



Homepage: <http://www.swebcg.se>

NATIONELLA RIKTLINJER FÖR BEHANDLING AV BRÖSTCANCER

Arbetet har genomförts med stöd av Cancerfonden.

Förord

Version 3.0 av ”Nationellt vårdprogram för bröstcancer” är en successivt uppdaterad version av pilotversionen 0,1 från den 4 april 2000. I samband med detta har också Swedish Breast Cancer Group uppdaterat sin hemsida; www.swebcg.se

De kapitel som tillkommit är *Bröstcancerbehandling av äldre kvinnor*, *Ärftlig bröstcancer* samt *Fertilitet och graviditet vid bröstcancer*.

I ett s.k. västvärldsperspektiv har Sverige tillsammans med Finland i en låg dödlighet i bröstcancer – detta gäller dock inte de äldre kvinnorna. Vi har därför lagt till ett särskilt kapitel om bröstcancerbehandling av äldre kvinnor. Syftet är att fokusera detta förhållande och på sikt förbättra överlevnaden i denna stora patientgrupp.

Huvudsyftet med de nationella riktlinjernas behandlingsrekommendationer är att de ska fungera som ett ”paraplyprogram” med principer för bröstcancerbehandling baserad på bästa möjliga evidens. Tillämpningen av dessa principer kan variera lokalt och regleras av regionala vårdprogram (se www.swebcg.se). Det hör till sakens natur att det förekommer olika tolkningar av vissa problemställningar på forskningsfronten. Det gör att det uppstår vissa regionala skillnader. Samtidigt som vi är vi skyldiga att erbjuda en likvärdig vård i hela landet.

En nationell registrering av alla bröstcancerfall påbörjades år 2008 i Onkologiska centras regi. Tack vare denna blir det möjligt för oss att kvalitetsgranska verksamheten i hela landet.

Kapitlen kommer kontinuerlig att bearbetas och uppdateras minst en gång per år. Målsättningen är att utredning och terapi av bröstcancer ska kunna samlas som ett ”State of the art”-dokument” som ska finnas tillgängligt på SweBCG:s webbplats med fri länkning till andra webbplatser.

Arbetet utgår från Swedish Breast Cancer Group (SweBCG) – en av professionen ideellt driven och oberoende samordningsgrupp för klinisk och translationell bröstcancerforskning. SweBCG stöds av Cancerfonden och bröstcancerföreningarnas riksorganisation.

SweBCG består av en kirurg- och en onkologrepresentant från samtliga sjukvårdsregioner i Sverige, utvalda komplementära experter som representerar vissa delområden samt en representant för bröstcancerföreningarnas riksorganisation. För närvarande är representanterna:

Norra regionen: Överläkare Nils-Olof Bengtsson och docent Malin Sund, onkolog- respektive kirurgkliniken, båda Norrlands Universitetssjukhus Umeå.

Uppsala–Örebroregionen: Överläkare och medicine doktor Johan Ahlgren, onkologkliniken Gävle och professor Leif Bergkvist, kirurgkliniken Västerås.

Stockholm- Gotlandsregionen: Docent Tommy Fornander, onkologkliniken och professor Jan Frisell, kirurgkliniken, båda Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Sydöstra regionen: Professor Charlotta Dabrosin, onkologkliniken och docent Lars-Gunnar Arnesson, kirurgiska kliniken, båda Linköpings Universitetssjukhus.

Västra Götalandsregionen: Docent Per Karlsson, onkologkliniken och docent Stig Holmberg, kirurgkliniken, båda Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Södra regionen: Professor Per-Ebbe Jönsson, kirurgiska kliniken Helsingborgs sjukhus, överläkare Carsten Rose, onkologiska kliniken Lunds Universitetssjukhus.

Biostatistik: Universitetslektor Harald Anderson, avdelningen för Cancerepidemiologi Lunds Universitet.

Prognostiska och prediktiva faktorer: Professor Mårten Fernö, Onkologiska kliniken Universitetssjukhuset Lund.

Cytologi/Patologi: Överläkare Thomas Höckenström, Laboratoriecentrum, Norrlands Universitetssjukhus Umeå.

Rekonstruktiv kirurgi: Docent Anita Ringberg, plastikkirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Mammografi: Docent Gunilla Svane, mammografiavdelningen, röntgenkliniken, Karolinska universitetssjukhuset Solna.

Patientrepresentant: Ordförande i BRO och president i EUROPA DONA, Ingrid Kössler, Sundbyberg.

Bröstsjuksköterskerekopresentanter: Eva Gustafsson, Radiumhemmet Karolinska Universitetssjukhuset Solna och Monica Ericson, Onkologkliniken Mälarsjukhuset, Eskilstuna.

Styrelsen består av följande fyra personer:

Ordförande: Professor Jonas Bergh, Radiumhemmet Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

Vice ordförande: Professor Stefan Emdin, Kirurgiska kliniken Norrlands Universitetssjukhus Umeå.

Sekreterare: Docent Lisa Rydén, Kirurgiska kliniken, Länssjukhuset i Halmstad.

Sekreterare: Docent Per Malmström Onkologiska kliniken Lunds Universitetssjukhus.

Redaktionskommittén: består för närvarande av Stefan Emdin (sammankallande), Mårten Fernö, Jonas Bergh.

Sypunkter och påpekanden mottas tacksamt av redaktionskommittén,

För redaktionskommittén

Professor Stefan Emdin

Innehåll

FÖRORD	2
INLEDNING	10
DEFINITION	11
EPIDEMIOLOGI	12
DESKRIPTIV EPIDEMIOLOGI	12
ETIOLOGI	13
ANATOMI	16
INDELNING AV BRÖSTCANCER	18
HISTOPATOLOGISK KLASSIFIKATION (OCH GRADERING)	18
STADIEINDELNING	18
PROGNOSTISKA OCH BEHANDLINGSPREDIKTIVA FAKTORER	21
PROGNOSTISKA FAKTORER I KLINISK RUTIN.....	21
BEHANDLINGSPREDIKTIVA FAKTORER I KLINISK RUTIN	22
KVALITETSKONTROLL	22
NYA UTVECKLINGSLINJER.....	23
<i>När ska en faktor användas i klinisk rutin?</i>	24
INSAMLING AV BIOLOGISKT MATERIAL	25
<i>Målsättning</i>	25
<i>Tumörbank</i>	25
<i>Prover</i>	25
<i>Hur ska tumörbanken användas?</i>	25
DIAGNOSTIK	29
SYMTOMGIVANDE BRÖSTCANCER	29
DIAGNOS VID HÄLSOUNDERSÖKNING.....	29
DIFFERENTIALDIAGNOSTIK	30
RADIOLOGISKA ÖVERVÄGANDEN.....	31

PREOPERATIV UTREDNING	31
RIKTLINJER FÖR KIRURGI VID INVASIV BRÖSTCANCER.....	34
KIRURGINS ROLL.....	34
<i>Bröstbevarande kirurgi</i>	34
<i>Mastektomi</i>	35
<i>Kirurgisk behandling av axillen</i>	36
<i>Kirurgi vid metastaserande sjukdom</i>	37
RIKTLINJER FÖR BEHANDLING.....	37
<i>Riktlinjer för kirurgisk behandling av patienter med invasiv bröstcancer</i>	37
<i>Riktlinjer för kirurgisk behandling av axillen efter sentinel node-biopsi</i>	38
AKTUELL UTVECKLING OCH FORSKNING.....	38
<i>Nya utvecklingslinjer avseende bröstbevarande kirurgi</i>	38
<i>Utvecklingslinjer, axillkirurgi</i>	39
RIKTLINJER FÖR BEHANDLING AV BRÖSTCANCER IN SITU	46
DCIS.....	46
FAKTORER AV BETYDELSE FÖR VAL AV BEHANDLINGSSTRATEGI VID DCIS	47
<i>Morfologisk undersökning och klassifikation</i>	47
<i>Kärnatypi, växttyp, nekroser</i>	47
<i>Avstånd till resektionskanten</i>	47
<i>Storlek</i>	47
<i>Bilateralitet</i>	48
<i>Axillutrymning</i>	48
BEHANDLINGSREKOMENDATIONER.....	48
<i>Mastektomi (rekommendationsgrad A)</i>	48
<i>Bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling (rekommendationsgrad A)</i>	48
<i>Enbart bröstbevarande kirurgi – FoU (rekommendationsgrad C)</i>	48
<i>Behandlingsöversikt för duktal cancer in situ:</i>	49
<i>Biologiska faktorer</i>	49

