänkbara lokalt och radikalt syftande ingreppet om patienten har en T4-tumör som svarat tveksamt eller dåligt på preoperativ behandling.



- Mastektomi med eller utan samtidig rekonstruktiv kirurgi är också enda alternativet vid profylaktiska operationer.

För vidare diskussion om mastektomi i samband med omedelbar eller försenad rekonstruktion, var god se kapitlet om rekonstruktiv kirurgi.

## 1.5 Kirurgisk behandling av axillen

För vårt val av behandlingsstrategi vad avser axillarkörtlarna, så föreligger inte lika klara besked från randomiserade studier som för själva bröstkirurgin (se referenser under 4.2). Dock framträder tämligen tydligt några praktiskt vägledande slutsatser:

- Axillkirurgin är för den stora andelen patienter enbart av diagnostiskt värde (Axelsson et al 92, Graversen et al 88, Kiricuta and Tausch 92, Lin et al 93). En utebliven eller dåligt genomförd axillkirurgi med utbyte av få körtlar riskerar således främst att leda till att ett behandlingstillfälle missas. Dvs en patient som i realiteten befinner sig i stadium II, klassificeras som stadium I och erbjuds därmed inte adjuvant systemterapi.
- För en mindre andel av patienterna skyddar axillkirurgin mot lokal tumörtillväxt i axillen och för ytterligare en mindre andel patienter finns antagligen en överlevnadsvinst med terapi mot axillen (i dessa fall måste sannolikt kirurgi kombineras med både strålbehandling mot regionala lymfkörtelstationer och adjuvant systemterapi för att effekt skall uppnås) (Axelsson et al 92, Graversen et al 88). Dessa fördelar gäller sannolikt för patienter med mera extensivt axillengagemang och lyckligtvis är denna patientgrupp liten i dagens kliniska scenario.
- Axillkirurgi medför armmorbidity (Iven et al 92, Kissin et al 96, Liljegren et al 97; Yeoh et al 86). Uppgifterna om prevalensen armmorbidity hos axillarutrymda varierar, men sannolikt har omkring 30% av patienterna subjektiva armbesvär åtminstone uppemot 2 år postoperativt. Det finns indikationer som tyder på att ju ”bättre” axillarutrymningen är (i termer av identifierade lymfkörtlar), desto yngre och aktivare kvinnorna är, desto vanligare är subjektiva besvär efter axillarutrymningen. Detta är naturligtvis ett kliniskt dilemma och gör kostnads/nyttabalansen hos axillarutrymningen svår. Graden av armbesvär ökar ytterligare när kirurgi kombineras med strålbehandling mot axillen, särskilt om axillkirurgin varit extensiv.
- Sammantaget har mycket omfattande forskning genomförts för att hitta prognostiska parametrar hos primärtumören som skulle kunna ersätta axillarutrymningens roll hos åtminstone några patientgrupper, men det finns inte några prognostiska index baserat bara på karakteristiska hos tumör och/eller patient som vunnit gehör för allmänt kliniskt bruk (Ravdin et al 94).

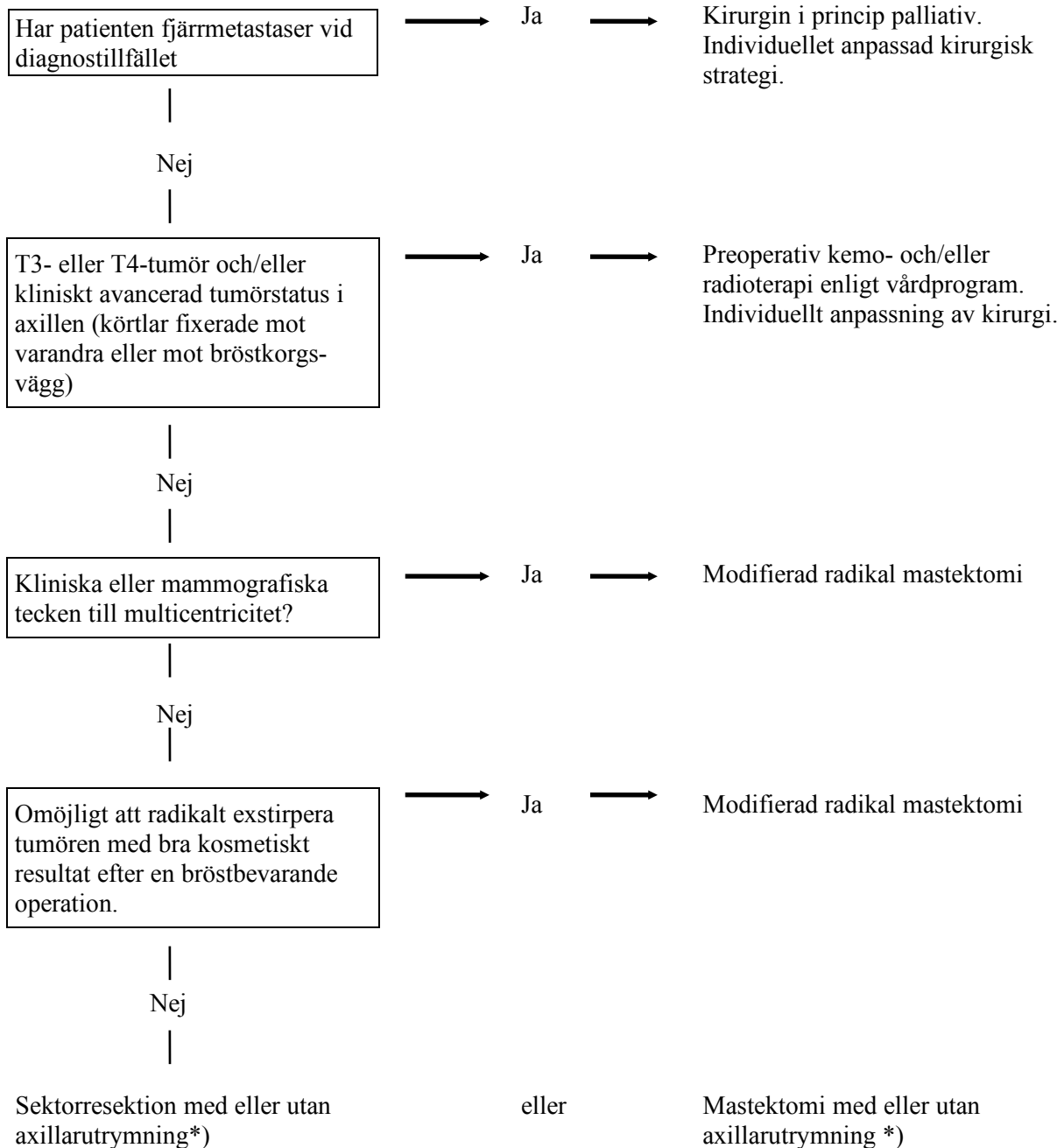
Dessa omständigheter leder fram till en dualistisk slutsats: Å ena sidan måste man fortfarande anse att axillarutrymning är standard och att man för diagnostisk säkerhet bör sikta mot 8-10 histopatologiskt utvärderingsbara lymfkörtlar. Å andra sidan ter det sig samtidigt ytterligt angeläget att finna alternativ till att rutinmässigt axillarutrymma alla patienter. Sådana alternativ måste emellertid ännu så länge noggrant utvärderas (se vidare under 3.2).

## **1.6 Kirurgi vid metastaserande sjukdom**

Kirurgiska strategin för ingrepp hos patienter med metastaserande sjukdom måste individualiseras. Dessa patienter skall alltid göras till föremål för beslut på multidisciplinära konferenser. I den allt övervägande majoriteten av sådana fall måste kirurgin betraktas som en palliativ åtgärd och för- och nackdelar för patienten måste vägas mycket noga.

## 2. Riktlinjer för behandling

### 2.1 Algoritm för kirurgisk behandling av invasiv mammarcancer



\*) Axillarutrymning utföres som regel på alla tumörer över 10 mm's diameter utom i de fall där man anser att betydelsen av tilläggsinformation från axillen och för lokal kontroll är ingen eller mycket ringa. Indikationen för axillarutrymning bör också noggrant prövas om risken för postoperativ morbiditet bedöms som stor i relation till den vinst som kan göras i form av prognosbedömning eller lokal tumörkontroll. Vid tumörer under 10 mm föreskriver olika regionala vårdprogram ännu striktare indikationer för axillarutrymning. Karakteristika hos primärtumören avgör där indikationsgränserna. Alla patienter med tumör under 10 mm och som ej axillarutryms skall anmälas till regionala tumörregister för särskild uppföljning i en nationell kohortstudie.

### **3. Aktuell utveckling och forskning**

#### **3.1 Nya utvecklingslinjer vad avser bröstbevarande kirurgi**

Försök pågår för närvarande för att försöka identifiera undergrupper av patienter där strålbehandling mot det opererade bröstet ej behöver ges rutinmässigt, utan bara till de patienter som får ett lokalt recidiv som åter kan extirperas med bröstbevarande teknik. Alla erfarenheter hittills talar för att man åtminstone hos kvinnor med stadium I-tumörer inte har någon överlevnadsvinst från strålterapi och att man med god kirurgisk teknik, på små unifokala tumörer hos äldre kvinnor (e.g. över 60 år) har en mycket låg lokalrecidivfrekvens även utan adjuvant strålterapi. Det finns också förhoppningar om att vissa tumörkaraktistika skall kunna användas som markörer för hög alt. låg risk för lokalrecidiv eller att biomarkörer skall kunna predicera strålkänslighet. Forskning sker också om resultaten av bröstbevarande kirurgi efter s.k. down staging, dvs tumörer som initialt tett sig för stora för bröstbevarande kirurgi men som krympts ner med hjälp av preoperativ cytostatikabehandling.

#### **3.2 Utvecklingslinjer, axillkirurgi**

Försök pågår för närvarande med att helt och hållet undvika axillarutrymning hos en patientgrupp med små (< 10 mm) tumörer med mycket låg risk för axillmetastasering (se referenser under 4.3). Det pågår även en annan mycket angelägen utvecklingslinje och det är utprovningen av s.k. sentinel node biopsi-tekniken. Båda dessa olika utvecklingslinjer har tagits upp inom ramen för nationella svenska studier och det är angeläget att så många centra som möjligt deltar för att till fromma för våra patienter så snabbt som möjligt lösa dessa frågor. Internationella erfarenheter avseende sentinel node-tekniken är hittills mycket uppmuntrande och detta är en utveckling som varje bröstcancerkirurg bör följa med största uppmärksamhet.

### **4. Referenser**

#### **4.1 Mastectomi och bröstbevarande kirurgi**

Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 7-14.

Dalberg K, Azavedo E, Svane G, Sandelin K. Mammographic features, predictors of early ipsilateral breast tumour recurrences? *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 483-490.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J med* 1995; 333: 1444-1455.

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-452.

Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark M, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-1461.

- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-452.
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark M, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-1461.
- Forrest PA, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708-713.
- Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand J-C, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719-725.
- Liljegren G, Holmberg L and The Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. *Eur J Cancer* 1997; 33: 193-199.
- Morris AD, Morris RD, Wilson JF et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 6-12.
- National Institutes of Health Consensus Conference. Treatment of early breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-395.
- Sacks NPM, Baum M. Primary management of carcinoma of the breast. *Lancet* 1993; 342: 1402-1408.
- Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14: 754-763.
- van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 801-805.
- van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 1992; 11: 15-18.
- Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccuzzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668-670.
- Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-1591.
- Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccuzzi R, Del Vecchio M, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 671-673.

## 4.2 Axillen

- Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection for level I and II lymph node is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1415-1418.
- Cady B. Is axillary lymph node dissection necessary in routine management of breast cancer? *No. Important Adv Oncol* 1996: 251-265.
- Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen J, Zedeler K and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 407-12.
- Iven D, Hoe AL, Podd TJ et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-138.
- Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2496-2501.
- Kissin WM, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 580-584.
- Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J, et al. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 717-722.
- Lin PP, Allison DC, Wainstock J et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1536-1544.
- Ravdin PM, De Laurentis M, Vendly T et al. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1171-1175.
- Veronesi U, Rilke F, Luine A, Sacchini V et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 1987; 59: 682-687.
- Yeoh EK, Denham JW, Davies SA, Spittle MF. Primary breast cancer. Complications of axillary surgery. *Acta Radiol Oncol* 1986; 25: 105-108.

#### **4.3 Utvecklingslinjer, axillkirurgi**

- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-1822.
- Forrest APM, Everington D, McDonald C et al. The Edinburgh randomised trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg* 1995; 82: 1504-1508.
- Guiliano AE, Dale PS, Turner RR et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-401.
- Guiliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-2350.
- Krag E, Weaver D, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results from a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-373.

# RIKTLINJER FÖR BEHANDLING AV DUCTAL CANCER IN SITU (DCIS)

## 1. Bakgrund

**1.1** Den svenska nationella DCIS-studien (ductal cancer in situ) har nu inkluderat patienter i närmare 12 år. Studien stängs vid millennieskiftet då drygt 1.050 patienter har randomiserats. Trots att mammografiscreening, vid vilken de för DCIS typiska mikroförkalkningarna upptäcks, införts i hela Sverige successivt under studiens gång har inklusionen varit relativt jämn och cirka 15-20% av diagnostiserade DCIS har inkluderats. Den amerikanska NSABP B-17-studien innefattar endast 1% av diagnostiserade fall och representativiteten i denna studie har ifrågasatts. (Fisher 93). Enligt Fentiman et al (Fentiman 91) var 73 av 216 (34%) diagnostiserade DCIS-fall inkluderingsbara i den europeiska EORTC 10853-DCIS-studien medan i en demografisk studie i södra regionen (Ringberg, Eur J Cancer, in press) var 48% inkluderbara av 313 fall. Drygt hälften av dessa hade randomiserats. Högst en tredjedel av alla diagnostiserade DCIS-fall i Sverige bedöms ha kunnat randomiseras med aktuella inklusionskriterier. Med tanke på den nationella studien med ca 65 sjukhus som handlägger bröstcancerfall får andelen DCIS-fall som randomiserats ändå betecknas som mycket god. Den svenska studien har därför goda förutsättningar att ge generaliserbara resultat om den interna validiteten blir hög.

Avsikten med den svenska studien var att studera effekten av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi, där DCIS-utbredningen begränsades till 1/4 av bröstet. För patienter utanför studien har behandlingsrekommendationen varierat. I vissa regioner har vårdprogrammet rekommenderat mastektomi vid DCIS oberoende av storlek. I andra har strålbehandling rekommenderats efter bröstbevarande operation. Hur dessa rekommendationer följts över landet har vi ännu i dag ingen klar uppfattning om. I samband med analysen av den randomiserade studien avses även den icke randomiserade kohorten (observationella studiedelen) analyseras med avseende på inklusion/exklusionskriterier, given terapi, utfall (lokalrecidiv med DCIS/invasiv cancer), kontralateral cancer, regionala recidiv, fjärrmetastaser, död (bröstcancer/annan malignitet/övrig orsak).