LCIS	53
<i>Behandling (rekommendationsgrad B)</i>	53
POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING	55
STRÅLBEHANDLING EFTER PARTIELL MASTEKTOMI VID INVASIV BRÖSTCANCER	56
<i>Konventionell strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi</i>	56
<i>Boostdos mot operationsområdet som tillägg till konventionell strålbehandling efter partiell mastektomi</i>	57
<i>Alternativ fraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi</i>	57
<i>Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi</i>	58
STRÅLBEHANDLING EFTER MASTEKTOMI VID INVASIV BRÖSTCANCER	58
<i>Konventionell strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 cm</i>	58
<i>Konventionell strålbehandling lokoregionalt efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 cm med 1–3 lgll-metastaser</i>	58
<i>Konventionell strålbehandling lokoregionalt efter mastektomi vid fler än 3 lgll-metaster</i>	59
STRÅLBEHANDLING EFTER PARTIELL MASTEKTOMI VID DUKTAL CANCER IN SITU (DCIS)	59
SAMMANFATTNING POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING	59
REKOMMENDATIONER GÄLLANDE POSTOPERATIV ADJUVANT STRÅLBEHANDLING	61
<i>Indikationer</i>	61
<i>N0 sjukdom</i>	61
<i>N+ sjukdom</i>	62
<i>N+ sjukdom</i>	63
SYSTEMBEHANDLING	65
ADJUVANT SYSTEMBEHANDLING	65
ETABLERADE RESULTAT FRÅN ADJUVANTSTUDIER	66
<i>Adjuvant behandling med aromatashämmare</i>	70
<i>Adjuvant trastuzumab</i>	78
<i>Adjuvant bisfosfonatterapi</i>	80
<i>Samordning mellan adjuvant tamoxifen ± kemoterapi ± radioterapi</i>	82
<i>Prediktion av vilka som har nytta av behandling eller inte</i>	82

<i>Aktuella frågeställningar för optimering av den adjuvanta terapin</i>	83
BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER FÖR ADJUVANT TERAPI	84
<i>Övergripande rekommendation</i>	84
<i>Kemoterapi</i>	85
<i>Endokrin terapi</i>	85
<i>HER2/neu-positiv primär bröstcancer och adjuvant trastuzumabterapi</i>	86
<i>Adjuvant bisfosfonatterapi</i>	86
NEOADJUVANT TERAPI OCH LOKALT AVANCERAD BRÖSTCANCER	86
<i>Bakgrund</i>	86
<i>Aktuella frågeställningar</i>	88
<i>Behandlingsrekommendationer för neoadjuvant terapi av lokalt avancerad och operabel bröstcancer</i>	88
METASTATISK SJUKDOM	89
<i>Bakgrund</i>	89
<i>Hormonell terapi vid metastatisk sjukdom</i>	89
<i>Kemoterapi vid metastatisk sjukdom</i>	92
<i>Bisfosfonater vid metastatisk sjukdom</i>	96
<i>Tillväxtfaktorerna erythropoietin och G-CSF/GM-CSF</i>	96
<i>Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom</i>	97
<i>Behandlingsrekommendationer för metastatisk bröstcancer</i>	97
REKONSTRUKTIV KIRURGI	123
KÄNSLOMÄSSIGA REAKTIONER RELATERADE TILL BRÖSTBEVARANDE KIRURGI, MASTEKTOMI OCH REKONSTRUKTION (EVIDENSNIVÅ III, IV)	123
ONKOPLASTIKKIRURGI VID BRÖSTBEVARANDE KIRURGI (EVIDENSNIVÅ III, IV)	123
REKONSTRUKTIVA TEKNIKER VID BRÖSTBEVARANDE KIRURGI	124
<i>Mobilisering av körtelvävnaden +/- lokal lambå (evidensnivå III, IV)</i>	124
<i>Med anpassad reduktionsplastik (OPB-reduktion) +/- kontralateral reduktionsplastik (evidensnivå III, IV)</i>	124
REKONSTRUKTION EFTER MASTEKTOMI	125
REKONSTRUKTIVA TEKNIKER EFTER MASTEKTOMI	125

<i>Rekonstruktion med implantat</i>	125
<i>Rekonstruktion med lambå och implantat</i>	125
<i>Rekonstruktion med autolog (kroppsegen) vävnad (plastikkirurgisk kompetens krävs)</i>	126
<i>Omedelbar rekonstruktion (evidensnivå III, IV)</i>	126
<i>För- och nackdelar med olika rekonstruktionsmetoder vid omedelbar rekonstruktion (evidensnivå III, IV)</i>	127
<i>Riktlinjer för när omedelbar rekonstruktion vid mastektomi kan tillämpas (rekommendationsgrad B)</i>	127
SAMMANFATTNING	130
ÄRFTLIG BRÖSTCANCER	136
BRÖSTCANCERBEHANDLING AV ÄLDRE KVINNOR	137
ALLMÄNNA PRINCIPER FÖR PRIMÄRUTREDNING OCH KIRURGI	138
POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING	139
POSTOPERATIV KEMOTERAPI	140
POSTOPERATIV ENDOKRIN BEHANDLING	140
POSTOPERATIV TRASTUZUMABBEHANDLING	140
UPPFÖLJNING EFTER BEHANDLING	141
UTVECKLINGS- OCH FÖRBÄTTRINGSMÖJLIGHETER	141
<i>Bättre primärt omhändertagande</i>	141
<i>Tidig diagnostik</i>	141
<i>Fortsatt forskning</i>	141
<i>Förändring av attityder</i>	142
FERTILITET OCH GRAVIDITET VID BRÖSTCANCER	146
UTREDNING.....	146
<i>Metastasutredning</i>	146
KIRURGI.....	146
<i>Sentinel node</i>	147
STRÅLBEHANDLING	147
KEMOTERAPI.....	147

<i>Tidpunkt för start av kemoterapi</i>	147
ENDOKRIN BEHANDLING	148
GRAVIDITET EFTER BRÖSTCANCERBEHANDLING.....	149
<i>Förlust av fertilitet</i>	149
<i>GnRH-profylax</i>	149
<i>Embryofrysning</i>	150
<i>Äggfrysning</i>	150
<i>Vävnadsfrysning</i>	150
LOKALA ÖSTROGENBRISTSYMTOM.....	154
PATOGENES	154
BEHANDLING	154
<i>Lokalbehandling med hormonella preparat</i>	154
<i>Östriol</i>	154
<i>Östradiol</i>	154
LOKALBEHANDLING MED ICKE-HORMONELLA PREPARAT	155
<i>Hormonfri vaginalgel, Replens</i>	155
TERAPIREKOMMENDATIONER	155
SAMMANFATTNING VAGINALT ÖSTROGEN	155
UPPFÖLJNING	158
VARFÖR ETT UPPFÖLJNINGSPROGRAM?.....	158
VEM SKA SKÖTA KONTROLLERNA OCH HUR OFTA?	159
RIKTLINJER	159

Inledning

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor i Sverige. Ungefär var tionde kvinna kommer någon gång 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 symtomatologisk behandling i fall där bot inte är möjlig. Under senare år har det tillkommit nya kunskaper om riskfaktorer för sporadisk cancer och om mekanismer kring uppkomst av ärftlig bröstcancer. Det pågår också försök att med hormonell behandling förebygga insjuknande i bröstcancer.

Modern bröstcancerbehandling förutsätter ett multidisciplinärt samarbete. Det tillhör i dag "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 regionala onkologiska centra tillhandahålla vårdprogrammen och adress till kontaktpersoner.