Det finns nu två prospektiva randomiserade kliniska studier vars resultat publicerats: NSABP B-17 från USA (Fisher 93) och EORTC 10853 i Europa (Julien 00) som båda visar en klar reduktion av ny cancer, både DCIS och invasiv cancer, i det partiellt mastektomerade bröstet efter given strålbehandling jämfört med om sådan ej givits. Det föreligger emellertid metodologiska problem i båda studierna, varför val av behandling idag fortfarande är en relativt öppen fråga. Kunskapsläget kommer sannolikt att förbättras om några år då den svenska studien analyserats och övriga studier följts en längre tid. Dessutom kommer den engelska (UK) studien, som förutom strålbehandling, även studerar effekten av tamoxifen, troligen att redovisa sina resultat på vårens ASCO-möte.

## 1.2 Syfte

Avsikten med detta dokument är att ge aktuellt faktaunderlag för beslut om behandling vid DCIS och att ge behandlingsrekommendationer. Alternativen är mastektomi, bröstbevarande kirurgi + strålbehandling eller enbart bröstbevarande kirurgi.

Målet är att åstadkomma låg recidivfrekvens, lång överlevnad, låg komplikationsfrekvens efter given behandling och ett gott kosmetiskt resultat.

Faktaunderlaget har inhämtats från sammanställning av engelskspråkig litteratur, publicerad mellan 1976 och 1996, enligt Canadian Medical Association (Can Med Assoc J 98), NIH (National Institute of Health) Guidelines i USA angående behandling vid intraductal bröstcancer (NIH's hemsida), data sammanställda av the Royal Australasian College of Surgeons 98 (Collins and Simpson 98), svenska forskningsdata (Wärnberg 99; Ringberg 94; Ringberg, Eur J Surg Oncol in press; Wärnberg, in press; Idvall, personal communication) samt MEDLINE-sökning fr o m 1997.

### 1.3 Faktorer av betydelse för val av behandlingsstrategi

#### 1.3.1 Morfologisk undersökning och klassifikation.

Incidensen av DCIS har ökat starkt sedan mammografiscreeningens införande i västvärlden pga mammografins förmåga att diagnosticera asymptomatisk DCIS genom de typiska mikroförkalkningarna. Härigenom har mycket information samlats. Bl a har en omfattande diskussion om klassifikation av DCIS förts. Frågan är om man på basen av histopatologiska kriterier etc kan prediktera risken för ipsilateralt återfall. Ett flertal klassifikationer har föreslagits där åtminstone två har bedömts intressanta, van Nuys klassifikation (Silverstein 1995) respektive EORTC:s enligt Holland (Holland 94). Något allmänt konsensus föreligger dock ej (van Dongen 92, Schnitt 96). Både Silversteins och Hollands klassifikationer anses behöva valideras av oberoende grupper. En jämförande beskrivning av 7 olika klassifikationer finns publicerad av Shoker och Sloane (Shoker 99).

Patologens roll i diagnostiken av DCIS är mycket betydelsefull. En detaljerad histopatologisk undersökning av varje DCIS-fall är avgörande. Nära samarbete i kliniska konferenser med kirurg, röntgenläkare, cytolog/patolog, radioterapeut och plastikkirurg är en förutsättning (Delaney 97). Vid eftergranskning av den svenska studien kommer ett morfologiskt protokoll utarbetat av Sydsvenska bröstcancergruppen att användas (Ringberg 94; Ringberg, Eur J Surg Oncol, in press).

#### 1.3.2. Kärnatypi, växttyp, nekroser

Hittills har DCIS ofta kategoriserats efter morfologisk *växttyp* (comedo, solid, cribriform, mikropapillär, papillär etc). Ett ökande intresse ses dock de senaste åren för graden av *kärnatypi* (nuclear grade) som uttryck för biologisk aggressivitet (Elston 98). Ofta ses områden med olika grad av kärnatypi i samma preparat. Den högsta graden avgör hur förändringen skall kategoriseras, även om den endast utgör en liten andel av förändringen (5%). Ofta kombineras kärnatypin med förekomsten av *nekroser* (Silverstein 95; Silverstein 96; Fisher 95). Två svenska studier har dock ej givit entydiga resultat vid användande av van Nuys klassifikation (Wärnberg 99; Ringberg, Eur J Surg Oncol, in press). I samband med analysen av den svenska DCIS-studien avses bl a dessa variabler utvärderas vid histopatologisk eftergranskning av en subkohort på cirka 1/3 av de randomiserade patienterna.



### 1.3.3. Avstånd till resektionskanten

Att uppnå radikal excision anses av de flesta som viktigt för att minska risken för recidiv i bröstet (Lagios 89; Arnesson 89; Silverstein 94; Ringberg 1994; Boyages 99; Silverstein 99). Bl a ses nyuppträdande cancer (såväl DCIS som invasiv) efter bröstbevarande operation för DCIS i cirka 95% i anslutning till gamla operationsområdet.

Det saknas konsensus angående hur stor marginal som är lämplig. En marginal på 10 mm mikroskopiskt rekommenderas av flera (Silverstein 99, Holland 90, Lagios 89). Störst marginal anges av Holland för högt eller medelhögt differentierad DCIS (Holland 90) pga förekomsten av skip lesions, där små extra foci kan växa upp till 5 mm från huvudlesionen. Lågt differentierad DCIS uppträder mera med ett distinkt fokus (Faverly 94). Vissa studier visar att recidiv efter högt eller medelhögt differentierad DCIS oftare uppträder som ny DCIS, medan recidiv efter lågt differentierad DCIS vanligare uppträder som invasiv cancer. Radikal excision anses av flera som viktig oberoende av om strålbehandling ges eller inte (Page 95; Solin 96). Silverstein et al (Silverstein 99) har dessutom angett att hos patienter vars DCIS-lesion avlägsnats vid bröstbevarande operation med >10 mm marginal ledde inte postoperativ RT till lägre lokalrecidivfrekvens än om ingen RT gavs.

Det är svårt att enhetligt och konsekvent mäta marginaler. Vissa rekommenderar preparatröntgen för att korrelera med mikroförkalkningar i mammografin (Can Med Assoc J 98). Preparatröntgen är av värde för att bekräfta att exciderad bröstvävnad motsvarar de mikroförkalkningar, som angivits i ursprungsmammografin. Storsnittsteknik, som underlättar bedömningen av såväl marginaler som storlek är viktigt att använda, men är resurskrävande. Marginalernas storlek bör anges i mm.

### 1.3.4. Storlek

Storleken är av betydelse ur lokalrecidivsynpunkt enligt många bedömare (Lagios 89; Silverstein 96; Boyages 99). Storlek och även lokalisering och förhållande till bröststorlek, snarare än den absoluta storleken, avgör i första hand om bröstbevarande kirurgi eller mastektomi är lämpligt. Mastektomi rekommenderas då förändringen är så stor att ett bra kosmetiskt resultat inte kan uppnås med goda marginaler vid bröstbevarande kirurgi.

### 1.3.4. Bilateralitet

I en litteratursammanställning anges bilateral synkron såväl som metakron klinisk förekomst av DCIS till <10 % (Singletary 97).

### 1.3.5. Axillarutrymning

Vid DCIS anses inte axillarutrymning indicerad. Tidigare studier har visat förekomst av axillmetastaser i 1-2% (Silverstein 91; Lagios 96). Detta får anses vara ett uttryck för att patologen inte alltid kan upptäcka små invasiva foci vid utbredd DCIS. I sådana fall kan ett alternativ i erfarna händer vara sentinel node-biopsi.

### 1.3.7. Tamoxifen

Det är ännu oklart angående tamoxifenets kostnads/nytta-effekt som tilläggsbehandling/adjuvans vid DCIS. I juni 1999 publicerades en studie (NSABP B-24) som visade ett signifikant mindre antal ipsi- och kontralaterala bröstcancrar i gruppen som fått tamoxifen efter behandling av DCIS med bröstbevarande kirurgi och postoperativ strålbehandling jämfört med placebo (5-årsuppföljning) (Fisher 99). Dessa data behöver valideras i nya studier. Sannolikt kommer ny information fram i samband med att UK DCIS-studien redovisas under 2000 (se ovan). Tamoxifen bör således ännu inte ges rutinmässigt utanför kliniska studier.

## 2 Behandlingsrekommendationer

Patienten skall vara utredd enligt gängse trippeldiagnostik, ev vid behov med tillägg av ultraljudsundersökning, MRI, mellannålsbiopsi och kirurgisk biopsi innan beslut om definitiv behandling tages. Resultat av preparatröntgen, marginaler och histopatologiska data i övrigt skall vara kända och diskuterade vid terapikonferens. Storsnittsteknik bör användas.

### 2.1 Mastektomi

rekommenderas då förändringen är så stor att man inte med acceptabelt gott kosmetiskt resultat kan utföra en bröstbevarande operation med tillräcklig marginal.

Mastektomi skall normalt ej följas av strålbehandling.

Subcutan mastektomi rekommenderas inte som behandling vid DCIS eftersom det i många fall innebär ett otillräckligt avlägsnande av bröstvävnaden och således ej kan räknas som en mastektomi.

*Omedelbar rekonstruktion* bör erbjudas om patienten mastektomerar.

### 2.2 Bröstbevarande kirurgi (utförd som sektorresektion) bör följas av strålbehandling om förändringen är

1. >15 mm enligt PAD, **eller**
2. av kärnatypi grad III **eller** eller kärnatypi grad I eller II med comedotypnekroser **eller**
3. avlägsnad med <10 mm mikroskopisk marginal.

**OBS:** Om bröststorlek och tumörläge medger *utvidgad excision* med acceptabelt kosmetiskt resultat kan detta göras vid liten marginal för att uppnå  $\geq 10$  mm marginal, varvid patienten ev. kan överföras i nedanstående behandlingsgrupp.

### 2.3 Enbart bröstbevarande operation kan diskuteras om förändringen är

1. liten ( $\leq 15$  mm, **och**
2. kärnatypi grad I eller II föreligger utan comedotypnekroser **och**
3. marginalen är  $\geq 10$  mm  
och om patienten är införstådd med en viss ökad risk för lokalrecidiv.

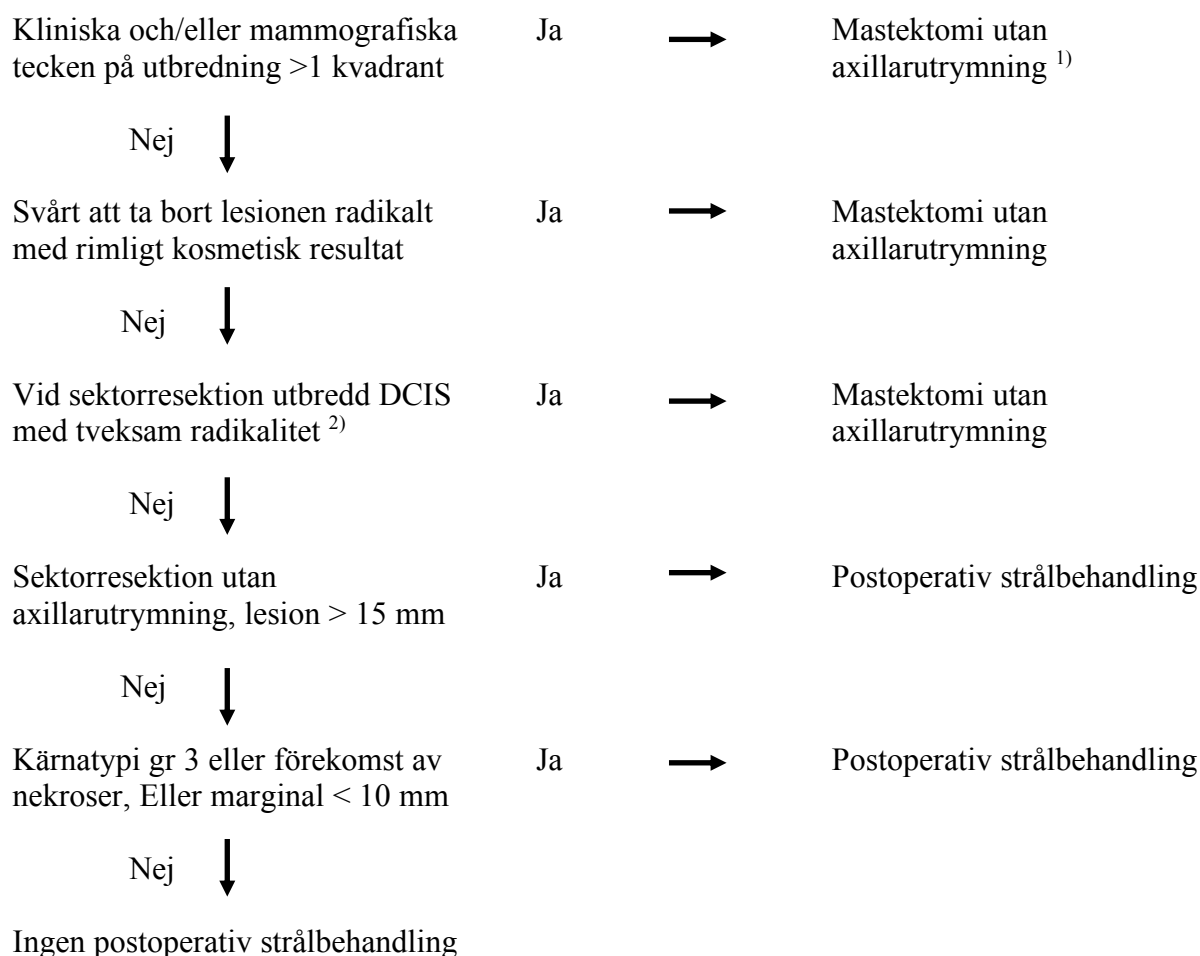
## 2.4 Övrigt

*Kontralateralt ingrepp* (profylaktisk operation) är sällan indicerat vid DCIS, då bilateralitet är ovanlig.

*Axillarutrymning* är inte indicerad vid DCIS, möjligen vid mycket utbredda förändringar och/eller stark misstanke på mikroinvasion. Alternativt kan ingreppet då i erfarna händer utföras som en sentinel node-biopsi.

Vid misstanke om otillräcklig radikalitet vid preparatröntgen, oavsett vad PAD visar, bör *postoperativ mammografi* utföras 3-6 månader efter bröstbevarande kirurgi. Vid fynd av mikroförkalkningar bör kompletterande operation utföras (utv exc/ mastektomi).

## 2.2 Algoritm för kirurgisk behandling av ductal (DCIS) och lobulär (LCIS) cancer in situ



<sup>1)</sup> I princip aldrig axillarutrymning vid cancer in situ. Ett tänkbart undantag är vid mycket utbredda, multicentriska förändringar där man anser sig ha svårighet att utesluta att det finns invasiva partier.

<sup>2)</sup> Man bör vara vaksam på möjligheten på multifokalitet om de histopatologiska förändringarna har en betydligt större utbredning än de röntgenologiska.

### Referenser:

- Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer – a Canadian consensus document. Can Med Assoc J 1998; 158: 27-34  
NIH hemsida (IAP Members < [iapmem@icicc.nih.gov](mailto:iapmem@icicc.nih.gov)>.)  
Collins and Simpson. Breast Cancer Management Guidelines, Ductal Carcinoma in Situ. Aust N Z J Surg 1998; 68 suppl.  
Wärnberg, F., Nordgren, H., Bergh, J., Holmberg, L.: Ductal carcinoma in situ of the breast from a population defined cohort: an evaluation of new histopathological classification systems. Eur J Cancer 1999; 35: 714-720.