Definition

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

Epidemiologi

Lars Holmberg, 2002

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 1997, Kelsey 1993a). 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 1997). År 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 s.k. födelsekohortmetodik påvisa att risken att få bröstcancer hade ökat trefaldigt hos kvinnor födda på 1950-talet jämfört med kvinnor födda på 1880-talet (Persson et al. 1993).

Risken att insjukna i bröstcancer ökar betydligt med åldern. Antalet nya fall av bröstcancer inom olika åldersgrupper framgår av tabell 1.

Tabell 1. Antal nya fall av bröstcancer hos kvinnor inom olika åldersgrupper, 1997 (Cancer incidence in Sweden, 1997).

Ålder (år)	Bröstcancer antal	Bröstcancer procent
10–29	16	0,3
30–39	200	3,4
40–49	865	14,9
50–59	1 463	25,1
60–69	1 242	21,3
70–79	1 129	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, cirka 1 500 dödsfall per år i Sverige (Dödsorsaker 92, SCB). Bröstcancer svarar för cirka 3 % av den totala mortaliteten hos kvinnor i Sverige. Den åldersspecifika bröstcancer mortaliteten 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, cirka 15 %. För kvinnor som insjuknat innan 50 års ålder förblir bröstcancer den vanligaste dödsorsaken upp till 20–30 år efter diagnos (Rutqvist 1983). 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 iaktas i de flesta länder. Huvudorsak till skillnaden mellan incidens och mortalitetutveckling torde vara förbättrad tidig diagnostik i kombination med en ökad observans hos kvinnor. Detta leder till att sjukdomen diagnostiseras 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 eventuellt aldrig skulle ha hotat patientens liv, även om den förblivit oupptäckt. Detta är ett av problemen beträffande hälsoundersökning med mammografi (se nedan).

Antalet nydiagnostiserade 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 cirka 40 000 kvinnor som opererats för bröstcancer men som inte uppvisar några tecken på sjukdomsaktivitet. Därtill kommer cirka 3 000 kvinnor som lever med aktiv bröstcancersjukdom.

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 stor betydelse för bröstcancerens uppkomst. Studier på befolkningsgrupper som emigrerat från lågrisk- till högriskländer visar att kvinnorna redan i andra och tredje generationsled efter utvandringen börjar anta samma riskmönster som kvinnorna i det nya värdlandet. Ytterligg 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 det 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 bröstcancerriksk. 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 menarke och sen menopaus ökar risken, medan fullgången graviditet, särskilt i ung ålder, är skyddande. Amning är också skyddande. En tidigare historia av benign bröstsjukdom (särskilt i fall där

bröstkörtelvävnaden uppvisat atypi) samt vissa mammografiska mönster (s.k. P2/DY) är associerat med förhöjd risk. Alla dessa faktorer, särskilt de som är 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. 1993, Kelsey 1993b, Lambe 1995). Tyvärr lämpar sig ingen av dessa faktorer särskilt väl för primär prevention.

För några andra exponeringar finns det fynd som starkt talar för ett samband med bröstcancerrisk, men fynden står inte helt oemotsagda. De måste ändå anses som möjliga bakgrundsfaktorer men ytterligare klarläggande behövs (Adami et al. 1990, Adami 1995, McPherson 1994). Långtidsbruk av p-piller kan möjligen öka risken för uppkomst av premenopausal bröstcancer. Lång tids hormonsättning för klimakteriebesvär har associerats med förhöjd risk, och det synes i detta fall sannolikt att östrogener i kombination med progesteron ökar risken mer än enbart östrogen. Det finns också flera fynd som talar för att alkoholkonsumtion ökar bröstcancerrisken, men den kan eventuellt bara vara en avspeglning av ett livsstilmönster som på annat sätt är 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 man associerat risken 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. 1989, Hoskins et al. 1995). 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. Hos ytterligare 15 % kan man spåra en familjär anhopning av bröstcancerfall utan att man ser en direkt genetisk koppling. Det är tänkbart att fler bröstcancerfall än vad vi i dag 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 gjort det möjligt att lokalisera den genetiska defekten.

Den först beskrivna bröstcancer-genen på kromosom 17 är den s.k. BRCA 1-genen. Mutationer i BRCA 1 beräknas kunna förklara cirka 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. 1993). Ett flertal genetiska skador som ger upphov till en ökad risk för bröstcancer har beskrivits vilket gör det möjligt att genetiskt testa ärftlig cancer. Denna utveckling befinner sig för närvarande i ett

ytterst intensivt skede (American Society of Human Genetics 1994) . 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.

Referenser

1. Adami, H.O., Adams, G., Boyle, P., Ewertz, M., Lee, N. et al. (1990). Breast cancer etiology. *Int J Cancer*, 5:22–39.
2. Adami, H.O., Persson, I., Ekblom, A., Wolk, A., Pontén, J. & Trichopoulos, D. (1995). The aetiology and pathogenesis of breast cancer. *Mutation Res*, 333:29–35.
3. American Society of Human Genetics (1994). Statement of the American society of human genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Hum Gen*, 55:I–IV.
4. Cancer incidence in five continents (1992). Vol.VI. IARC scientific publications. No. 120. Lyon.
5. Statistiska centralbyrån (1992). *Dödsorsaker 1992*. Stockholm.
6. Easton, D.E. et al. (1993). Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer - results from 214 families. *Am J Hum Genet*, 52:678–701.
7. Kelsey, J.L. (1993 a). Breast cancer: Magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev*, 15:7–16.
8. Kelsey, J.L. (1993 b). Breast cancer epidemiology: Summary and future directions. *Epidemiol Rev*, 15:256–63.
9. Lambe, M. (1995). *Pregnancy and breast cancer*. Diss. Uppsala Universitet.
10. Lynch, H.T., Marcus, M.M., Watson, P., Conway, T., Fitzsimmons, M.L. & Lynch, J.F. (1998). Genetic epidemiology of breast cancer. I Lynch, H.T. & Hirayama, T. (red.). *Genetic epidemiology of cancer*. S. 289–332. Boca Raton: CRC Press Inc.
11. McPherson, K., Steel, C.M. & Dixon, J.M. (1994). Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*, 309:1003–6.
12. Persson, I., Bergström, R., Sparén, P., Thörn, M. & Adami, H.O. (1993). Trends in breast cancer incidence in Sweden 1958–1988 by time period and birth cohort. *Br J Cancer*, 68:1247–53.
13. Petit, J.Y., Mouriessse, H., Riejtens, M., Gill, P., Contesso, G. & Lehmann, A. (1994). 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*, 94:115–19.
14. Pike, M.C., Spicer, D.V., Dahmouch, L. (1993). Press, M.F. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*, 15:17–35.
15. Pontén, J., Holmberg, L., Trichopoulos, D., Kallioniemi, O.P., Kvåle, G et al. (1990). Biology and natural history of breast cancer. *Int J Cancer*, 5:5–21.
16. Rutqvist, L.E. (1983). *On breast cancer incidence and survival*. Diss. Karolinska Institutet, Stockholm.

Anatomi

Bröstet sträcker sig från nivån av andra eller tredje revbenet ned till sjätte eller sjunde sternocostaleden 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 upp 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 subkutan fascia som utgör en fortsättning av det fascieplan som Scarpas fascia bildat på buken och nedom. Bakåt når vävnaden den ytliga pectoralisfascian. Från den subkutana fasciestrukturen går de Cooperska ligamenten – stödjande fasciestrukturer – in i bröstvävnaden. Det är dessa ligament som ibland dras in i den skirrösa 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 m. 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 pectoralismusklerna och via grenar från a. axillaris. Venöst avflöde sker via subkutana 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 interkostalnerverna. I axillen finns flera viktiga nervgrenar även nedanför axillplexus. Om de två första interkostobrakialnerverna 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 vingskapula. N. thoracodorsalis förlöper diagonalt nedåt och utåt på m. subscapularis 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 pectoralismusklerna, samt den centrala gruppen nedåt bakåt mot m. subscapularis nära n. thoracodorsalis.