- Ringberg, A, Idvall, I, Anagnostaki, L., et al: Morphological and clinical characteristics in patients with ipsilateral recurrence after DCIS (abstract). *Eur J Cancer* 1994;30A: 574.
- Ringberg, A., Idvall, I., Fernö, M., Anderson H. et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol*, accepted.
- Wärnberg, F., Bergh, J., Holmberg, L. Prognosis in women with carcinoma in situ of the breast and risk factors of breast cancer death and subsequent invasiv breast cancer. *Cancer Epid Biomark Prev.*, in press.
- Idvall, I., Anderson C., Fallenius, G. et al: Histopathological characteristics of ductal carcinoma in situ before and after the introduction of mammographic screening. Submitted.
- Fisher, B., Costantino, J., Redmond, C., Fisher, E et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328, 1581-6.
- Fentiman, I.S., Julien, J.P., van Dongen, J.A., van Giil, B., Chetty, U, Coibion, M. Reasons for non entry of patients with DCIS of the breast into a randomized trial (EORTC 10853). *Eur J Cancer* 1991;27, 450-2.
- Ringberg, A., Möller, T. Accrual rate limiting factors in a Swedish randomized DCIS-trial – a demographic study. *Eur J Cancer*, in press.
- Julien, J., Bijker, N., Sylvester, R. et al. The role of radiotherapy in breast conserving treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS): First results of EORTC trial 10853. *Eur J Cancer* 1998;34, suppl 5: S8. (abstract)
- Silverstein, M.J., Poller, D., Waisman, J. et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-7.
- Holland, R., Peterse, J.L., Millies, R.R. et al; Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-80.
- van Dongen, J.A., Holland, R., Peterse, J.L. et al: Ductal carcinoma in situ of the breast, second EORTC consensus meeting. *Eur J Cancer* 1992;26: 626-9.
- Schnitt, S.J., Harris, J.R., Smith, B.L: Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet? *Cancer* 1996; 77: 2189-92.
- Shoker BS, Sloane JP. DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopathology* 1999; 35: 393-400.
- Silverstein, M.J., Gierson, E.D., Colburn, W.J. et al: Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 1994; 73: 2985-9.
- Lagios, M.D., Margolin, F.R, Westdahl, P.R., Rose M. R., Mammographically detected duct carcinoma in situ: frequency of local recurrence following tyelectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63: 618-24.
- Boyages, J., Delaney, G, Taylor, R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85: 616-28.
- Arnesson, L.G., Smeds, S, Fagerberg, G, Gröntoft, O. Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. *Br J Surg* 1989; 76:672-5.
- Holland, R., Hendrichs, J.H., Verbeek, A.L. et al: Extent, distribution and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335: 519-22.
- Faverly, D., Burgers, L, Bult, P., Holland, R.,: Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 193-8.
- Page, D.L., Lagios, M.D. Pathologic analyses of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. *Cancer* 1995; 75: 1219-22.

- Solin, L.J., Mc Cormick, B., Recht, A., Haffty, B.G. et al. Mammographically detected clinically occult ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation. *Cancer J Sci Am* 1996; 2:158-65.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455-61.
- Elston, C.W., Ellis, I.O., *The breast – Systemic pathology*, Churchill Livingstone, London etc. 1998
- Silverstein, M.J., Lagios, M.D, Craig, P.H., Waisman, J.R et al. A prognostic index of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267-74.
- Fisher, E.R., Costantino, J., Fisher, B., Palekar, A.S. et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75: 1310-9.
- Singletary E. Management of the contralateral breast in Silverstein M.J. ed, *Ductal carcinoma in situ of the breast*, Williams & Wilkins 1997; 563-7
- Silverstein, M.J., Gierson, E.D., Colburn, W.J. et al. Axillary lymphadenectomy for intraduct carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 211-4.
- Blichert-Toft, M., Smola M.G., Cataliotti, L. and Higgins, N. Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101-9.
- Lagios, M.D. Duct carcinoma in situ: Biological implications for clinical practice. *Semin Oncol* 1996; 23: 6-11.
- Delaney, G., Ung, O., Cahill, S. et al: Ductal carcinoma in situ. Part 2: Treatment. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 157-65.
- Delaney, G., Ung, O., Bilous, M. et al: Ductal carcinoma in situ. Part 1: Definition and diagnosis. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 81-93.
- Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., Wickerham, D.L. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.

# RIKTLINJER FÖR POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING VID OPERABEL BRÖSTCANCER

## 1. Bakgrund

### 1.1 Strålbehandling vid bröstbevarande kirurgi

Strålbehandling till kvarvarande bröstkörtel används rutinmässigt vid bröstbevarande kirurgi. Alla studier har visat att strålbehandling reducerar förekomsten av recidiv i bröstet. Emellertid innebär strålbehandlingen överbehandling i många fall. Strålbehandlingen tar 5 veckors tid vid en onkologisk klinik och är således såväl för patienten som för sjukvården resurskrävande. Man har befarat sena komplikationer efter strålbehandlingen t ex från underliggande organ (hjärta) eller i form av cancer i det andra bröstet. Om strålbehandling ges måste denna planeras så att hjärtat undviks [1]. Någon märkbar ökning av kontralateral bröstcancer sågs inte efter postoperativ strålbehandling i den första Milanostudien där uppföljningstiden var 6 - 13 år [2]. I en fall-kontrollstudie som omfattar över 40 000 kvinnor med bröstcancer studerades 650 med cancer i det andra bröstet. Denna visade ej några signifikanta skillnader mellan strålbehandlade och icke strålbehandlade patienter [3].

Behovet av postoperativ strålbehandling bestäms huvudsakligen av risken för bröstrecidiv. I en amerikansk konsensusrapport framkom att man inte kunde avgränsa någon grupp med så låg risk att strålbehandling inte borde ges. Sannolikt beror risken för recidiv bland annat på operationstekniken. I en NSABP-studie [4, 5], där lumpektomi användes, var frekvensen av bröstrecidiv cirka 40% utan strålbehandling. En kanadensisk studie redovisade 26% recidiv i bröstet efter 43 månaders medianuppföljningstid om strålbehandling ej gavs [6]. I den andra Milanostudien, där kvadrantektomi användes, hade endast 12% fått bröstrecidiv utan strålbehandling efter 3 år [7]. Strålbehandling reducerade förekomsten av bröstrecidiv till 6 respektive 1-2%. Recidivförekomsten var åldersberoende. Bland dem som ej strålbehandlats var den kumulativa förekomsten av bröstrecidiv cirka 3% bland kvinnor som var >55 år mot cirka 16% bland yngre kvinnor i Milanostudien. I den kanadensiska studien fann man 13,5% bröstrecidiv bland kvinnor >50 år om tumören var <2 cm mot 35% för de övriga. Även bland strålbehandlade kvinnor har åldern vanligtvis varit inverst korrelerad till förekomsten av bröstrecidiv [8]. Andra prognostiska markörer, som har uppgivits indikera risk för bröstrecidiv, är utbredd intraduktal växt, comedocancer och lågt differentierad tumör och icke radikalt extirperad tumör.

Den svenska studien, där behovet av radioterapi studerades visade att även efter noggrann kirurgisk radikalitet hos väl utvalda patienter var bröstrecidivfrekvensen hög utan strålbehandling. I en retrospektiv genomgång konstaterades att frekvensen av sådana recidiv var låg bland kvinnor >60 år, som ej hade lobulär eller comedocancer [9-12]. Man skall komma ihåg att prospektiva undersökningar med avsikt att avgränsa sådana som har låg risk för recidiv (<1% per år) misslyckats [13]. Vårdprogramgruppens förslag att definiera en lågriskgrupp som bör ha låg risk för recidiv måste därför följas upp med en prospektiv registrering av uppföljningsresultaten.

Den ökade risken för bröstrecidiv tycks i huvudsak sakna betydelse på fjärrmetastaser och cancerdöd. Inom NSABP B06 har man dock vid den senaste analysen fler fjärrmetastaser i

N0-gruppen då strålbehandling inte gavs [5]. Detta kan bero på slumpen men möjligen kan det vara ett uttryck för att lokalt kvarvarande tumör har möjlighet att disseminera. De fyra studier av denna typ som ingick i den senaste uppdateringen av Oxford-overviewen visade en icke-signifikant reduktion i odds-kvoten (OR) till strålbehandlingens fördel ( $12\% \pm 9$ ,  $p=0.2$ ) [14].

Strålbehandling av bröstet efter bröstbevarande kirurgi är internationellt inte kontroversiell. Enligt genomgången ovan vore det emellertid lämpligt att undersöka om strålbehandling kan undvikas hos patienter med låg risk för recidiv. Man måste komma ihåg att detta inte är "standardbehandling" utan måste betraktas som experimentell. **Arbetsgruppens förslag till vilka patienter som ej behöver strålbehandlas måste inkluderas i vårdprogram med uppföljning, så att resultatet kan utvärderas.**

### 1.1.1 Behandlingsvolym och dos

Vanligtvis har bröstet behandlats med tangentiell teknik till en dos av 45-55Gy. Om den låga dosen givits har ibland en boost-dos genomförts. En EORTC-studie visade signifikant lägre frekvens av recidiv efter boost, men i båda grupperna var det en låg recidivrisk. Eftersom de flesta recidiven kommer i anslutning till den primära tumören skulle det kunna vara indicierat att endast behandla denna del av bröstet. Någon studie har ännu inte genomförts. Betydelsen av en sådan studie skulle främst vara att man då lättare skulle kunna undvika hjärtat i de allra flesta fallen.

## 1.2 **Behandling av axillen**

Strålbehandling av axillen är kontroversiell. En fullständig kirurgisk utrymning av axillen leder till god lokal tumörkontroll. Samtidigt ger den viktig information om prognosen och indicerar delvis behovet av eventuell adjuvant behandling. Biverkningar efter stor axillär kirurgi är dock ej helt ovanliga och kan bestå av serom, rörelseinskränkningar i axelleden, smärta, nervskador och lymfödem. Kombinationen kirurgi i axillen och efterföljande radioterapi av samma område är förenad med höga komplikationssiffror. Ett annat sätt att behandla axillen för att förhindra recidiv är att bara ge lokal strålbehandling, vilket är lika effektivt som kirurgi, men innebär att den prognostiska informationen om lymfkörtelstatus förloras.

### 1.2.1 Indikationer för postoperativ regional strålbehandling efter axillutrymning.

NCI:s state-of-the-art dokument beträffande bröstcancer anger:

“Postoperative chest wall radiotherapy after modified or total mastectomy should not be given routinely. It should be considered in selected patients who are known to have residual tumor in the operative field or may be in the high-risk group for locoregional failure, including those with four or more involved axillary nodes. Radiotherapy can decrease locoregional recurrence in this group even among those who receive adjuvant chemotherapy [15-17]. An update of a meta-analysis of randomized trials using radiotherapy after mastectomy reported a decrease in deaths due to breast cancer in patients who received radiotherapy [18].“



Traditionellt har postoperativ strålbehandling givits till en stor andel av patienterna efter mastektomi och axillutrymning. Postoperativ radioterapi ökar morbiditeten efter axillutrymning (stelhet, armödem) [19] och ökar risken för plexusskador och revbensfrakturer. Risken för sådana skador ökar efter hög stråldos och framför allt vid höga enskilda fraktioner [20]. Att postoperativ strålbehandling minskar risken för lokal och regional metastasering är allmänt accepterat men nyttan beträffande överlevnaden är fortfarande kontroversiell. Det finns åtskilliga studier, där patienterna randomiserats till postoperativ strålbehandling eller ej efter olika typer av kirurgi (enbart mastektomi, mastektomi med begränsad axillutrymning, mastektomi med full axillutrymning eller bröstbevarande kirurgi med axillutrymning). I vissa fall har patienterna också erhållit adjuvant behandling av annat slag. Strålbehandlingen har varierat beträffande utbredning, teknik, dos mm. I en overview över 36 studier ser man ingen signifikant överlevnadsförbättring efter strålbehandling [14]. Två av de studier, som ingår i overviewen, har fått stor uppmärksamhet. Dessa studier, en dansk (DBCG 82b) och en kanadensisk (BCCA Vancouver), omfattade huvudsakligen premenopausala kvinnor med lymfkörtelmetastaser eller "stor" tumör. Alla patienterna behandlades med adjuvant cytostatika med eller utan strålbehandling och överlevnaden förbättrades signifikant i den danska och nästan signifikant i den kanadensiska studien efter strålbehandling [21, 22]. Den danska studien har uppdaterats i jämförelse med de data som lämnats till overviewen, då den ännu inte visade säkert signifikant överlevnadsförbättring efter strålbehandling. I den danska studien förelåg en mycket hög recidivfrekvens och en mindre radikal axillkirurgi kan ha bidragit till resultatet.

Den danska studiens resultat är intresseväckande, men måste ses i perspektiv av samtliga studier ingående i overviewen. Denna kan för vissa studier dela upp resultatet i "non-breast-cancer deaths" och "death due to breast cancer". En sådan uppdelning är viktig, men givetvis osäkrare än att använda enbart död som endpoint. Man noterade en excess av "non-breast cancer deaths" i de strålbehandlade grupperna (OR 1.24±0.08; 95% CI 1.09-1.42). Denna excess var i relativa tal liknande för alla åldersgrupper, liksom om behandlingen gavs med orthovolt- eller megavolt terapi. I absoluta tal var risken mindre bland de som var under 50 år vid randomisering än bland dem som var över 60 år. Det mesta av denna excess anses bero på hjärtsjuklighet [23-25].

För "death due to breast cancer" noterades en signifikant överlevnadsförbättring (OR 0.938±0.030). Artikeln redovisar olika undergrupper, men varnar för alltför stor tilltro till enskilda resultat. Någon säker skillnad i olika åldersgrupper påvisas inte. Möjligen var effekten något större efter "axillary sampling" och särskilt vid förekomst av axillmetastaser (OR 0.82±0.07). Axillkirurgin i den danska studien klassificerades som "node sampling" och detta har sannolikt påverkat att denna grupp uppvisat gynnsammare resultat.

Reduktionen av lokala recidiv var likartad i undergrupperna (totalt OR 0.33±0.03).

Resultaten från overviewen och den stora danska studien stödjer en tolkning att lokal och regional strålbehandling kan förutom att minska risken för lokala/regionala recidiv även minska risken för död av bröstcancer. Det är rimligt att anta att överlevnadsförbättringen beror på att kvarvarande cancersjukdom kan vara ursprung för disseminering av sjukdomen. En minskad dödlighet av bröstcancer kan lätt kompenseras genom en ökad hjärtdödlighet. Risken för ökad hjärtdöd kommer efter ca 5 år och ökar i absoluta tal med kvinnans ålder.

Hur skall resultaten av dessa studier omsättas i praktiken? Man får göra vissa antaganden, som inte kan klart beläggas av de randomiserade studierna. Man kan anta att nyttan av postoperativ radioterapi i absoluta tal är relaterad till frekvensen av lokala och regionala recidiv efter kirurgi och eventuell annan adjuvant behandling. Således bör postoperativ strålbehandling begränsas till patienter med hög risk för sådana recidiv. Vilka regioner skall behandlas? Här ger inte de kontrollerade studierna någon hjälp. Nyttan av att behandla de parasternala körtlarna studeras i en pågående EORTC-studie. Det är troligt att det är bestrålningen av hjärtat som är orsaken till den förhöjda mortaliteten. Därför är det rimligt att antingen utesluta strålbehandling av dessa körtlar helt eller åtminstone de som skulle leda till strålbehandling av hjärtat.