Bröstet byggs till stora delar upp 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 15–20 centrala samlingsgångar. Bröstkörtelvävnaden byggs upp av 15–20 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 myoepitelceller 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

Sten Thorstenson, januari 2007

Histopatologisk klassifikation (och gradering)

Flera olika sätt att dela in bröstcancer finns beskrivna. Dels finns ett flertal klassifikationssystem som bygger på tumörens histopatologiska utseende, dels den väletablerade TNM-klassifikationen.

I Sverige har bröst-KVAST-gruppen (kvalitets och standardiseringsgruppen för bröstkörtelförändringar, Svensk förening för klinisk patologi, <http://www3.svls.se/sektioner/pa/>) i bröst-KVAST dokumentet (reviderat 2006) förordat klassifikationssystemet (och tillhörande SNOMED, ICDO/3-koder) enligt WHO 2003 för att beskriva tumörernas mikroskopiska utseende.

Man skiljer på icke-invasiv cancer (CIS) och invasiv cancer.

Icke-invasiv cancer delas upp i ductal cancer in situ (DCIS) och lobulär cancer in situ (LCIS).

Gradering av DCIS baseras på kärnatypi och förekomsten av nekros (för detaljinformation se bröst-KVAST dokumentet). Före mammografiscreening var DCIS en ovanlig förekomst, men har därefter kommit att svara för 15–20 % av all nydiagnostiserad bröstcancer. En anledning till detta är att den inte sällan är förenad med typiska mikroförfalkningar vilka lätt framträder vid mammografi.

Den invasiva canceren domineras av ductal cancer NOS (not otherwise specified, 40-75%). Frekvensintervallet beror på hur man väljer att subindela ductal cancer. Nottinghamgruppen har t.ex. en undergrupp av ductal cancer som benämns *tubular mixed cancer* vilket gör, att ductal cancer NOS reduceras i frekvens.

Den näst största gruppen är invasiv lobulär cancer (5–15 %).

Andra specificerade invasiva cancrar är t.ex. tubulär cancer (2–7 %), medullär cancer (1–7 %), invasiv cribriform cancer (0,8–3,5 %), mucinös cancer (2 %), invasiv papillär cancer (< 1–2 %) och invasiv mikropapillär cancer (< 2 %). Fler finns men är mindre frekventa.

Alla invasiva cancrar oberoende av typ kan och ska graderas under förutsättning att tumörstorleken och fixeringskvaliteten tillåter. Graderingen (Nottingham histologic grade, NHG) är en ”tung” och reproducerbar prognostisk faktor om den utförts korrekt (se bröst-KVAST dokumentet). Tillsammans med axillärt lymfkörtelstatus och tumörstorlek kan NHG bilda ett prognostiskt index (Nottingham prognostic index, NPI), som ger en detaljerad skiktning i olika prognostiska grupper.

Stadieindelning

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

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

Den klassifikation som användes i dag 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 när det gäller axillengementet där den kliniska bedömningen har mycket låg sensitivitet och specificitet. Mammografi är ett mycket bra hjälpmedel för att bedöma primärtumörens storlek, men ger missvisande information vid vissa typer av CIS och förstås ingen information alls vid röntgennegativ tumör.

TNM-indelning

Klinisk indelning: baseras på klinisk undersökning

Primärtumör

T0 Inga tecken till primärtumör i bröstet

Tis Carcinoma in situ eller Pagets sjukdom utan palpabel tumör

T1mic Mikroinvasion 1 mm eller mindre mätt på största diametern

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 toraxvägg eller hud. Alla tumörer som ger hudödem (inkluderande peau d'orange) och/eller inflammatoriska tecken. Observera att hudindragning som beror på engagement av Cooperska ligament och inte på grund av direkt överväxt inte klassificeras som 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 mammaria interna

Fjärrmetastaser

M0 Inga tecken till fjärrmetastaser

M1 Tecken till fjärrmetastaser. (Observera att lymfkörtelengagement på halsen, supraklavikulärt eller i kontralaterala axillen således är fjärrmetastaser i denna klassifikation och påverkar inte N-klassifikationen.)

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.

Submikrometastaser ($\leq 0,2$ mm) klassificeras såsom pN0 medan mikrometastaser (≤ 2 mm men $> 0,2$ mm) klassificeras som pN1mi. pN-status kan baseras enbart på sentinel node och bör då anges med suffixet (sn), t.ex. pN1mi(sn).

Referenser

WHO (2003). *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press.

Prognostiska och behandlingsprediktiva faktorer

Mårten Fernö, oktober 2009

Sammanfattning av rekommendationer i Sverige

Prognostiska faktorer: Tumörstorlek, lymfkörtelstatus, fjärrmetastaser, histologisk grad, HER2, ålder, progesteronreceptor (PgR) och proliferationsmarkör (Ki67 eller cyklin A).

Behandlingsprediktiva faktorer vid val av behandling vid såväl primär bröstcancer (adjuvant behandling) som vid metastaserande sjukdom: Östrogen (ER) för bedömning av känslighet för endokrin behandling och tillväxtfaktorreceptorn HER2 vid behandling med antikroppar (trastuzumab). PgR kan ge viss tilläggsinformation i den ER-positiva gruppen. Vid spridd sjukdom bör valet av behandling baseras på prov från metastasen.

Insamling av biologiskt material: För att kunna utvärdera den kliniska betydelsen av nya faktorer är det viktigt att, förutom paraffinbäddat material, även spara fryst tumörvävnad och blod.

Det finns två utmärkande drag i bröstcancers naturalhistoria. För det första är prognosen för stora grupper av bröstcancerpatienter god, många av dem får inga återfall efter primärbehandlingen. För det andra finns risk för sena återfall, speciellt för den receptorpositiva gruppen, även om antalet återfall är störst under de första fem åren efter sjukdomsdiagnosen. Det är därför meningsfullt att tala om prognos på både tio års och ännu längre sikt. Av de cirka 7 000 kvinnor som varje år får diagnosen bröstcancer i Sverige är en stor del redan botade av den primära operationen. Det är därför önskvärt att identifiera dessa så att de slipper onödig postoperativ behandling. En viss andel av patienterna botas av postoperativ radioterapi och/eller adjuvant medikamentell behandling. Cytostatika har många gånger god effekt som tillägg till endokrin behandling, men det finns undergrupper bland receptorpositiva patienter som inte har någon större nytta av cytostatika. Målsättningen är att bättre förstå sjukdomens biologi för att individualisera bröstcancerbehandlingen och därmed i görligaste mån undvika såväl under- som överbehandling. Till vår hjälp har vi olika prognostiska (förutsäger sjukdomens naturalförlopp) och behandlingsprediktiva (förutsäger behandlingkänslighet) faktorer.

Prognostiska faktorer i klinisk rutin

TNM-stadium (tumörstorlek, lymfkörtelstatus och förekomst av fjärrmetastaser) är ett etablerat prognosinstrument. Förekomst och utbredning av tumörsjukdom i armhålans lymfkörtlar speglar förmodligen två viktiga dimensioner av balansen mellan tumör och värd vid tidpunkten för kirurgi. Å ena sidan reflekterar den sjukdomens utbredning i armhålan, hur länge sjukdomen har funnits och kan ha haft tid att breda ut sig. Å andra sidan avspeglas tumörens kapacitet att metastasera. Postoperativ behandling (medicinsk tilläggsbehandling +/- strålbehandling) ges till lymfkörtelnegativa patienter med någon eller flera riskfaktorer samt i princip till alla lymfkörtelpositiva patienter.

Histologisk grad är en riskfaktor som innefattar bedömning av tubulära formationen, grad av kärnatypi och mitosaktivitet (Elston et al. 1991). Övriga faktorer som rekommenderas i Sverige, förutom histologisk grad, är tumörstorlek, ålder, tillväxtfaktorreceptorn HER2 (c-erbB2), progesteronreceptorn (PgR) och någon av proliferationsmarkörerna Ki67 (de Azambuja et al. 2007) eller cyklin A (Ahlin et al. 2007). Internationellt används också kärlinvasion (Goldhirsch et al. 2009). Andra faktorer, som utvärderas i kliniska studier, är invasivitetfaktorer [urokinas-plasminogen-aktivatorn [uPA och dess inhibitor, PAI-1 (Jänicke et al. 2001, Look et al. 2002)] samt nya instrument som bygger på analyser av 70- respektive 21-genuttryck (Cardoso et al. 2008, Sparano et al. 2008). I uppdaterade rekommendationer från St Gallen ingår nu att resultat från validerade multigenanalyser kan beaktas när man tar ställning till om adjuvant kemoterapi ska ges eller inte i sådana fall då användandet av denna behandling är osäkert baserat på de konventionella faktorerna (Goldhirsch et al. 2009).