Adjuvant cytostatikabehandling eller tamoxifen reducerar förekomsten av lokala och regionala recidiv men ej i samma utsträckning som radioterapi [4, 26, 27]. Om kvinnor med särskilt hög risk för recidiv i axillära eller supraklavikulära regionerna kan identifieras kunde strålbehandling rekommenderas för sådana fall. I studien av Griem et al fann man att patienter med mer >4 lymfkörtelmetastaser eller apexkörtelengagemang utgjorde en sådan riskgrupp. Vidare bör sannolikt hänsyn tas till den kirurgiska radikaliteten, som beträffande axillen kan värderas genom angivande av antalet undersökta lymfkörtlar (n.b. om patologerna hanterat preparatet lika!). Planerad adjuvant terapi och dess effekter bör även ingå i bedömning av behandlingsbehovet.

## **2. Förslag till riktlinjer**

*Inför ställningstagande till postoperativ radioterapi kontrolleras i första hand om patienten skall ingå i studie med specificerad radioterapi. En bedömning av patientens allmäntillstånd och komplicerande sjukdomar bör alltid göras inför postoperativ radioterapi.*

### **2.1 Radioterapi efter bröstbevarande kirurgi**

2.1.1. Sektorresektion - strålbehandling mot kvarvarande bröstparenkym, 50 Gy/25 fraktioner med individuell dosplanering till alla patienter ≤ 75 år med undantag för patienter 60-75 år med:

a) Radikalt exstirperad tumör. Bedömning av radikalitet baseras på patologens utlåtande och kirurgens operationsberättelse. Avstånd till närmaste laterala resektionskant skall vara minst 5 mm. Inväxt i subcutis-hud skall ej förekomma. Tumören får ej växa fast i pectoralisfascian.

b) T1 tumör

c) Histologisk grad 1 eller poäng <6 enligt Elstongradering

d) Axillära lymfkörtlar utan metastasering efter adekvat axillutrymning av nivå I och II. Riktmärke är minst 8-10 undersökta lymfkörtlar.

Patienter som ingår i kohortstudie av axillutrymning kan om de uppfyller kriterier a-c undantagas från postoperativ radioterapi.

2.1.2 “Lumpektomi“ - radioterapi till alla patienter.

2.1.3 Patienter äldre än 75 år - Individuellt ställningstagande.

*Samtliga patienter, som ej erhåller postoperativ radioterapi efter sektorresektion, bör registreras och långtidsuppföljas. Recidivfrekvensen hos denna patientgrupp kommer att vara högre än den hos patienter som erhåller postoperativ radioterapi. Den kumulativa risken för recidiv för patienter som ej erhåller radioterapi bör enligt gruppens mening ej överstiga 1% per år.*

## **2.2 Radioterapi efter mastektomi 50 Gy/25 fraktioner**

*Inför ställningstagande till postoperativ radioterapi kontrolleras i första hand om patienten skall ingå i studie med specificerad radioterapi. En bedömning av patientens allmäntillstånd och komplicerande sjukdomar bör alltid göras inför postoperativ radioterapi. Morbiditet av lokala recidiv måste vägas mot armmorbiditet.*

Radioterapi efter mastektomi ger i alla studier signifikant förbättrad recidivfri överlevnad. Förbättrad total överlevnad har endast kunnat påvisas i ett fåtal studier. I majoriteten ses ingen signifikant överlevnadsvinst. I metaanalysen av postoperativ radioterapi ses minskad bröstcancermortalitet med ingen signifikant överlevnadsvinst beroende på ökad icke bröstcancerdödlighet. Recidiv och överlevnad påverkas av samtidigt given adjuvant medicinsk terapi.

### **2.2.1 Patienter utan lymfkörtelmetastaser**

Vid bristande radikalitet i bröstorgsvägg

### **2.2.2 Patienter med lymfkörtelmetastaser och minst 8 undersökta lymfkörtlar**

1-3 lymfkörtelmetastaser: Ingen radioterapi

≥4 lymfkörtelmetastaser: Radioterapi kan övervägas mot fossa scl och bröstorgsvägg samt parasternala lymfkörtlar. Radioterapi mot axillen är sannolikt mindre ofta indicerad (låg frekvens axillära recidiv) om det ej föreligger klart kvarvarande cancer i axillen. Vid bestrålning av fossa scl torde även axilltoppen komma att inkluderas.

### **2.2.3 Patienter med <8 undersökta lymfkörtlar**

Radioterapi kan övervägas enligt ovan om 2 eller fler lymfkörtelmetastaser och/eller periglandulär växt föreligger.

### **2.2.4 Patienter med lokalt avancerad bröstcancer stadium IIIA**

Radioterapi mot axill, bröstorgsvägg, fossa scl och parasternala lymfkörtelstationer.

Vid strålbehandling bör denna fraktioneras 2Gy dagligen 5 dagar i veckan för att minska risken för senkomplikationer.

Eftersom bestrålning av hjärtat är den sannolika orsaken till överdödlighet efter postoperativ strålbehandling bör följande överväganden göras: Strålbehandling mot parasternala lymfkörtlar, bröstorgens vänstra sida och tangentiellt efter bröstbevarande kirurgi bör utformas så att minsta möjliga hjärtvolym inkluderas. Om detta ej kan åstadkommas måste man på nytt ta ställning till långtidsnyttan med strålbehandling i relation till riskerna.

### 3. Fortsatta studier

Behovet av strålbehandling efter begränsad operation pga ductal cancer in situ. Svensk nationell studie.

Ytterligare studier av postoperativ radioterapi med modern hjärtsparande teknik i kombination med adjuvant kemoterapi bör göras.

Kan antiöstrogenerbehandling minska behovet av strålbehandling?

Nyttan med strålbehandling av de parasternala körtlarna är okänd. Detta studeras fn i en EORTC-studie och den region som är fri att inkludera patienter i denna studie rekommenderas överväga deltagande.

Studier bör utformas som prospektivt studerar nyttan av för strålbehandling prediktiva faktorer, t ex p53-mutationer.

### 4. Referenser

1. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:1348-53.
2. Zucali R, Luini A, Del Vecchio M, et al. Contralateral breast cancer after limited surgery plus radiotherapy of early mammary tumors. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13:413-7.
3. Storm HH, Andersson M, Boice JD, Jr., et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1245-50.
4. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674-81.
5. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer [see comments]. *N-Engl-J-Med* 1995; 333:1456-61 issn: 0028-4793.
6. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1659-64.
7. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast [see comments]. *N Engl J Med* 1993; 328:1587-91.
8. Locker AP, Ellis IO, Morgan DA, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76:890-4.
9. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1997; 33:193-9.

10. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:717-22.
11. Liljegren G, Lindgren A, Bergh J, Nordgren H, Tabar L, Holmberg L. Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy [see comments]. *Ann Oncol* 1997; 8:235-41.
12. Liljegren G, Karlsson G, Bergh J, Holmberg L. The cost-effectiveness of routine postoperative radiotherapy after sector resection and axillary dissection for breast cancer stage I. Results from a randomized trial. *Ann Oncol* 1997; 8:757-63.
13. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996; 77:1094-100.
14. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [see comments]. *N-Engl-J-Med* 1995; 333:1444-55.
15. Auquier A, Rutqvist LE, Host H, Rotstein S, Arriagada R. Post-mastectomy megavoltage radiotherapy: the Oslo and Stockholm trials. *Eur J Cancer* 1992; 28:433-7.
16. Velez Garcia E, Carpenter JT, Jr., Moore M, et al. Postsurgical adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in women with breast cancer and positive axillary nodes: a South-Eastern Cancer Study Group (SEG) Trial. *Eur J Cancer* 1992; 28a:1833-7.
17. Pierce LJ, Glatstein E. Postmastectomy radiotherapy in the management of operable breast cancer. *Cancer* 1994; 74:477-85.
18. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy [Prior annotation incorrect] [see comments]. *J-Clin-Oncol* 1994; 12:447-53.
19. Swedborg I, Wallgren A. The effect of pre- and postmastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder-joint mobility, and gripping force. *Cancer* 1981; 47:877-81.
20. Bentzen SM, Overgaard M. Early and late normal tissue injury after postmastectomy radiotherapy. *Recent Results Cancer Res* 1993; 130:59-78.
21. 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 [see comments]. *N-Engl-J-Med* 1997; 337:949-55.
22. Ragaz J, Jackson S, Nhu L, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *New Engl J Med* 1997; 337:956-962.
23. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:887-96.
24. Houghton J, Baum M, Haybittle JL. Role of radiotherapy following total mastectomy in patients with early breast cancer. The Closed Trials Working Party of the CRC Breast Cancer Trials Group. *World J Surg* 1994; 18:117-22.
25. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Rutqvist LE. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15-20 years after adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:1235-41.

26. Griem KL, Henderson IC, Gelman R, et al. The 5-year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1546-55.
27. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Radiotherapy, chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: a summary of three randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:629-39.

## SYSTEMBEHANDLING

### 1. Bakgrund

Dagens adjuvanta behandlingsstrategi bygger teoretiskt på att det är en fördel att behandla mikrometastatisk sjukdom. Om risken för återfall är i nivån 5-10% med 10 års uppföljning utan adjuvant tilläggsbehandling anser de flesta att den absoluta effekten av adjuvant terapi är för liten för att i dagsläget motivera behandling av denna patientgrupp. Om å andra sidan risken för återfall är större, såsom för lymfkörtelnegativa patienter med flera riskfaktorer för recidiv och för alla lymfkörtelpositiva patienter där risken för återfall är i storleksordningen 30% eller mer, är det allmänt accepterat att ge adjuvant behandling.

Cirka 47.000 kvinnor har ingått i olika kontrollerade studier med syfte att utröna värdet av systemisk adjuvant tilläggsbehandling till kirurgi med eller utan strålbehandling (EBCTCG 1996, EBCTCG 1998a; EBCTCG 1998b). Grunden för dessa data är ett internationellt konsortium där man har haft som målsättning att få in information om alla (publicerade eller opublicerade) genomförda randomiserade studier inom området.

#### 1.1 Etablerade resultat

Nedanstående slutsatser är baserade på resultaten av overview-artiklarna (EBCTCG 1996, EBCTCG 1998a, EBCTCG 1998b).

Tamoxifen: Effekten av tamoxifen på östrogenreceptornegativa tumörer är liten, varför följande slutsatser är baserade på patienter med bevisat östrogenreceptorpositiva bröstcancrar eller hos de som har okänt receptorstatus, där ungefär två tredjedelar statistiskt sett är att förvänta vara östrogenreceptorpositiva. Ett år av postoperativ tamoxifenterapi ger en relativ reduktion av recidiv med 21%, motsvarande siffra för 2 års behandling är 29% och för 5 år 47%. Motsvarande mortalitetsreduktion är för 1 år 12%, 2 år 17% och 5 år 26%. Effekten av tamoxifenterapi är störst de första 5 åren men överlevnadskurvorna fortsätter att separera något också mellan 5 och 10 år från primärdiagnosen. Den relativa mortalitetsreduktionen är lika stor för nodnegativa och nodpositiva patienter. Den absoluta förbättringen vid 10 år är för axillymfkörtelpositiva patienter 10,9% och 5,6% för axillymfkörtelnegativa patienter. Man såg även en relativ reduktion i antalet kontralaterala bröstcancrar. Vid 1, 2 och 5 år var den relativa reduktionen 13%, 26% och 47%. Adjuvant tamoxifen i 5 år resulterade i en fyrdubbling av antalet endometrie-cancerfall, motsvarande siffra för 1 och 2 år är ungefär en fördubbling jämfört med de som ej fick tamoxifen (EBCTCG 1998b).

Oophorectomi: Betydligt mindre data finns tillgängligt för denna behandlingsmodalitet och overview-analysen är endast baserad på 2.102 kvinnor. Flertalet av dessa studier rekryterade sina patienter under 60- och 70-talet. Resultaten från de senare studierna utnyttjande LHRH-analogbehandling finns ännu ej redovisade, ej heller ingår den nyligen avslutade dansk/svenska studien jämförande oophorectomi med radioterapi versus CMF. Detta innebär att för många av de äldre studierna så fanns ej tillgång till receptorbestämning som stratifieringsfaktor. Man ser vid 15-årsuppföljningen en absolut skillnad i recidivfri överlevnad på 6% och i total överlevnad en absolut skillnad på 6,3% (EBCTCG 1996).

Kemoterapi: I tidigare overview-data har man visat att monokemoterapi är statistiskt signifikant sämre än polykemoterapi (EBCTCG 1992). Den nuvarande analysen omfattar

18.000 kvinnor som i 47 studier som erhållit polykemoterapi jämfört ingen kemoterapi och 6.000 patienter i 11 studier som undersökt längre versus kortare tid av kemoterapi och 6.000 patienter i 11 studier som undersökt effekten av antracyklinnehållande terapier mot CMF-likliga regimer. Med avseende på recidiv ger polykemoterapi en 35%-ig relativ reduktion i recidivfrekvens för kvinnor under 50 år och 20% för kvinnor mellan 50-69 år. Vad det gäller mortalitet så har man en 27%-ig relativ reduktion för kvinnor under 50 år, motsvarande siffra för gruppen 50-69 år är 11%. Precis som för tamoxifen var effekten störst de första 5 åren men skillnaden ökar också mellan 5 och 10 år. Den absoluta fördelen för axill-lymfkörtelpositiva patienter under 50 år är 11% medan motsvarande siffra för den nodnegativa gruppen är 7%. För kvinnor äldre än 50 år är motsvarande absoluta tal för den nodpositiva gruppen 3% och för den nodnegativa gruppen 2%. Effekten var väsentligen orelaterad till menopausalstatus och receptorstatus. Den optimala terapilängden är ännu ej definierad men den torde ligga någonstans i intervallet 4-6 månader. Tillägget av antracyklinnehållande regimer ger vid 5-årsuppföljningen en signifikant 3%-ig absolut fördel jämfört med CMF-likliga regimer. Tillägg av cytostatika till tamoxifen jämfört med enbart tamoxifen ger en relativ mortalitetsvinst i storleksordningen 25% för patienter under 50 år och 11% för patienterna mellan 50 och 69 år (EBCTCG 1998a). Noteras bör att för speciellt den yngre patientgruppen är standarddeviationsintervallet mycket vitt, vilket gör denna slutsats mer osäker. Tamoxifen som tillägg till kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi ger en relativ mortalitetsreduktion på 47% (EBCTCG 1998b).

## 1.2 Data framtagna efter 1995 års overview

I ett multicentriskt internationellt samarbete har man nyligen visat att LHRH-analog terapi som tillägg till enbart Tamoxifen vid tidig behandling av bröstcancer ger en signifikant reduktion av återfall och en stark trend till förbättrad överlevnad (Rutqvist et al 1999). Vidare har en österrikisk samarbetsgrupp visat att LHRH-analog behandling kombinerat med Tamoxifen ger en förbättrad överlevnad jämfört med konventionell CMF-baserad terapi (Jakesz et al 1999). Detta belyser ånyo att de överlevnadseffekter som ses vid adjuvant behandling av bröstcancerpatienter till delar kan tillskrivas hormonellt medierade mekanismer. Hos receptornegativa patienter är givetvis en rent cytotoxisk tumörcelleffekt av de använda cytostatika den mest rimliga förklaringen.