Behandlingsprediktiva faktorer i klinisk rutin

Bestämning av mängden östrogen (ER) och PgR används i dag för att bedöma om endokrin behandling kan ha effekt vid såväl den primära behandlingen av bröstcancer (adjuvant terapi) som vid diagnostiserad metastaserande sjukdom (palliativ behandling). ER har störst betydelse, men PgR kan ge tilläggsinformation i den ER-positiva gruppen (Stendahl et al. 2006, Fernö et al. 2000). I metaanalysen har PgR dock inget tilläggsvärde (EBCTCG 2005). Om en patient saknar hormonreceptorer i tumören är hormonell manipulation att betrakta som meningslös. ER och PgR bestäms i dag med immunhistokemisk metod i paraffinbäddat material. Gränsen för positivitet är satt till > 10 % infärgade cellkärnor, men en ytterligare gruppering rekommenderas av KVA-ST-gruppen eftersom effekten av endokrin behandling har visat sig korrelera positivt med mängden ER och PgR [(KVA-ST = kvalitets- och standardiseringskommittén inom Svensk förening för patologi) 0, > 0–10 %, 11–75 %, 76–100 %. Det finns också andra bedömningssystem där man beaktar både andelen positiva kärnor och färgintensitet (Harvey et al. 1999).

Tillväxtfaktorreceptorn HER2 är en annan prediktiv faktor, som behöver vara överuttryckt/amplifierad för att behandlingen med antikroppen trastuzumab ska vara meningsfull. Innehåll av HER2 analyseras först med immunhistokemisk (IHC) metod i paraffinbäddat material. Enligt rekommendationer från svenska bröstcancergrupper ska fall som klassas som 2+, 3+ eller osäker bedömning även analyseras med ISH (In Situ Hybridization), FISH (fluorescence ISH) eller CISH (chromatogenic ISH). ISH mäter genamplifiering, dvs. antalet kopior av HER2-genen. De som är positiva med ISH klassificeras som HER2-positiva/HER2-amplifierade. Fall som är negativa med IHC (0/1+) behöver inte analyseras med ISH och de klassas som HER2-negativa. Eftersom innehållet av ER, PgR och HER2 inte alltid är detsamma i primärtumör och i metastas rekommenderar man att valet av behandling vid spridd bröstcancer bör baseras på analysresultatet från metastas.

Kvalitetskontroll

Rutinmässigt använda metoder ska kontrolleras regelbundet. Tidigare utförda och publicerade reproducerbarhetsundersökningar i Sverige har visat att:

- det föreligger behov att förbättra reproducerbarheten för histologisk grad (Boiesen et al. 2000). Senaste undersökningen visar en något förbättrad överensstämmelse (Fernö et al. 2005).

- reproducerbarheten är mycket god för analys av ER och PgR i frysta bröstcancerprover (Fernö et al. 1997).
- reproducerbarheten är god vid bedömning av ER och PgR (IHC-metod) (Chebil et al. 2003).
- reproducerbarheten av analys och bedömning av HER2 är god (IHC) respektive mycket god (FISH) (Rydén et al. 2009)
- med utarbetade riktlinjer har reproducerbarheten för bestämning av S-fas avsevärt förbättrats (Baldetorp et al. 1995, 2003).

Svenska bröstcancergruppen, bröstcancergruppen inom KVAST och SweQA-bröstcancer (Swedish Quality Assurance) har till uppgift att organisera regelbundna kvalitetskontroller av histologisk grad, ER, PgR, HER2, Ki67 och cyklin A. KVAST-gruppen kommer att upprätta standardiserade riktlinjer för analys och bedömning av Ki67 och cyklin A, nyligen upptagna i rekommendationerna. Det är också viktigt att alla metodförändringar görs på ett kontrollerat sätt och att man är medveten om vilka konsekvenser dessa får, exempelvis på andelen positiva fall och för analysens prognostiska eller prediktiva värde.

Nya utvecklingslinjer

Dagens prognostiska och behandlingsprediktiva instrument är relativt okänsliga. Det finns patienter med god prognos, enligt dagens prognosinstrument, som ändå får återfall. Det finns också exempel på det omvända, dvs. patienter som bedöms ha en dålig prognos men ändå klarar sig från återfall. Patienter som får återfall trots adjuvant behandling hade kanske haft bättre nytta av annan behandling. En anledning till detta är att vi har otillräcklig molekylärbiologisk kunskap när det gäller de grundläggande stegen i naturalhistorien, t.ex. progress från cancer in situ till invasiv cancer, hur det komplexa samspelet mellan olika cancerceller fungerar liksom mellan cancerceller och omgivande ”normala” celler, hur den okontrollerade tillväxten regleras, hur olika faktorer är involverade i spridning, kärlnybildning och etablering av enstaka fjärrmetastatiska celler och slutligen hur effekten av olika behandlingar regleras på molekylärbiologisk nivå. Det krävs förmodligen andra tekniker för att närmare belysa de komplexa samspel som finns mellan olika celler, tumörfaktorer och behandlingar. Med farmakogenomik kan man studera hur variationer i gener och genprodukter påverkar behandlingssvaret. Dessa analyser kan, förutom att vara riktade mot specifika markörer (t.ex. HER2, topoisomeras II α , p53) och genpolymorfier, också omfatta analys av tusentals faktorer på DNA-, RNA- och proteinnivå med ”arraybaserade” tekniker och metoder inom proteomics. Lovande resultat har erhållits på RNA-nivå (med cDNA-mikroarray eller oligonukleotidarray (van't Veer et al 2002, Bonnefoi et al. 2007, Wang et al. 2005, Pawitan et al. 2005). För närvarande pågår ett intensivt arbete med dessa nya tekniker. Man har bland annat visat att man genom genexpressionsanalys kan dela upp histologisk grad 2 i två undergrupper, en med en dålig och en med en god prognos (Ivshina et al. 2006, Sotirou et al. 2006). Betydelsen av stromala genuttryck har också belysts (Finak et al. 2008, Farmer et al. 2009), liksom att det finns genprofiler som korrelerar med effekt av såväl antracyclin- som taxaninnehållande regimer (Bonnefoi et al. 2007). Ett alternativt tillvägagångssätt är att med RT-PCR (realtids poly-chain reaction) utvärdera betydelsen av ett index bestående av ett antal förvalda faktorer (Sparano et al. 2008, Paik et al. 2004). Analys av specifika tumörmarkörer/genpolymorfier i blod skulle kunna användas för att få information om tumörspridning, följa behandlingens effekt och studera om genetiska normalvariationer påverkar behandlingens effekt och biverkningsmönster.

De moderna teknikerna innebär sålunda stora möjligheter. Patienterna bör informeras om dessa och beredas tillfälle att godkänna att prover sparas i biobank (se Insamling av biologiskt material nedan).