*Efter genomförandet av 1995 års overview har ytterligare studier av potentiellt stor betydelse för våra adjuvant terapibeslut genomförts. I en preliminär analys av DBCG 89-studien i samarbete med Umeå och Uppsala/Örebro-regionerna jämförande 9 kurer av intravenös CMF mot 9 kurer av intravenös FEC-terapi ser man en statistisk signifikant mortalitetsreduktion för den premenopausala gruppen till förmån för FEC-terapi (Mouridsen et al 1999). Sammanlunda ser man en helt likvärdig effekt i jämförelsen mellan intravenös CMF jämfört med radiologisk oophorectomi för premenopausala lymfkörtelpositiva och receptorpositiva patienter (Ejlertsen et al 1999) .*

Ett antal adjuvantstudier har också studerat den potentiella betydelsen av dosintensitet. NSABP-gruppen har i studierna B-22 och B-25 studerat olika dosintensitet/kumulativa doser av cyklofosamid jämfört med intravenösa standarddosen 660 mg/m<sup>2</sup>, i alla armar tillsammans med doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> (Fisher et al 1997). Hittills presenterade resultat ger inget stöd för att ytterligare doseskalering av cyklofosamid ger en ytterligare överlevnadsvinst.



Den amerikanska samarbetsgruppen CALGB har genomfört en randomiserad studie med 1.550 patienter med stadium II bröstcancer där doxorubicin gavs i dosnivåerna 30, 40 och 60 mg/m<sup>2</sup>. För den högsta och lägsta doxorubicinnivån gavs 4 cykler, för den mellersta 6 cykler. Cyklofosfamid gavs i dosnivåerna 600 mg/m<sup>2</sup> x 4 i högsta dosnivån, 400 mg/m<sup>2</sup> x 6 i den mellersta dosnivån och 300 mg/m<sup>2</sup> x 4 i den lägsta dosnivån. Ingen skillnad i överlevnadseffekt kunde ses mellan doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> x 4 med cyklofosfamid jämfört med 40 mg/m<sup>2</sup> x 6. Däremot var dessa dosnivåer statistiskt signifikant bättre avseende överlevnad än den lägsta dosnivån (Budman et al 1998).

Klassisk CMF, som i den metastatiska situationen visat sig vara signifikant bättre med avseende på överlevnad jämfört med intravenös CMF givet var tredje vecka (Engelsman et al 1991), har jämförts med en FEC-regim där 5-FU och cyklofosfamid gavs på ett identiskt sätt med den klassiska CMF-regimen och epirubicin gavs i stället för methotrexate dag 1 och 8. Vid 59 månaders medianuppföljning har man en signifikant överlevnadsvinst för den dosintensiva FEC-armen med i absoluta tal på 7% (77 versus 70%) för klassisk CMF (Levine et al, 1998). Vidare har en fransk samarbetsgrupp visat att dosintensiv FEC, epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> ger signifikant bättre överlevnad än FEC med epirubicin givet med 50mg/m<sup>2</sup> i en studie omfattande 565 patienter (Bonnetterre et al 1998).

Sammanfattningsvis finns det inget stöd för att doxorubicindoser över 60 mg/m<sup>2</sup> är mer effektiva. För epirubicin finns belägg från randomiserade studier att högre epirubicindoser kan ge en signifikant förbättrad överlevnad. Den rimligaste förklaringen är givetvis att dessa två antracykliner ej är ekvipotenta mg för mg.

Det potentiella tilläggsvärdet av paclitaxel till kombinationen doxorubicin – cyklofosfamid (doxorubicin gavs i de olika armarna i dosnivåerna 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup> och 90 mg/m<sup>2</sup>) har studerats på 3,170 nodpositiva patienter. Vid endast 18 månaders medianuppföljning så påvisade man en absolut mortalitetsreduktion på 2% (från 5% till 3%) genom tillägget av paclitaxel. Däremot såg man ingen skillnad mellan de olika doxorubicinnivåerna (Henderson et al 1998).

*Den optimala adjuvanta terapilängden har bedömts ligga någonstans i fönstret 4-6 månader. Fyra cykler av AC har tidigare visat sig ekvivalent med 6 cykler av CMF (Fisher et al 1990). Dock visades på 1999 års ASCO-möte visades att 6 kurer med FEC-baserad terapi var signifikant bättre än 3 kurer med FEC-baserad terapi (Fomoleau et al 1999). Vidare, enligt ovan, i den amerikanska intergroupstudien med 3170 randomiserade patienter har man visat att 4 AC-kurer följt av 4 paclitaxelkurer ger en signifikant överlevnadsvinst jämfört med enbart 4 AC-kurer (Henderson et al 1998). Huruvida denna förbättrade behandlingseffekt verkligen beror på paclitaxel eller om det är det större antalet kurer i denna behandlingsarm återstår ännu att förklara.*

Vid 1999 års ASCO-möte presenterades 3 högdos kemoterapistudier. En sydafrikansk studie bedömes numera ej vara randomiserad, dessutom påvisades andra ytterligare allvarliga brister vilket gör att data från denna studie ej längre kan användas (Weiss et al, Lancet, to be published), och därför ej relevant. I den nordamerikanska studien med 783 randomiserade patienter där patienterna efter induktionsterapi med FAC x 4 randomiserades till högdosterapi (cisplatin, cyklofosfamid, BCNU) med mörkstöd jämfört med motsvarande terapi i måttligt höga doser (Peters et al 1999). Ingen statistisk signifikant skillnad sågs i recidivfrekvens överlevnad. Tyvärr hade man en direkt teraporelaterad mortalitet i högdosarmen på 7%.

I den skandinaviska studien med 525 randomiserade patienter var den primära målsättningen recidivfri överlevnad, i patienter som erhöll doseskalerad och individuellt anpassad FEC-terapi påvisades 66 återfall, medan i den arm som fick konventionell FEC-terapi följt av högdosterapi med mörkstöd hade man 92 återfall vid en medianuppföljning på 23,7 månader (ASCO abstract, Scandinavian Breast Cancer Study Group 9401 1999, ECCO abstract, SBG 9401 Study Group 1999). Denna skillnad är ej statistiskt signifikant enligt den sekventiella Whiteheadmodellen.

### **1.3 Prediktion av vilka som har nytta av behandling eller ej**

I retrospektiva genomgångar av randomiserade studier har man visat att doxorubicintillägg till melfalan/5-FU adderar en positiv överlevnadseffekt för patienter med *c-erbB-2*-uttryckande tumörer (Paik et al 1998). Sammalunda finner man i retrospektiva genomgångar att den högre (numera standard) dosintensiteten av doxorubicin är mest effektiv på patienter med *c-erbB-2*-uttryckande tumörer, medan patienter med lågt eller inget uttryck av *c-erbB-2* inte har någon nytta av en högre dosintensitet av doxorubicin jämfört med lägre doxorubicin dosintensitet (Thor et al 1998).

Man finner vidare i retrospektiva undersökningar att patienter med muterat *p53* eller ökade proteinnivåer av *p53* i sina bröstcancer har signifikant sämre nytta av tamoxifenterapi (Bergh et al 1995; Berns et al 1998). Veckovis doxorubicin är signifikant sämre för behandling av lokalt avancerad och metastatisk bröstcancer om patienterna har *p53*-muterade tumörer jämfört med om de har vild-typ *p53* (Aas et al 1996). Patienter med lokalt avancerad bröstcancer vars tumörer uppvisade muterat *p53* hade sämre effekt av FEC jämfört med paclitaxel (Kandioler-Eckersberger et al 2000).

Dessa analyser avseende *c-erbB-2* och *p53* indikerar möjligheterna att vi förhoppningsvis allt bättre kommer att förstå hur vi redan från början bör selektera vår terapi på basen av olika tumörbiologiska faktorer.

### **1.4 Aktuella frågeställningar för optimering av den adjuvanta terapin**

En av de centrala problemställningarna är att utnyttja prognostiska och prediktiva faktorer för att ge behandlingen till de patienter som verkligen har nytta av den, det vill säga att undvika både över- och underbehandling.

Olika alternativ till terapi med tamoxifen studeras, detta för att se om man kan få fram preparat med bättre effekt och med mindre biverkningar, det sistnämnda med speciellt fokus på risken för sekundära tumörer. På basen av dessa frågeställningar studeras olika tamoxifenanaloger såsom toremifen, droloxifen, raloxifen och aromatashämmarna anastrozol, letrozol och exemestan.

Antracykliner i olika kombinationer bland annat med taxaner jämförs för närvarande också med konventionella adjuvanta regimer. Betydelsen av så kallad skräddarsydda regimer kommer också att undersökas.

## **2. Behandlingsrekommendationer**

### **2.1 Övergripande rekommendation**

I alla sjukvårdsregioner pågår och/eller planeras olika behandlingsstudier, de flesta av dem kontrollerade. I första hand rekommenderas inklusion av patienter i dessa pågående studier.

## 2.2 Lymfkörtelnegativ bröstcancer

Både pre- och postmenopausala kvinnor med högriskprofil bör erbjudas adjuvant antracyclinbaserad polykemoterapi, FEC eller AC eller CMF x 6 - 9 (Goldhirsch et al 1995, Sigurdsson et al 1990). Alla patienter med receptorpositiva bröstcancer bör ges/övervägas för tamoxifen i 5 år. Indikationen ytterligare starkare för tumörer >10 mm, med receptorpositivitet och hög S-fas eller Elston grad III (8-9 poäng).

## 2.3 Lymfkörtelpositiva patienter

Standardbehandlingen till den premenopausala gruppen har varit adjuvant CMF med 6 - 9 kurer. På basen av overview-analysen men framförallt på basen av Levine-studien och de dansk/svenska data finns det idag stöd för att ersätta denna behandling med antracyclinbaserad polykemoterapi.

En studie med mycket kort uppföljning har indikerat att paclitaxeltillägg till antracycliner kan ge en ytterligare effekt, men data från ytterligare studier med taxaner behövs innan ett definitivt ställningstagande kan tas (Henderson et al, 1998).

*Ett möjligt likvärdigt alternativ till intravenös CMF given var tredje vecka är oophorectomi för de lymfkörtelpositiva, receptorpositiva och premenopausala patienterna. Huruvida permanent oophorectomi med strålbehandling eller kirurgi är jämförbart med en övergående medicinsk oophorectomi med LHRH-analoger är i dagsläget ej utrett. För receptorpositiva patienter adderar polykemoterapi, som tillägg till tamoxifen, en ytterligare visst förbättrad behandlingseffekt, detta gäller för såväl pre- som postmenopausala patienter. För gruppen 50-69 år är effekten mindre. För det exakta värdet för kombinationen av hormonell terapi och kemoterapi rekommenderas deltagande i studier Utanför studier finns det indikationer på att terapierna skall ges i sekvens. Kemoterapi bör då ges först följt av tamoxifenterapi, som det finns vissa indikationer på att initiera först efter avslutad radioterapi (Recht et al 1996, Wallgren et al 1996, Bentzen et al 1996).*

## **LOKALT AVANCERAD BRÖSTCANCER**

### **1. Bakgrund**

Patienter med primärt inoperabla tumörer, det vill säga T3-/T4-tumörer eller patienter med fixerade axillymfkörtelmetastaser eller med parasternala metastaser rekommenderas alltid preoperativ terapi. För huvuddelen av patienterna bör denna preoperativa terapi bestå av polykemoterapi i 4 - 6 cykler varefter en förnyad operabilitetsbedömning görs. Standardbehandling i Sverige är för närvarande FEC. Mer dosintensiva regimer av typer doseskalerad FEC och epirubicinbaserade behandlingar innehållande månadslånga kontinuerliga 5-FU infusioner har visat sig ge väsentligen högre respons-siffror (Karlsson et al, 1999, Bonnefoi et al 1996). Patienter med lokalt avancerad bröstcancer bör bedömas på gemensamma onkolog/kirurg-ronder, både innan start av terapin och vid bedömningen av huruvida ytterligare terapi skall ges om patienten blivit operabel av induktionskemoterapin.

### **2. Behandlingsrekommendationer**

Multimodal terapi omfattande primär induktionspolykemoterapi med FEC i 4-6 cykler, följt av operabilitetsbedömning, och kirurgi om patienten bedöms operabel, följt av ytterligare kemoterapi till en total behandlingslängd av maximalt sex månader, följt av postoperativ radioterapi. Till östrogen-/progesteron-receptorpositiva patienter rekommenderas dessutom adjuvant tamoxifen, efter avslutad radioterapi, under fem års behandlingstid.

Till äldre/åldrade patienter med lokalt avancerad bröstcancer med en primärt receptorpositiv cancer kan man ge primär Tamoxifenbehandling. Hos enstaka av dessa patienter behöver man ej heller operera deras primärtumör men det är mycket viktigt att patienterna i så fall följes kontinuerligt så att tumörstatus ej förändras i ogynnsam riktning.

För kvinnor med inflammatorisk bröstcancer kan man diskutera möjligheten av behandling med mer dosintensiva behandlingsprogram med tanke på den mycket dåliga prognos som denna patientgrupp har.

# METASTATISK SJUKDOM

## 1. Bakgrund

Systemiskt recidiv/metastaser av bröstcancer anses med konventionella behandlingsmodaliteter vara en icke kurabel sjukdom. I retrospektiva genomgångar, noterar man att medianöverlevnaden, från 20-talet fram till 1970 - 1980, ökat från 21 till 43 månader (Todd et al 1983). Medianöverlevnaden anses ha ökat i storleksordningen nio månader efter att kemoterapi började användas, jämfört med perioden innan kemoterapi användes (Cold et al 1993).

En allmän princip är att patienter som har hormon känsliga recidiv, i första hand bör erbjudas hormonell terapi. Första linjens terapi är tamoxifen. Vid initial respons på tamoxifen, bör man vid svikt överväga både andra och tredje linjens hormonella terapi. Andra linjens hormonella terapi består i dag av tredje generationens aromatasinhibitorer såsom anastrozol, letrozol och exemestan. Tredje linjens preparat utgörs av progesteronpreparat, av typen megestrolacetat eller medroxiprogesteron.

Patienter som har ett receptornegativt recidiv eller ett kliniskt snabbt progredierande recidiv, speciellt om det sitter i levern, bör alltid erbjudas primär antracyklinbaserad polykemoterapi. Paclitaxel, docetaxel och vinorelbin har i fas II-studier uppvisat imponerande respons siffror vid första linjens behandling och vid andra linjens behandling vid antracyklinsvikt vid metastatisk sjukdom (Bruno et al 1995; Capri et al 1996; Holmes et al 1991; Johnson et al 1996; Ravdin et al 1995, Valero et al 1995). Liknande höga respons siffror ses också för mer dosintensiv, på individbasis utprovad, FEC-terapi med G-CSF-stöd (Lindman et al 1999). Mer dosintensiva regimer ger nästan alltid ett bättre objektiva behandlings svar, men endast i fåtal studier har dessa behandlingseffekter översatts i en förbättrad överlevnad jämfört med konventionell dosering (Carmo-Pereira et al 1987, Ejlertsen et al 1993, Engelsman et al 1991, Malmström et al 1997, Tannock et al 1988).

Antracyklininnehållande polykemoterapi ger en signifikant förbättring av medianöverlevnaden jämfört med CMF-baserad terapi (Fossati et al 1998). Resultaten i de enskilda studierna var dock ej statistiskt signifikanta, sannolikt på för låg power i de enskilda studierna (Aisner et al 1987, Brincker et al 1984, Bull et al 1978, Cummings et al, 1985, Smalley et al 1977, Smalley et al 1983, Tormey et al, 1984). Ingen av dessa studier påvisade en bättre medianöverlevnad för icke antracyklininnehållande ("CMF"-liknande) regimer jämfört med antracyklin-kombinationer (Brincker 1988). I metaanalysen fann man dock att CMF-kombinationen med tillägg av prednisolon gav en likvärdig effekt med antracyklinkombinationen (Fossati et al 1998). Dessa typer av steroidkombinationer har dock ett antal mindre önskvärda biverkningar. I denna metaanalys såg man att polykemoterapi gav en signifikant bättre överlevnad än monokemoterapi (Fossati et al 1998). Vidare såg man att högre doser, högre dosintensitet eller längre duration gav en signifikant bättre överlevnad (Fossati et al 1998).

Antracykliner möjligen med alternativet CMFP enligt ovan anses av de flesta fortfarande vara första linjens behandling vid metastatisk sjukdom. Trehundratjugosex patienter randomiserades mellan 75 mg Doxorubicin/m<sup>2</sup> mot Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> (Chan et al 1999). Den objektiva responsfrekvensen var för Doxorubicin-armen 29%, för Docetaxel-armen 46%.

Tiden till sjukdomsprogress var 21 veckor i Doxorubicin-armen och 26 veckor i Docetaxel-armen. Medianöverlevnaden var i stort sett identisk, 14 månader för Doxorubicin och 15 månader för Docetaxel. Man såg mera hjärttoxicitet, illamående, kräkningar, stomatit och febril neutropeni och allvariga infektioner i Doxorubicin-armen. Diarré, neuropati och vätskeretention var mer vanligt förekommande i Docetaxelarmen (Chan et al 1999).

Paclitaxel är i en randomiserad studie med 209 patienter jämfört med CMFP (Bishop et al 1999). Paclitaxel gavs i dosen 200 mg/m<sup>2</sup> versus klassisk per oral CMFP. Den objektiva responsfrekvensen var i Paclitaxel-armen 29% medan den i CMFP-armen var 35%. Tid till sjukdomsprogress var 5,3 månader i Paclitaxel-armen och i CMFP-armen var den 6,4 månader. Medianöverlevnaden var 17,3 månader i Paclitaxelarmen mot 13,9 månader i den andra armen (p=0,068). I Paclitaxel-armen såg man mer alopeci, perifer neuropati, myalgi och artralgi. I CMFP-armen såg man mer allvarig leukopeni, trombocytopeni, mukositis och sjukdomsvård på grund av allvarliga infektioner. Livskvaliteten bedömdes vara i likvärdig i de båda armarna (Bishop et al 1999).

Patienter som erhåller en komplett remission eller mycket god partiell remission efter induktions-kemoterapi med 4-6 cykler av konventionell terapi har tidigare övervägts att kunna erbjudas högdos kemoterapi med märkegöd. Motivet till denna strategi har varit att indirekta jämförelser baserade på pilot-, fas I- och fas II-studier och omfattande registerstudier har indikerat möjligheten av en förbättrad 5-års överlevnad (Antman et al 1997, EBMT 1997, Ljungman et al 1998, Vahdat & Antman 1995). Risken för selektionsbias som förklaring till dessa resultat har belyst (Rahman et al 1997).

I dagsläget finns det två randomiserade studier med totalt 245 randomiserade patienter som jämfört induktionskemoterapi versus benmärgsstöd högdoskemoterapi som konsolidering jämfört med konventionell kemoterapi (Stadtmauer et al 1999, Lotz et al 1999). Dessa studier har givetvis begränsad power och den franska studien visar en trend till förbättrad 3-års överlevnad i högdosarmen, men sammantaget finns ingen statistisk säkerställd skillnad mellan behandlingsarmarna. Vidare 1467 patienter har genomgått i 4 adjuvanta prospektiva och randomiserade studier jämförande induktionskemoterapi följt av högdos kemoterapi jämfört med olika typer av icke benmärgsstödd kemoterapi. I ingen av dessa studier sågs en signifikant överlevnadsvinst för högdosarmen (Antman 1999, Hortobagyi 1999). Om man icke ens i den adjuvanta situationen förmår påvisa en säkerställd signifikant effekt i relativt stora studier torde vinsten med högdos kemoterapi i den metastatiska situationen vara mycket marginell eller till och med saknas. På basen av detta kan man ej längre rekommendera högdos kemoterapi med märkegöd som konsolidering (Bergh 2000). Andra vägar måste sökas vad gäller det angelägna behovet att förbättra behandlingen av metastatisk bröstcancer.

Vid svikt på första linjens konventionell polykemoterapi, kan man som andra linjens kemoterapi erbjuda patienter olika taxan- eller vinorelbinbaserade kombinationer, om patienten ej tidigare fått dessa preparat. I två nyligen avrapporterade randomiserade studier finner man en signifikant förlängning av medianöverlevnaden vid docetaxelbehandling jämfört med mer konventionell kemoterapi hos patienter som sviktat på antracykliner. I en av studierna som var av icke cross over-design såg man dessutom en signifikant överlevnadsvinst (Nabholtz et al 1998; Sjöström et al 1998). Patienten som sviktat på andra linjens kemoterapi bör ej slentrianmässigt ges tredje linjens kemoterapi, optimalt bör tredje linjens behandling ges inom ramen för studieprotokoll.

## **Trastuzumab**

I en icke jämförande öppen studie studerades effekten av intravenöst trastuzumab i konventionell dosering, laddningsdos med 4 mg/kg följt av 2 mg/kg på veckovis basis (Cobleigh et al 1999). Av 222 patienter hade alla erhållit åtminstone en kemoterapiregim, 202 av 222 hade erhållit tidigare antracykliner. Därutöver hade ungefär 2/3 erhållit adjuvant terapi och 25% hade erhållit högdosterapi med mærgstöd, s k benmærgstransplantation. Sammanfattningsvis var alltså patienterna "tungt" förbehandlade. Patienternas tumörer, vanligtvis, så vitt jag förstår patientens primærtumörer, uttrycker *c-erbB-2* proteinet i måttliga eller höga nivåer i en tregradig skala, svagt, måttligt och starkt överuttryck utnyttjande immunohistokemisk teknik. Den objektiva remissionsfrekvensen med enbart trastuzumab beskrevs till 16%, därav 4% kompletta remissioner. Standardbehandlingen i denna situation, på basen av prospektiva och randomiserade studier, är taxanbaserad terapi eller vinorelbin. I denna situation finner man för patienter med tidigare antracyklinbaserad terapi en objektiv antitumoral effekt hos i storleksordningen 30-50% av de behandlade patienterna.

Den mest centrala undersökningen för utvärderingen av trastuzumab är den prospektiva och randomiserade studien studerande tilläggsvärdet av trastuzumab till två cytostatikakombinationer, doxorubicin och cyklofosfamid eller paclitaxel. Patienter som hade erhållit antracykliner i den adjuvanta behandlingen stratifierades till behandling med paclitaxel, medan de som ej erhållit antracykliner erhöill kombinationen doxorubicin + cyklofosfamid. Kravet i denna studie var också överuttryck med immunohistokemisk teknik av *c-erbB-2* i tumörvävnad, måttligt eller starkt överuttryck i en tregradig skala krävdes, förutom metastatisk bröstcancersjukdom med mätbara tumörlesioner. Trastuzumabterapi med 4 mg /kg som laddningsdos följt av 2 mg/kg på veckovis basis, cytostatikabehandling med doxorubicin alternativt epirubicin i dosen 60 mg/m<sup>2</sup> respektive 75 mg/m<sup>2</sup> kombinerat med cyklofosfamid i dosen 600 mg/m<sup>2</sup>, allt givet var tredje vecka i totalt 6 cykler. För patienter som tidigare erhållit antracykliner gavs paclitaxel i dosen 175 mg/m<sup>2</sup>. Totalt inkluderades 469 patienter, 143 i gruppen trastuzumab + doxorubicin/epirubicin + cyklofosfamid, 138 i enbart antracyklin + cyklofosfamidarmen, 92 i behandlingsarmen med trastuzumab + paclitaxel och 96 patienter var randomiserade till enbart paclitaxel. Antracyklin- och paclitaxelarmarna innehåller tillsammans alltså 234 patienter medan kemoterapiarmarna i kombination med trastuzumab innehåller 235 patienter. Vid uppdatering 1999 såg man en förlängning av medianöverlevnaden i gruppen med kemoterapi + Trastuzumab versus enbart kemoterapi, 25 månader mot 20 månader (Norton et al ASCO, 1999)

## **2. Behandlingsrekommendationer**

### **2.1 Övergripande rekommendation**

Idealt bör patienter med metastatisk sjukdom inkluderas i kontrollerade studier. Näst bäst är populationsbaserade vårdprogram följt av prospektiva fas II-studier. Behandlingarna bör drivas till optimal palliation. För patienter med hormonreceptorpositiva tumörer är hormonbehandling valet så länge patienten har objektiv nytta och ej oacceptabla biverkningar. För behandling med kemoterapi gäller samma övergripande mål. Tidigare studier påtalar vikten av långvarig, kontinuerlig behandling jämfört med kort och intermittent behandling (Coates et al 1987; Ejlertsen et al 1993).

### **2.2 Hormonkänsligt recidiv**

Första linjens terapi: Tamoxifen 20 mg alternativt toremifen 60 mg. Alternativet för den premenopausala gruppen är oophorectomi (medicinsk, radiologisk eller kirurgisk).

Andra linjens terapi: Anastrozol, letrozol eller exemestan.

Tredje linjens terapi: Megestrolacetat (160 mg x 1) eller medroxiprogesteron (1/2 - 1 g per dag), det sistnämnda preparatet ger mer problem med viktökning.

### 2.3 Kemoterapi

Första linjens terapi: Antracyklinbaserad polykemoterapi av typen FEC.

Andra linjens terapi: Docetaxel eller paclitaxel eller vinorelbin som singelpreparat eller i kombination om dessa ej har givits i första linjens terapi.

Tredje linjens terapi: Rekommenderas i princip ej utanför ramen för studier.

### 3. Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom

En övergripande frågeställning är identifieringen av relevanta prediktiva/biologiska faktorer som ger vägledning om effekten av hormonell respektive cytostatisk terapi. Med konventionella behandlingsstrategier är metastaserande bröstcancer i princip en obotlig sjukdom. Mycket av forskningen inom detta område handlar om att studera mer dosintensiva regimer, inklusive så kallade ”dose dense regimens”, visavi konventionellt doserade regimer. En vidareutveckling av dessa koncept är att försöka skraddarsy behandling till maximal effekt med bibehållande av biverkningsprofilen.

Studier pågår för att identifiera den optimala kombinationen av taxaner och vinorelbin vid behandling av metastatisk sjukdom. Behandlingsstrategier med focus på inhibering av tumörangiogenesen kommer sannolikt att vara ett centralt forskningsområde inom en nära framtid. Immunterapi med monoklonala antikroppar med *c-erbB-2* har rapporterats ge objektiva remissioner (Cobleigh et al 1999) och kombinationen av anti-HER-2 monoklonal antikropp gav i en randomiserad studie signifikant bättre responsiffror jämfört med enbart kemoterapi (Slamon et al 1998).

### 4. Referenser

Aas T, Børresen A-L, Geisler S, et al. Specific p53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nature Med* 2:811-814, 1996.

Aisner J, Weinberg V, Perloff M, Weiss R, Perry M, Korzun A, Ginsberg S and Holland J. Chemotherapy versus chemoimmunotherapy (CAF v CAFVP v CMF each +/- MER) for metastatic carcinoma of the breast: a CALGB study. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 5:1523-1533, 1987.

Antman K, Rowlings P, Vaughan W, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 15:1870-1879, 1997.

Antman K. Critique of the high-dose chemotherapy studies in breast cancer: a positive look at the data. *J Clin Oncol* 17:30-34, 1999.

Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, Overgaard J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 88:13:918-922, 1996.



- Bergh J, Norberg T, Sjögren S, et al. Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. *Nature Med* 1:1029-1034, 1995.
- Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? *The Lancet*, 355:944-945, 2000.
- Berns E, Klijn J, van Putten W et al. P53 protein accumulation predicts poor response to tamoxifen therapy of patients with recurrent breast cancer. *J Clin Oncol* 16:121-127, 1998.
- Bishop J, Dewar J et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:2355-64, 1999.
- Bonnefoi H, Smith I, O'Brian M et al. Phase II study of continuous infusional 5-fluorouracil with epirubicin and carboplatin (instead of cisplatin) in patients with metastatic/locally advanced breast cancer (infusional EcarboF): a very active and well-tolerated outpatient regimen. *Br J Cancer* 73:392-396, 1996.
- Bonneterre J, Roché H, Bremond A et al. Results of a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 vs FEC 100 in high risk node-positive breast cancer patients. In: (M.Perry, ed) *Thirty-Fourth Annual Meeting*, Los Angeles, CA. *Am Soc Clin Oncol* 17: p. 124a, abstract 473, 1998.
- Brincker H. Distant recurrence in breast cancer. Survival expectations and first choice of chemotherapy regimen. *Acta Oncol* 27:729-732, 1988.
- Brincker H, Rose C, von der Maase H and Dombernowsky P. A randomized study of CAF + TAM (tamoxifen) versus CMF + TAM in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 113 (abstract C-443), 1984.
- Bruno S, Lira Puerto V, Mickiewicz E, et al. Phase II trial of weekly i.v. vinorelbine as a single agent in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 18:392-396, 1995.
- Budman D, Berry D, Cirrincione C et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 90:1205-1211, 1998.
- Bull J, Tormey D, Li S, Carbone P, Falkson G, Blom J, Perlin E and Simon R. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649-1657, 1978.
- Capri G, Tarenzi E, Fulfaro F et al. The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 23:68-75, 1996.
- Carmo-Pereira J, Costa F, Henriques E, Godinho F, Cantinho-Lopes M, Sales-Luis A and Rubens R. A comparison of two doses of adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast carcinoma. *Br J Cancer* 56:471-473, 1987.
- Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, van Belle S, Vorobiof D, Duarte R, Gil Gil M, Bodrogi I, Murray E, Yelle L, von Minckwitz G, Korec S, Simmonds P, Buzzi F, Gonzalez Mancha R, Richardson G, Walpole E, Ronzoni M, Murawsky M, Alakl M, Riva A. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J Clin Oncol* 17:2341-54, 1999.
- Coates A, Gebiski B, Bishop J et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 317:1490-1495, 1987.
- Cobleigh M, Vogel C et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic

- breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17:2639-48, 1999.
- Cold S, Jensen N, Brincker H and Rose C. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer - A population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. *Eur J Cancer* 29A:1146-1152, 1993.
- Cummings F, Gelman R and Horton J. Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 3:932-940, 1985.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 339:1-15, 71-85, 1992.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 348:1189-1196, 1996.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352:930-942, 1998a.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351:1451-1467, 1998a.
- EBMT. In: Solid tumors working party and registry. G. Rosti and P. Ferrante, eds. Gruppo editoriale faenza editrice s.p.a. edizioni C.E.L.I. p41-53, 1997.
- Ejlertsen B, Pfeiffer P, Pedersen D et al. Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *Eur J Cancer* 29A:527-531, 1993.
- Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen HT, Kjær M, Rose C, Andersen KW, Jensen MB, Bengtsson N-O, Bergh J. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal high risk hormone receptor positive breast cancer (PHRP). In: (M. Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. *Am Soc Clin Oncol* 18: p. 66a, abstract 248, 1999.
- Engelsman E, Klijn J, Rubens R, Wildiers J, Beex L, Nooij M, Rotmensz N and Sylvester R. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC breast cancer co-operative group phase III trial (10808). *Eur J Cancer* 27:966-970, 1991.
- Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, Bowman D, Wolmark N, Wickerham DL, Kardinal CG, Shibata H, Paterson AHG, Sutherland CM, Robert NJ, Ager PJ, Levy L, Wolter J, Wozniak T, Fisher ER, Deutsch M. Two months of Doxorubicin-Cyclophosphamide With and Without Interval Reinduction Therapy Compared With 6 Months of Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Positive-Node Breast Cancer Patients With Tamoxifen-Nonresponsive Tumors: Results From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* Sep;8 (9):1483-96, 1990.
- Fisher B, Anderson S, Wickerham D et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 15:1858-1869, 1997.
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 16:3439-3460, 1998.
- Fumoleau P, Brémond A, Kerbrat P, Fargeot P, Namer M, Montcuquet Ph, Mihura J, Goudier MJ, Monnier A, Bardonnnet M, Chapelle-Marcillac I, Luporsi E on behalf of the French Adjuvant Study Group. (1) Centre René Gauducheau, Nantes, France. Better Outcome of Premenopausal Node-Positive (N+) Breast Cancer Patients (pts) Treated with 6

- Cycles Vs 3 Cycles of Adjuvant Chemotherapy: Eight Year Follow-Up Results of FASG 01. In: (M. Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. Am Soc Clin Oncol 18: p. 67a, abstract 252, 1999.
- Goldhirsch A, Wood W, Senn H-J, Glick J and Gelber R. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 87:1441-1445, 1995.
- Henderson I, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. In: (M. Perry, ed) Thirty-Four Annual Meeting. Los Angeles, CA. Am Soc Clin Oncol 17: p. 101a, abstract 390A, 1998.
- Holmes F, Walters R, Theriault R, et al. Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. J Natl Cancer Inst 83:1797-1805, 1991.
- Hortobagyi GN. High-dose chemotherapy for primary breast cancer: facts versus anecdotes. J Clin Oncol 17:25-29, 1999.
- Jakesz R, Gnant M, Hausmaninger H, Samonigg H, Kubista E, Steindorfer P, Kwasny W, Tausch C, Steger G on behalf of the ABCSG Vienna. Combination goserelin and tamoxifen is more effective than CMF in premenopausal patients with hormone-responsive tumours in a multicenter trial of the Austrian Breast Cancer Study Group (ABCSG). Oral presentation O-71, 6<sup>th</sup> Nottingham International Breast Cancer Conference, September 22-24, 1999.
- Johnson S, Harper P, Hortobagyi G et al. Vinorelbine: an overview. Cancer Treat Rev 22:127-142, 1996.
- Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. Clin Cancer Res 6:50-6, 2000.
- Karlsson Y, Fornander T, Söderberg M, Bengtsson N-O, Malmström P, Ahlgren J, Bergh J. Multimodality therapy in locally advanced breast cancer using tailored dose escalated FEC with G-SCF support: Preliminary results. European School of Oncology, 1<sup>st</sup> Milan Breast Cancer Conference, June 17-19, 1999, p 65, abstract G1.
- Levine M, Bramwell V, Pritchard K, Norris B, Shepherd L, Abu-Zahra H, Findlay B, Warr D, Bowman D, Myles J, Arnold A, Vandenberg T, MacKenzie R et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 16:2651-2658, 1998.
- Lindman H, Åström G, Sandström M, Villman K, Ahlgren J, Bergh J. Individually tailor made and dose-escalated FEC in metastatic breast cancer (MCB) result in high response rates. In: (M Lippman, ed) 22<sup>nd</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Cancer Research and Treatment 57 no 1: p 85, abstract 334, December 8-11, 1999.
- Ljungman P, Björkstrand B, Fornander T, Höglund M, Juliusson G, Lindman H, Rotstein S, Söderberg M, Wilking N, Villman K and Bergh J. High dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with responding stage IV breast cancer. Bone Marrow Transpl 22:445-448, 1998.
- Lotz J-P, Curé H, Janvier M, Morvan F, Asselain B, Guillemot M, Laadem A, Maraninchi D, Gisselbrecht C, Roché H and the PEGASE Group. High-dose chemotherapy (HD-CT) with hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) for metastatic breast cancer

- (MBC): results of the french protocol PEGASE 04. In: (M. Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. Am Soc Clin Oncol 18: p 43a, abstract 161, 1999.
- Malmström P, Malmberg M, Jönsson P-E, Ingvar C, Lovén L and Rudenstam C-M. A dose intensity study of epirubicin weekly for disseminated breast cancer. *Breast* 6:234, 1997.
- Mouridsen HT, Andersen J, Andersson M, Dombornowsky P, Ejlertsen B, Rose C, Sørensen PG, Sandberg E, Andersen KW, Jensen M-B, Bengtsson N-O, Bergh J, Nordenskjöld B. Adjuvant anthracycline in breast cancer, improved outcome in premenopausal patients by substituting methotrexate in the CMF combination with epirubicin. In: (M. Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. Am Soc Clin Oncol 18: p. 68a, abstract 254, 1999.
- Nabholtz J, Thuerlimann B, Beswoda W et al. Taxotere improves survival over mitomycin C vinblastine in patients with metastatic breast cancer who have failed on anthracycline containing regimen: final results of a phase III randomized trial. In: (M Perry, ed) Thirty-Fourth Annual Meeting. Los Angeles, CA. Am Soc Clin Oncol 17: p.101a, abstract 390, 1998.
- Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, Wolter J, Fleming T, Eirmann W, Baselga J, Mendelsohn J, Bajamonde A, Ash M, Shak S, Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody herceptin (H) in HER2-overexpressing (HER2+)metastatic breast cancer (MBC). .In: (M. Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. Am Soc Clin Oncol 18: p 127a, abstract 483, 1999.
- Paik S, Bryant J, Park C et al. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lympho node-negative, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1361-1370, 1998.
- Perloff M, Lesnick G, Korzun A, Chu F, Holland J, Thirlwell M, Ellison R, Carey R, Leone L, Weinberg V, Rice M and Wood W. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 6:261-269, 1988.
- Peters W, Rosner G, Vredenburgh J, Shpall E, Crump M, Richarson P, Marks L, Cirrincione C, Wood W, Henderson I, Hurd D, Norton L for CALGB, SWOG and NCIC. A Prospective, Randomized Comparison of Two Doses of Combination Alkylating Agents (AA) as Consolidation After CAF in High-Risk Primary Breast Cancer Involving Ten or More Axillary Lymph Nodes (LN): Preliminary Results of CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC MA-13. In: (M. Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. Am Soc Clin Oncol 18: p 1a, abstract 2, 1999.
- Rahman Z, Frye D, Buzdar A et al. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 15:3171-3177, 1997.
- Ravdin P, Burris H, Cook G et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2878-2885, 1995.
- Recht A, Come S, Henderson C et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334:1356-1361, 1996.
- Rutqvist L-E. Oncologic Centre, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden. Zoladex<sup>®</sup> and Tamoxifen as Adjuvant Therpay in Premenopausal Breast Cancer: A Randomised Trial by the Cancer Research Campaign (C.R.C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, The South-East Sweden Breast Cancer Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologica (G.I.V.I.O). In: (M.

- Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. Am Soc Clin Oncol 18: p 67a, abstract 251, 1999.
- Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg Å, Dalberg M, Fernö M, Killander D and Olsson H. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. N Engl J Med 322:1045-1053, 1990.
- Sjöström J, Mouridsen H, Pluzanska A et al. Taxotere versus methotrexate-t-fluorouracil in patients with advanced anthracycline-resistant breast cancer: preliminary results of a randomized phase III study by Scandinavian Breast Cancer Group. In: (M. Perry, ed) Thirty-Fourth Annual Meeting. Los Angeles, CA. Am Soc Clin Oncol 17: p.111a, abstract 427, 1998.
- Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity; a randomized, multinational controlled phase II trial. In: (M. Perry, ed) Thirty-Fourth Annual Meeting. Los Angeles, CA. Am Soc Clin Oncol 17: p.98a, abstract 377, 1998.
- Smalley R, Carpenter J, Bertolucci A and Krauss S. A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisone (CMFVP) in patients with metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group project. Cancer 40:625-632, 1977.
- Smalley R, Lefante J, Bartolucci A, Carpenter J, Vogel C and Krauss S. A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, and prednisone (CMFVP) in patients with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 3:209-220, 1983.
- Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley P, Mangan KF, Ingle JN, Lazarus HM, Erban J, Sickles C, Glick JH. Phase III randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support (STC) shows no difference in overall survival or severe toxicity compared to maintenance chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) for women with metastatic breast cancer who are responding to conventional induction chemotherapy: The Philadelphia Intergroup Study (PBT-1). In: (M. Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. Am Soc Clin Oncol 18: p 1a, abstract 1, 1999.
- Tannock I, Boyd N, DeBoer G, Erlichman C, Fine S, Larocque G, Mayers C, Perrault D and Sutherland H. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 6:1377-1387, 1988.
- The Scandinavian Breast Cancer Study Group 9401. Results from a randomized adjuvant breast cancer study with high dose chemotherapy with CTC<sub>b</sub> supported by autologous bone marrow stem cells versus dose escalated and tailored FEC therapy. In: (M. Perry, ed) Thirty-Fifth Annual Meeting. Atlanta, GA. Am Soc Clin Oncol 18: p 1a, abstract 3, 1999.
- The SBG 9401 Study Group. High dose chemotherapy in the adjuvant setting for high risk breast cancer patients – results from a randomized study. ECCO 10. The European Cancer Conference. Vienna 12-16 September. Eur J Cancer 35, suppl 4, abstract 853, 1999.
- Thor A, Berry D, Budman D et al. ErbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 90:1346-1360, 1998.
- Todd M, Shag M and Cadman E. Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. J Clin Oncol 1:406-408, 1983.

- Tormey D, Weinberg V, Leone L, Glidewell O, Perloff M, Kennedy B, Cortes E, Silver R, Weiss R, Aisner J and Holland J. A comparison of intermittent vs. continuous and of adriamycin vs. methotrexate 5-drug chemotherapy for advanced breast cancer. A Cancer and Leukemia Group B study. *Am J Clin Oncol* 7:231-239, 1984.
- Vahdat L & Antman K. High-dose therapy for breast cancer. *Blood Rev* 9:191-200, 1995.
- Valero V, Holmes F, Walters R et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2886-2894, 1995
- Wallgren A, Bernier J, Gelber R et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:649-659, 1996.

# REKONSTRUKTIV KIRURGI

## 1. Bakgrund

På 1950-talet började man intressera sig för de psykologiska följderna av mastektomi. Man fann att uppemot en tredjedel av kvinnorna led av nedsatt självkänsla, sömnsvårigheter, ökad ångest, depression, störd kroppsuppfattning och/eller sexuella problem efter operationen (1,2,3). Hur stor del av detta som orsakades av cancersjukdomen i sig respektive bröstförlusten var svårt att särskilja. En tankegång som utvecklades ur denna problematik var att ifrågasätta om verkligen hela bröstet behövde avlägsnas och detta har ju lett till att idag vid de flesta bröstcancercentra mer än hälften av patienterna opereras med bröstbevarande kirurgi. En annan tankegång var att försöka rekonstruera det avlägsnade bröstet. Dåtidens tekniker var ofta långdragna och behäftade med många komplikationer varför slutresultaten var osäkra. På 1960-talet lanserades silikonprotesen, initialt i förstoringssyfte (4). På 1970-talet började man använda densamma för bröstrekonstruktion. Oftast utförde man då rekonstruktionerna flera år efter den ursprungliga mastektomin, så kallad sen bröstrekonstruktion. Under de senaste 10-15 åren har intresset för omedelbar rekonstruktion ökat dvs rekonstruktion av bröstkonturen vid samma operationstillfälle som då bröstet avlägsnas (5).

## 2. Behandlingsrekommendationer

### 2.1 Indikationer

#### 2.1.1 Sen rekonstruktion

Patientens önskan. Undantag: Icke behandlat bröstcancerrecidiv eller okontrollerad sjukdom.

#### 2.1.2 Omedelbar rekonstruktion

- Utbredd in situ cancer (DCIS)
- Invasiv cancer (T1-2) med in situ komponent som ej avlägsnats radikalt.
- Multifokal invasiv cancer (T1-2).
- Stor/central tumör i litet bröst där bröstbevarande kirurgi inte går att utföra med kosmetiskt acceptabelt resultat.
- Recidiv efter tidigare cancer opererad med bröstbevarande kirurgi. Om postoperativ radioterapi givits är risken för kapselkontraktur starkt ökad vid rekonstruktion med implantat (6), varför omedelbar rekonstruktion med kroppsegen vävnad (ex. TRAM/DIEP-lambå; se nedan) kan bli aktuell.
- Profylaktisk mastektomi vid hereditär cancer.

#### 2.1.3 Relativa kontraindikationer för omedelbar rekonstruktion

- Stor risk för lokalrecidiv
- Tidigare given eller planerad strålbehandling om implantat skall användas.

### 2.2 Tekniker

Bröstrekonstruktion utförs vanligen i två steg, där den första återskapar form och volym. Operationstekniken måste individualiseras efter patientens förutsättningar. Ett flertal tekniker kan användas såsom:

- Enbart *protesinläggning* submuskulärt. Passar endast på kvinnor med små icke ptotiska bröst och god vävnadskvalitet.
- Expansionsbehandling. Tidigare inlades en expander som senare byttes mot en permanent protes. Sedan början av 1990-talet har s.k. permanenta texturerade expanderproteser funnits tillgängliga. Efter placering under muskulaturen överfylls expanderprotesen på 1-3 mån. Tre-fyra månader senare tappas överskottet ur till önskad volym och därefter drages ventil och påfyllnadsslang vid en poliklinisk operation i lokalanestesi om patienten önskar. Expanderproteser finns i olika former bl.a. med riktad expansion och med eller utan gelkomponent. Man sparar härigenom en operation i narkos. Denna teknik innebär ett relativt enkelt operativt förfarande som inte ger några nya ärr och kan ge acceptabel symmetri vid måttlig ptos kontralateralt. Nackdelen är påfyllnadstiden (patienten brukar dock vara i arbete) samt svårigheter att åstadkomma ett fullgott resultat vid strålad vävnad, i vilka fall tillförande av vävnad nästan alltid blir aktuell (ex latissimus dorsilambå, TRAM/DIEP-lambå).
- Fasciokutan eller myokutan lambåplastik med protesinläggning t.ex. göteborgslambå (7) eller latissimus dorsilambå (8). Ökad risk för lambånekros ses hos strålade patienter särskilt i kombination med rökning vid göteborgslambå. Latissimus dorsilambå är en cirkulatorisk säker lambå. Det är en tekniskt större operation som ger ärr på ryggen.