Följande nya specifika faktorer och omfattande analyser av gener och genuttryck är under utvärdering:

- *Kärlinvasion* har i flera studier givit prognostisk information och ingår i rekommendationerna från St Gallen (Goldhirsch et al 2005). Prospektiva studier saknas emellertid.
- *Topoisomeras-IIa* har i enskilda studier (Järvinen et al. 2000, Tanner et al. 2006) visat sig korrelera med effekten av antracykliner. Bekräftande studier behövs.
- *p53* utvärderas i dag i en klinisk studie (BIG p53-studien) som markör för effekt av taxaner som tillägg till antracykliner.
- *Ki67* och *cyklin A* är proliferationsmarkörer för bedömning av prognos (de Azambuja et al. 2007, Ahlin et al. 2007). Förutom prognostisk betydelse kan de ha behandlingsprediktiv betydelse för effekt av cytostatika. *Ki67* har också visat sig vara en användbar faktor för att monitorera effekten av neoadjuvant behandling.
- *Cancerceller och tumörmarkörer i benmärg och blod*. Flera studier har noterat ett samband mellan förekomsten av cytokeratinpositiva celler i benmärgen och försämrad överlevnad i olika stadier av bröstcancer (Braun et al. 2000, Ozbas et al. 2003). Metoden är dock inte färdigutvecklad eller färdigutvärderad för att kunna användas i klinisk rutin. Man letar också i blod efter specifika tumörmarkörer och proteinmönster som är av betydelse för fortsatt handläggning av sjukdomen. För monitorering av behandlingseffekten vid metastaserande bröstcancer har FDA godkänt en metod (CellSearch) för att bestämma antalet cirkulerande tumörceller i blod (Cristofanilli et al. 2004).
- *Andra tumörbiologiska faktorer/system som kan vara av klinisk betydelse*. Förutom ovan nämnda faktorer pågår forskning kring faktorer som ingår i olika signalvägar och system, såsom apoptos, angiogenes (t.ex. *vascular endothelial growth factor* och dess receptorer), cellcykeln (t.ex. *andra cykliner än cyklin A*), och invasivitet (t.ex. *matrix-metalloproteaser, tissue-metalloproteas-inhibitorer*).
- *Omfattande analyser av gener och genuttryck på DNA-, RNA- och proteinnivå*. Initiala lovande studier måste konfirmeras i stora och väl dokumenterade patientmaterial. Analyserna måste också kvalitetsmässigt utvärderas med avseende på reproducerbarhet, tumörheterogenitet, provhantering etc.
- *Genetiska polymorfier* kan vara betydelsefulla för hur läkemedel metaboliseras. Ett exempel är olika genetiska varianter av *CYP2D6* som påverkar enzymaktivitet och metabolismen av tamoxifen till dess mest aktiva metabolit, endoxifen. Polymorfier av *CYP2D6* har visat sig ha betydelse för prognosen för patienter som behandlats med adjuvant tamoxifen (Goetz et al. 2008, Wegman et al. 2005).
- *Patientrelaterade faktorer*. Förutom ålder vid diagnos, polymorfier och hereditet diskuteras i dag också betydelsen av andra patientrelaterade faktorer, såsom BMI (Body Mass Index), motion, etnicitet och socioekonomi.

När ska en faktor användas i klinisk rutin?

Det finns i dag ett stort antal exempel på faktorer som i initiala studier visat sig vara lovande, men som i andra givit motsatta resultat. På samma sätt som man i dag använder sig av evidensbaserad medicinsk behandling, bör användandet av prognostiska och

behandlingsprediktiva faktorer också vara evidensbaserat. Bland annat ska följande aspekter uppfyllas: resultat i retrospektiva undersökningar ska upprepas i prospektiva kliniska och/eller i retrospektiva metanalyser (Altman et al. 1998, Hayes et al. 1998). Exempel på faktorer som uppfyller detta är: uPA och PAI-1 (Jänicke et al. 2001, Look et al. 2002). Den nya faktorn måste också utvärderas i förhållande till redan etablerade. Ger den någon tilläggsinformation? Innan faktorn kan användas rutinmässigt ska man också ha gjort nödvändig kvalitetskontroll av analysmetoden. Man bör också ta hänsyn till i vilket patientmaterial faktorn är utvärderad, med avseende på eventuell selektion, och om patientmaterialet är populationsbaserat.

För närvarande pågår prospektiva kliniska studier för att belysa betydelsen av 70-genprofilen (MINDACT), 21-gensignaturen (TAILORx) och uPA/PAI-1 (NNBC-3). För utvärdering av avancerade tekniker (t.ex. array-baserade) och nya klassificeringssystem är det viktigt att noga överväga vilken statistisk beräkningsmodell som är lämpligast att använda (Pepe 2006).

Insamling av biologiskt material

Målsättning

Eftersom analyser av vävnadsmaterial är av stor vikt för forskning och utveckling av nya behandlingsmetoder, och också kan vara betydelsefulla för behandlingen av enskilda patienter, bör man sträva efter att samla in biologiskt material från så många bröstcancerpatienter som möjligt. Detta är särskilt viktigt för patienter som deltar i kliniska studier. Insamlandet bör också, om möjligt, utvidgas till att gälla vävnad från metastaser för att se om primärtumörens egenskaper ändras under tumörprogressionen. Val av behandling vid spridd bröstcancer bör idealt baseras på metastasernas egenskaper och inte enbart på primärtumörens. Patientens godkännande av att vävnad sparas i bank ska dokumenteras.

Tumörbank

Ovanstående analyser kan utföras i tumörvävnad och/eller i blod. Paraffininbäddad vävnad sparas i princip alltid. Att göra tissue mikroarray kan vara ett praktiskt sätt att samla paraffininbäddat material från många patienter för att sedan med t.ex. immunohistokemi och in situ-hybridisering utvärdera betydelsen av nya faktorer. Många nya tekniker (cDNA mikroarray, oligonukleotide array och metoder inom proteomik) kräver, åtminstone för närvarande, ofixerat fryst material (vävnadsbiopsi eller finnålsaspirat). I blod används både serum/plasma och helblod, beroende på vad man vill analysera.

Prover

Prover bestående av ofixerat material (vävnadsbiopsi, finnålsaspirat, blod) bör tas om hand och förvaras enligt strikta rutiner. Vävnadsprovernas representativitet och kvalitet måste verifieras. Proverna ska lagras och dokumenteras på ett sådant sätt att det går att koppla ihop information om tumörbankens innehåll med kliniska data. Dessutom ska man enkelt kunna få en överblick av såväl in- och uttag som behållning i banken.

Hur ska tumörbanken användas?

Efter godkännande från forskningsetiska kommittéer bör bröstcancergruppen inom respektive region ha ett avgörande inflytande på hur banken disponeras. För den praktiska

handläggningen bör man utse en speciell grupp, vars ansvar är att se till att de uppsatta rutinerna fungerar och att det finns anvisningar för hur proverna ska användas.

Referenser

Ahlin C., Aaltonen, K., Amini R.M., Nevannlinna, H., Fjällskog, M.L. & Blomqvist C. (2007). Ki67 and cycklin A as prognostic factors in early breast cancer. What are the optimal cut-off values. *Histopathol*, 51:491–8.

Altman, D.G. & Lyman, G.H. (1998). Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 52: 289–303.

Baldetorp, B., Bendahl, P-O., Fernö, M. & Stål, O. (2003). Improved DNA flowcytometric DNA ploidy status and S-phase reproducibility between 15 laboratories in analysis of breast cancer using generalized guidelines. *Cytometry Part A* 56A:1–7.

Boiesen, P., Bendahl, P-O., Anagnostaki, L. et al. (2000). Histologic grading in breast cancer - Reproducibility between seven pathologic departments. *Acta Oncologica*, 39:41–5.

Bonnefoi, H., Potti, A., Delorenzi, M. et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol*, 8:1071–8.

Braun, S., Pantel, K., Müller, P. et al. (2000). Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *Lancet*, 342:525–33.

Cardoso, F., van't Veer, L., Rutgers, E. et al. (2008). Clinical application of the 70-gene profile: The MINDACT trial. Review article. *J Clin Oncol*, 26:729–35.

Chebil, G., Bendahl, P-O. & Fernö, M. (2003). Estrogen and progesterone receptor assay in paraffin embedded breast cancer - reproducibility of assessment. *Acta Oncol*, 42:43–7.

Cristofanilli, M., Budd, T., Ellis, M. et al. (2004). Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *New Engl J Med*, 351:781–91.

de Azambuja, E., Cardoso, F., de Castro, Jr. G. et al. (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer*, 96:1504–13.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365:1687–717.

Elston, C.W. & Ellis, I.O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathol*, 19:403–10.

Farmer, P., Bonnefoi, H., Anderle, O. et al. (2009). A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Nat Med*, 15:68–74.