Alla ovannämnda tekniker innebär användandet av implantat som i sig innebär risk för komplikationer eller sideeffekter t.ex. dislokation, extrusion eller kapselkontraktur. Möjlighet att rekonstruera med *kroppsegen vävnad* föreligger t.ex. genom:

- TRAM-lambå (transversell rectus abdominis myokutan lambå) då bröstet rekonstrueras med vävnad i form av en horisontell hud/subkutan fettoval från mellan naveln och symfylen medtagande underliggande vävnad (9, 10). Detta är en betydligt mer krävande typ av rekonstruktion som kräver plastikkirurgisk kompetens. Kan utföras som stälkad lambå eller med mikrokirurgisk teknik (fri TRAM). I den senaste utvecklingen av denna teknik, sk. DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforator), kvarlämnas det mesta av rectus abdominismuskeln och främre rectusfascian, vilket förhoppningsvis kommer att ge mindre problem med bukväggsbräck respektive svaghet med buktning postoperativt. Ingen protes behövs, man får ett följsamt varmt bröst med naturlig ptos. Begränsande lokala faktorer: Ärrförhållanden på buken, otillräcklig vävnadstillgång på buken, adipositas.

Denna teknik är mer krävande för patienterna i det omedelbara postoperativa förloppet, men verkar i gengäld ge ett mera tillfredsställande långtidsresultat än rekonstruktion med implantat (11).

- I vissa fall med små bröst kan en rekonstruktion med latissimus dorsilambå genomföras utan protes.



Efter information om dessa olika tillgängliga tekniker får patienten välja mellan de som är lämpliga enligt hennes förutsättningar och önskemål.

### 3. Överväganden och aktuella utvecklingslinjer

Intresset för omedelbara bröstrekonstruktioner har ökat markant under de sista åren, t.ex. kan nämnas att i USA utfördes 1981 <10% av rekonstruktionerna som omedelbara sådana jämfört med 25% år 1988 och 38% år 1990 (12). I Malmö har omedelbara rekonstruktioner utförts sedan 1980 (13). Ca. 20% av mastektomerade kvinnor under 65 år har genomgått omedelbar rekonstruktion sedan 1985. Av 170-190 nyupptäckta bröstcancerfall per år i Malmö utförs omedelbar rekonstruktion på ca. 15 patienter. Det rör sig således om ett begränsat antal. I Stockholm har omedelbar rekonstruktion utförts sedan 1990, nu på mer än 400 patienter. Uppföljning av de första 79 opererade patienterna i Malmö (1980-1994) ger vid handen att patienttillfredsställelsen har ökat de senaste åren, vilket dels beror på bättre tekniska möjligheter men också på bättre information till patienten och sannolikt även selektionen av lämpliga individer. Somliga patienter har svårt för att ta ställning till en ev. omedelbar rekonstruktion i den akuta situationen då cancerdiagnosen ställs. Med erfarenhet är det lättare att hjälpa patienterna att välja rätt alternativ.

Det är tekniskt något svårare att utföra en omedelbar rekonstruktion med implantat än en senrekonstruktion. Det finns begränsningar i möjligheten att få plats med en protes eller expander i den dissekerade muskelfickan. Man lämnar större hudlambåer, vilket ökar risken för nekros. Omedelbar rekonstruktion utförs i de allra flesta fall med expansionsteknik för att inte i onödan påfresta cirkulationen i lambåerna. Detta gäller speciellt rökare. Det andra bröstet anpassas i samma eller i senare seans beroende på storlek, önskemål etc. Operationen innebär att hela bröstkörtlen utdissekeras med bibehållande av anpassad mängd hud. Mamillen och även areola medtages i de flesta fall. Substansförlusten ersättes oftast med en expanderprotes (innehållande enbart koksalt eller i kombination med silikongel) inlagd under pectoralis major och angränsande muskulatur (m. serratus ant., m. obliquus ext. samt m. rectus abdominis). *Omedelbar rekonstruktion med implantat bör ej väljas där strålning tidigare givits eller förväntas ingå som en del i den postoperativa behandlingen pga den stora risken för utveckling av kapselkontraktur* (11).

Rekonstruktiv kirurgi kräver erfarenhet och speciell träning för att minimera risken för nekros och förlust av implantatet. En snabb utveckling av olika slags implantat ses f.n. Antalet fall per år för resp. kirurg bör därför inte vara för få. I särskilda fall kan rekonstruktion med kroppsegen vävnad bli aktuell. Den postoperativa vården är betydligt känsligare efter ett rekonstruktivt ingrepp än efter sedvanlig mastektomi. Hematom, infektion eller ett felaktigt anlagt förband kan äventyra resultatet hos en patient med känsliga lambåer, särskilt hos rökare. Stora material visar att om teknikerna anpassas är komplikationsnivåerna ungefär likvärdiga vid sen resp. omedelbar rekonstruktion och vid båda sätten att rekonstruera får man korrigera det kontralaterala bröstet i ca. hälften av fallen pga asymmetri eller ökad risk för cancer. Dessutom önskar patienterna i båda grupperna areolamamillrekonstruktion i närmare hälften av fallen. Detta kan utföras med mamilltopp och areolaperiferi från kontralaterala bröstet (sk sharing) och lokal lambå och fullhudstransplantat från ljumsken alternativt tatuering. Studier har visat att risken för lokalrecidiv inte är större efter omedelbar rekonstruktion än ingen eller sen rekonstruktion (5, 13).

Det är viktigt att hela teamet; cancerkirurgen, den rekonstruktiva kirurgen och vårdpersonalen är insatt i alla aspekter av cancersjukdomen och det rekonstruktiva förfarandet för att på bästa sätt kunna ta hand om patienterna.

#### 4. Referenser

1. Asken MJ. Psychoemotional Aspects of Mastectomy. A Review of Recent Literature. *Am J Psych* 132:59-59, 1975.
2. Maguire P. The Psychological and Social Sequelae of Mastectomy. In: Howell JG. *Modern Perspectives in the Psychiatric Aspects of Surgery*. New York: Brunner Maisels 390-421, 1976.
3. Morris T. Psychological Adjustment to Mastectomy. *Cancer Treat Rev* 6:41-61, 1979.
4. Cronin TD and Gerow FJ. Augmentation Mammoplasty: A New "Natural Feel" Prosthesis. *Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery*. Amsterdam: Excerpta Medica 41-41, 1964.
5. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB and Rose D. Recurrence of Breast Carcinoma Following Immediate Reconstruction: A 13-Year Review. *Plastic Reconstr Surg* 93:96-108, 1994.
6. Barreau-Pouhaer L, Lê MG, Rietjens M, Arriagada R, Contesso G, Martins R and Petie J-Y. Risk Factors for Failure of Immediate Breast Reconstruction with Prosthesis After Total Mastectomy for Breast Cancer. *Cancer* 70:1145-1151, 1992.
7. Holmström H and Lossing C. The Lateral Thoracodorsal Flap in Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 77:933-943, 1986.
8. Bostwick J, Nahai F, Wallace JG and Vasconez LO. Sixty Latissimus Dorsi Flaps. *Plast Reconstr Surg* 69:216-225, 1982.
9. Hartrampf CR, Schefflan M and Black PW. Breast Reconstruction with a Transverse Abdominal Island Flap. *Plast Reconstr Surg* 69:216-225, 1982.
10. Feller A-M. Free TRAM. Results and Abdominal Wall Function. *Clin Plast Surg* 21:223-32, 1994.
11. Rosen PB, Jabs AD, Kister SJ and Hugo NE. Clinical Experience With Immediate Breast Reconstruction Using Tissue Expansion or Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous Flaps. *Ann Plast Surg* 25:249-257, 1990.
12. Noone RB, personal communication, 1993.
13. Ringberg A, Tengrup I, Aspegren K and Palmer B. Immediate Breast Reconstruction after Mastectomy for Cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 470-76.

# UPPFÖLJNING

## 1. Inledning

Efter den primära behandlingen av bröstcancer brukar vanligen någon form av organiserad uppföljning av den behandlade kvinnan ta vid. Utformningen och omfattningen av uppföljningen synes snarast spegla den lokala/nationella sjukvårdorganisationen och traditionen än att vila på nationella evidensbaserade rekommendationer. Rådande uppföljningsstrategier baseras ofta på en sammanvägning av relativt svaga data och uttalanden av experter. Data från randomiserade studier saknas till stor del.

Internationellt har dock gjorts försök att sammanställa riktlinjer för uppföljning av kvinnor opererade för bröstcancer. Goda och läsvärda exempel finns från Storbritannien (1), Australien och Nya Zeeland (2) och Kanada (3).

### 1.1 Varför ett uppföljningsprogram?

De skäl som brukar anges för regelbundna kontroller är följande:

#### 1.1.1 För patientens skull

- För att tidigt fånga upp loco-regionala recidiv för behandling. För kvinnor med lokalrecidiv efter mastektomi anser man inte att tidig upptäckt räddar liv utan att upptäckt av ett lokalrecidiv har samma prognostiska betydelse som en fjärrmetastas

Efter bröstbevarande kirurgi är prognosen efter ett lokalt recidiv bättre och här hoppas man att tidig upptäckt och intervention kan rädda liv. Detta är baserat på indirekta data från mammografistudier. Starka direkta data saknas. Risken sektorresektion och strålbehandling är 1-2% per år (4).

- För att tidigt upptäcka och åtgärda kontralateral bröstcancer.

Riskökning för denna grupp kvinnor är 3-6 ggr. Regelbunden mammografi av det kontralaterala bröstet bör göras med intervall 18-24 månader upp till 75-80års biologisk ålder. Denna verksamhet förväntas leda till tidig upptäckt och bättre bot av kontralateral bröstcancer. Den absoluta risken anges till knappt en procent per år.

- För att ge stöd och fånga upp och åtgärda psykisk morbiditet. Denna debuterar inom ett år och interventionsstudier visar att behandling ger bättre livskvalitet jämfört med en obehandlad kontrollgrupp (5).
- För att etablera en trygg och snabb kontakt för patienten att vända sig till vid problem. Sannolikt en mycket viktig livskvalitetsfråga för patienten. Tryggheten att ha någon att vända sig till vid symptom eller funderingar är viktig.

#### 1.1.2 För vårdens skull

- Kvalitetskontroll, registrering av biverkningar och seneffekter av behandlingar.

Det är viktigt förmedla att uppföljande besök är ett erbjudande med ovanstående innehåll. Det finns inga studier som visar att regelbunden uppföljning påverkar överlevnaden.

Patienter som ej vill följas upp bör lämpligen informeras om ovanstående och uppmanas till självundersökning och regelbunden mammografi.

Rutinmässiga undersökningar för att upptäcka asymptomatiska metastaser är kontraindicerade eftersom upptäckt av en sådan fjärrspridning nästan alltid leder till en symptomgivande behandling och psykisk morbiditet men ingen bevisad överlevnadsvinst.

Patienter med symptom skall utredas utan dröjsmål och på vida indikationer eftersom dessa patienter är oroliga.

## 1.2 Vem skall sköta kontrollerna?

Den som har tillräckligt kunnande om sjukdomen i dess aktuella fas och som kan omhänderta hela patienten på ett för henne bra sätt skall ansvara för kontrollerna. Medmänsklighet, integritet och lyhördhet är fundamentala för uppföljningen. Detta innebär att framför allt intresserade och kompetenta kirurger, onkologer, allmänläkare och speciellt utbildade bröstsköterskor kan vara aktuella. Eftersom bröstcancer är en kronisk sjukdom är kontinuitet viktigt för patienten och eftersom behandlingar och uppföljning varierar över tid kommer kvinnan ofta att under uppföljning/behandling att träffa olika vårdgivare. Det är viktigt att dessa samarbetar i ett lag och att man håller en tydlig vårdkedja där informationen om patienten är känd av alla i laget så att vårdkedjan hålls intakt. Ur resurssynpunkt är det önskvärt att använda lägsta effektiva kompetensnivå utan att göra avkall på ovanstående.

En randomiserad studie som jämförde som jämförde specialistuppföljning med allmänläkare uppföljning fann inga kvalitetsskillnader i uppföljningen avseende diagnostik av återfall och oro och ångslan hos patienterna. Allmänläkaruppföljningen var mindre kostsam för sjukvården (6). En brittisk randomiserad studie som jämförde en mer intensiv uppföljningsregim med en som var kopplad till vanlig mammografiscreening varje eller vartannat år. Någon nytta med täta kontroller kunde inte rapporteras (7).

## 2. Riktlinjer

Eftersom den medicinska nyttan med regelbundna kontroller är obevisad måste det vara rimligt att begränsa uppföljningarna till ett minimum och att uppföljningarna görs på lägsta möjliga kompetensnivå, men med bibehållen kvalitet enligt ovanstående.

Även om risken för recidiv efter behandling för bröstcancer aldrig går ner till noll förefaller det inte rimligt med livslånga kontroller utan bevisad nytta. Det förefaller rimligare att när en uppföljningsrutin brytes, så informeras patienten om att nyttan av kontroller inte är visad och om nyttan av självundersökning och screening till och med 75 års ålder via de nationella programmen.

Nedanstående rutiner är att betrakta som tumregler. Utifrån patientens önskemål och patientens prognosfaktorer kan man göra avsteg från dessa tumregler. Det är t.ex. tveksamt med uppföljning för patientens skull när man förväntar sig att hon inte kommer att avlida av sjukdomen vid t.ex. hög ålder eller konkurrerande morbiditet och mortalitet. I andra fall, t.ex. unga kvinnor som behandlats med bröstbevarande kirurgi, kan det vara motiverat med tätare kontroller.

Patienter som ingår i studier skall följas enligt studieprotokoll och patienter som behandlas enligt nya rutiner kräver ofta tätare kontroll och längre uppföljning.

<i>År efter behandling</i>						
	0,5	1	2	3	4	5
<i>Bröstbevarande Stadium CIS-II</i>						
Klin us	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej
Mammo	Nej	Klinisk	Klinisk	Klinisk	Å screening	
<i>Mastektomi Stadium CIS-II</i>						
Klin us	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej
Mammo	Å screening					

## 2.2 Referenser

1. Guidelines for Surgeons in the Management of Symptomatic Breast Disease in the United Kingdom. Eur J Surg Oncol 1995; 21 (Suppl A): 1-13.
2. Breast Cancer Management Guidelines. Aust N Z J Surg 1998; 68: 1-27.
3. A Canadian consensus document. Follow-up after treatment for breast cancer. Can Med Assoc J 1998; 158(3 suppl): 65-70.
4. Maguire P, Hopwood P, Tarrier N, Howell T. Treatment of depression in cancer patients. Acta Psychiatr Scand Suppl 195; 320: 81-84.
5. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, Adami HO and the Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1999; 17: 1-8.
6. Grunfeld E, Gray A, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Coyle D, Cole D, Stewart J, Fitzpatrick R, Vessey M. Follow-up of breast cancer in primary care vs specialist care: results of an economic evaluation. Br J Cancer 1999; 79: 1227-1233.
7. Gulliford T, Opomu M, Wilson E, Hanham I, Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in a randomised study: initial findings from the hotline study. BMJ 1997; 314, 171-177.