Fernö, M., Bendahl, P-O., Nordgren, H. & Thorstenson, S. (2005). *Histologisk gradering vid bröstcancer – reproducerbarhet mellan 27 patologavdelningar i Sverige*. Medicinska riksstämman.

Fernö, M., Stål, O., Baldetorp, B. et al. (2000). Results of two or five years of adjuvant tamoxifen correlated to steroid receptor and S-phase levels. *Breast Cancer Res Treat*, 59:69–76.

Finak, G., Bertos, N., Pepin, F. et al. (2008). Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. *Nat Med Nature Medicine*, 14:518–27.

Goetz, M.P., Kamal, A. & Ames, M.M. (2008). Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther*, 83, 160–6.

Goldhirsch, A., Glick, J.H., Gelber, R.D., et al. (2005). Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*, 16:1569–83.

Harvey, J.M., Clark, G.M., Osborne, C.K. & Allred, DC. (1999). Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 17:1474–81.

Hayes, D.F., Trock, B. & Harris, A.L. (1998). Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful. *Breast Cancer Res Treat*, 52:305–19.

Ivshina, A.V., George, J., Senko, O. et al. (2006). Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Res* 66:10292–301.

Jänicke, F., Precht, A., Thomssen, C., et al. (2001). Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst*, 93:913–20. Look, M., van Putten, W., Duffy, M. et al. (2002). Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in 8,377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 94:116–28.

Järvinen, T.A., Tanner, M., Rantanen, et al. (2000). Amplification and deletion of topoisomerase Iialpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol*, 156:839–47.

Look, M., van Putten, W., Duffy, M. et al. (2002). Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in 8,377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 94:116–28.

Ozbas, S., Dafydd, H. & Purushotham, A.D. (2003). Review. Bone marrow micrometastases in breast cancer. *Br J Surg*, 90:290–301.

Paik, S., Shak, S., Tang, G. et al. (2004). A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. *N Engl J Med*, 351:2817–26.

Pawitan, Y., Bjöhli, J., Amler, L. et al. (2005). Gene expression profiling spares early breast cancer patients from adjuvant therapy: derived and validated in two population-based cohorts. *Breast Cancer Res* 7:953–964.

Pepe, M.S. (2006). Evaluating technologies for classification and prediction in medicine. *Stat Med*, 24: 3687–96. Erratum in: *Stat Med*, 25: 2340. Rydén, L., Haglund, M., Bendal, P-O. et al. (2009). Reproducibility of human epidermal growth factor receptor 2 analysis in primary breast cancer - A national survey performed at pathology departments in Sweden *Acta Oncol*, 7:1–7. [Epub ahead of print].

Sotirou, C., Wirapati, P., Loi, S. et al. (2006). Gene expression profiling in breast cancer: Understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Nat Cancer Inst*, 98:262–72.

Sparano, J. & Paik, S. (2008). Development of the 21-gene-assay and its application in clinical practice and clinical trials. A review. *J Clin Oncol*, 26:721–8.

Stendahl, M., Rydén, L., Nordenskjöld, B., Jönsson, P-E., Landberg, G. & Jirström, K (2006). High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 12:4614–8.

Tanner, M., Isola, J., Wiklund, T. et al. (2006). Topoisomerase II α gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group trial 9401. *J Clin Oncol*, 24:2428–36.

van de Vijver, M.J., He, Y.D., van't Veer, L.J. et al. (2002). A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *New Engl J Med*, 347:1999–2009.

van't Veer, L.J., Dai, H., van de Vijver, M.J. et al. (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 415:530–6.

Wang, Y., Klijn, J.G.M., Zhang, Y. et al. (2005). Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*, 365:671–9.

Wegman, P., Vainikka, L., Stål, O. et al. (2005). Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res*, 7:284–90.

Diagnostik

Edward Azavedo och Gunilla Svane, 2005

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

Symtomgivande 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 (Johnsén et al. 1980). 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 (Johnsén et al. 1980, Leach et al. 1995, Jarlman 1991).

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 symtomgivande bröstförändringar att 90 % av dem med cancer har fått en klar diagnos preoperativt och att mindre än 50 % av de diagnostiska biopsier som utförs ger ett benigt svar (Breast surgeons group of BASO 95).

Diagnos vid hälsoundersökning

Vid mammografiskt påvisade icke symtomgivande 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 symtomgivande förändringar är cirka 95 % för tumörer över 10 mm i diameter och 70 % för de som är under 10 mm (van Oortmarssen et al 1990). I ett populationsbaserat screeningprogram som genomfördes som rutinsjukvård erhöles genomsnittligt 89 % sensitivitet (Thurfjell 1995). Punktion mot en icke symtomgivande förändring som inte kan kännas kräver användande av röntgen eller ultraljud för lokalisation. Diagnostiken är i dessa fall ofta svår, en rad gränsfall och förstadier till cancer upptäcks och handläggningen av dessa ofta intrikata problem kräver noggrant övervägande och samarbete, ofta i konferensform, med involverade specialister (Socialstyrelsens allmänna råd 1993:3). En

långt driven preoperativ diagnostik kan precis som vid symtom-givande förändringar bespara patienten onödiga och upprepade kirurgiska ingrepp (Azaredo et al. 1991, Andersson et al 1995) och oro samt leda till en mer individuellt anpassad kirurgisk behandling.

Differentialdiagnostik

Nedan beskrivs kortfattat några tillstånd där differentialdiagnostik gentemot cancer ibland vållar huvudbry. Framställningen täcker således inte alla de tillstånd som kan likna bröstcancer och är ingen systematisk framställning av problematiken vid benign bröstsjukdom (se Smallwood et al. 1990, Mansel 1992, Holmberg 1995).

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 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. En patient som har ett misstänkt innehåll i cystan vid pneumocystografi, som har blodigt cystinnehåll och där cystan snabbt recidiverar bör undersökas av en specialist. Cystor är vanligast i 40–50-årsåldern. Endast cirka 5 % av patienter som söker för cysta är under 30 eller över 55. (Smallwood et al 1990). Cystor förekommer även hos kvinnor som tidigare inte 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 30–45-årsåldern.

Ett så kallat stråligt ärr (radial scar) är en förändring som vi lärt känna egentligen först i och 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 på både teknisk och diagnostisk kvalitet (Azavedo et al. 1991). 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 mikroförcalkningar kan förekomma. Lesionens genes och cellulära ursprung är oklar, men man anser att det vanligen inte i sig rör sig om en neoplastisk eller preneoplastisk förändring (Page et al. 1987, Smallwood et al. 1990). I enstaka fall torde dock tubulär cancer kunna utvecklas ur stråliga ärr (Linell et al. 1980).

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 symtom bör galaktografi (duktografi) utföras för att hitta och lokalisera eventuella intraduktala förändringar såsom papillom och proliferationer (Okazaki et al. 1999). Meningarna går isär om papillomen är premaligna eller inte, men de flesta bröstkirurger förordar att de exstirperas som små lokala excisioner väggledda av metylenblåindikering. Operationsindikationen stärks vid fynd av multipla papillom.

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

Alla mastiter som inte förekommer i direkt anslutning till amning ska utredas närmare med tanke på differentialdiagnosen inflammatorisk cancer och/eller en cancer djupare i bröstet som stänger av 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 penicillin-asstabila bredspektrum preparat) sätts in och patienten ses igen efter 7–10 dagar 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.

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

Radiologisk bröstdiagnostik kräver såväl hög teknisk kvalitet och stor kunskap som erfarenhet. Man bör i möjligaste mån göra utredningen 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 ska vara delaktig i vårdkedjan genom att aktivt delta även i de pre- och post-operativa multidisciplinära bröstkonferenserna, bl.a. genom att demonstrera och diskutera den radiologiska utredning och bedömning som gjorts.

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 asymtomatiska patienter med blodprover eller olika bildtekniker (röntgen, ultraljud, DT, skintigrafier). 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. 1995 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 symtom. Uppemot 25 % av dessa patienter har upptäckbara metastaser (Leach et al. 1995). I första steget är huvudmotivet att finna förändringar som kan interferera med narkos och operativ behandling. Även dessa patienter

bör naturligtvis genomgå ytterligare utredningar om det finns symtom och om leverprover eller lungröntgen gör att man misstänker metastasering.

Referenser

Andersson, I., Rydén, S. & Karlberg, I. (1995). Mammografins kvalitet granskad. *Läkartidningen*, 35:3106–9.

Azavedo, E. & Svane, G. (1991). Radiological aspects of breast cancers detected through a breast cancer screening program. *Eur J Radiol*, 13:88–90.

Azavedo, E. & Svane, G. (1992). Radial scars detected mammographically in a breast cancer screening programme. *Eur J Radiol*, 15:18–21.

Holmberg, L. & Nordgren, H. Diagnostik av bröstcancer. I Rydén, S. (red.). *Bröstcancer*. Göteborg: Zeneca AB. S. 121–32.

Holmberg, L. (1995). Förändringar i mammarkörtlarna. I Dahlgren, S., Haglund, U. & Johansson, S.H. *Kirurgi i öppen vård*. Stockholm: Liber utbildning.

Jarlman, O. (1991). *Diagnostic transillumination of the breast*. Diss. Lund.

Johnsén, C., Bjurström, N. & Hultborn, A. (1980). Långtidseffekter av trippeldiagnostik vid sjukdomar i bröstkörteln. I Riksföreningen mot cancer. *Tidigupptäckt av bröstcancer*. Stockholm. S. 84.

Leach, S.D., Feig, B.W. & Berger, D.H. (1995). Invasive breast cancer. I Berger, D.H., Feig, B.W. & Fuhrman, G.M. (red.). *The MD Anderson surgical oncology handbook*. Boston: Little, Brown and Co.

Linell, F. & Ljungberg, O. (1980). Breast carcinoma. Progression of tubular carcinoma and a new classification. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 88:59–60.

Mansel, R.E. (red.). (1992). *Recent developments in the study of benign breast disease*. Gamforth: The Parthenon publishing group ltd.

Okazaki, A., Hirata, K., Okazaki, M., Svane, G. & Azavedo, E. (1999). Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiber-ductoscopy. *Eur Radiol*, 9:583–90.

Page, D. & Anderson, T. (1987). *Radial scars and complex sclerosing lesions*. Kapitel 9 i *Diagnostic histopathology of the breast*, Churchill Livingstone.

Smallwood, J.A. & Taylor, I. (red.) (1990). *Benigne breast disease*. London: Edward Arnold.

The breast surgeons group of the British association of surgical oncology. Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast cancer. (1995). *Eur J Surg Oncol*, 21:1–13.

Thurfjell, E. (1995). *Mammography screening. Methods and diagnostic results*. Thesis. Uppsala universitet.

van Oortmarsen, G.J., Habbema, J.D., van der Maas, P.J. et al. (1990). A model for breast cancer screening. *Cancer*, 66:1601–12.

Riktlinjer för kirurgi vid invasiv bröstcancer

Leif Bergkvist, Per-Ebbe Jönsson, Jan Frisell, Lars Holmberg, Anita Ringberg, januari 2007

Kirurgins roll

Kirurgin intar en framträdande roll i bröstcancerterapi (National institute of health consensus conference 1991, Sacks et al. 1993) och något realistiskt alternativ som kan ersätta kirurgi saknas för flertalet fall. För en majoritet av bröstcancerfallen leder kirurgi, enbart eller i kombination med lokal radioterapi, till livslång tumörfrihet. De randomiserade studierna över värdet av mammografiscreening har visat en minskning av mortaliteten i bröstcancer (evidensnivå I) vilket är ett starkt stöd för att många kvinnor kan botas från sin bröstcancer med enbart kirurgi eller kirurgi i kombination med radioterapi.

Kirurgi bidrar till lokal kontroll i bröst och axill som en del av botande behandling och även vid behandling av mer avancerade tumörer .

Det kirurgiska avlägsnade bröst- och axillpreparatet används som underlag för närmare tumörbiologiska analyser för att diagnostisera, karakterisera och stadieindela tumören. Denna information ligger till grund för prognosbedömningar och väsentliga terapibeslut.

Kirurgisk radikalitet ska i görligaste mån vara kombinerad med ett bra funktionellt och kosmetiskt resultat. Uppfylls inte dessa mål är neoadjuvant behandling för att minska tumörstorleken och/eller onkoplastikkirurgisk teknik tänkbara alternativ (se Riktlinjer för rekonstruktiv bröstkirurgi i vårdprogrammet). Observera att man ska ta core-bopsi från primärtumören innan den neoadjuvanta terapin påbörjas. På så sätt blir det möjligt att bestämma tumörmarkörer m.m. innan behandlingen. Vid palpabla axillkörtlar bör finnålsbiopsi tas från dessa.

Bröstbevarande kirurgi

Flera randomiserade studier har jämfört bröstbevarande kirurgi med olika former av mastektomi (Fischer et al. 1995, 2002, Morris et al. 1997, van Dongen et al. 1992, Veronesi et al. 1990, 2002). Dessa studier, som nu har en betryggande uppföljningslängd, lämnar underlag för flera slutsatser:

Bröstbevarande kirurgi är ett säkert medicinskt alternativ till mastektomi för unifokala tumörer (evidensnivå I) (Fischer et al. 2002, Veronesi et al. 2002). Eftersom bröstbevarande behandling endast studerats för unifokala tumörer är det viktigt att preoperativt utesluta multifokalitet med mammografi, alternativt ultraljud eller MRT vid röntgentäta bröst, när bröstbevarande kirurgi övervägs. Tumörens övre storleksgräns för bröstbevarande kirurgi är inte säkert fastställd, men studierna har inkluderat få patienter med tumörer större än 4 cm. Samtliga studier har också använt en indikationsgräns där relationen mellan tumörens och bröstets storlek ska vara sådan att 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 inte får vara genomväxta av tumör. De flesta studierna visar att risken för lokala återfall

ökar om resektionsmarginalen är involverad av tumör (Fredriksson et al. 2003, Park et al. 2000, Gage et al. 1996, Cowen et al. 2000), men inte alla (Peterson et al. 1999). Tiden till lokalt återfall påverkas av tillägg av cytostatika (Freedman et al. 1999). Det synes också klarlagt att ju mer extensiv kirurgi som har gjorts, desto mer minskar risken för lokalrecidiv postoperativt, både med och utan tillägg av strålbehandling (t.ex. vid en jämförelse mellan kvadrantektomi och s.k. lumpektomi) (Veronesi et al. 1990, Veronesi et al. 1990).

Postoperativ strålbehandling mot det kvarvarande bröstet är standardbehandling. Flera stora randomiserade studier har entydigt visat att andelen lokalrecidiv ökar om strålbehandling utesluts efter partiell mastektomi (evidensnivå I). I den senaste versionen av Oxfordgruppens metaanalys ser man dessutom en absolut överlevnadsvinst i storleksordningen 5 % efter 15 år (Clarke et al. 2005). Att avstå från att ge strålbehandling vid tidig bröstcancer bör endast ske inom ramen för studier och/eller vårdprogram. Acceptabel lokalrecidivfrekvens är arbiträr men bör inte överstiga 1 % per år. Risken för lokala återfall är större hos yngre personer, och här bör kompletterande boost ges mot operationsområdet. Se avsnittet Radioterapi i vårdprogrammet.

Mastektomi

På grund av minskad tumörstorlek vid diagnos, bl.a. beroende på mammografisk screening, har andelen mastektomier successivt minskat. Mastektomi är ett fullgott alternativ till bröstbevarande behandling med postoperativ strålbehandling och intar fortfarande en viktig plats i behandlingsarsenalen på flera indikationsområden (evidensnivå II):

- Om patienten själv av något skäl önskar mastektomi, trots att bröstbevarande kirurgi kunde vara ett säkert alternativ.
- Vid kliniskt och/eller mammografiskt multicentrisk tumör och vid tumörer där bröstpreparatet efter ett försök till partiell mastektomi visar en utbredd växt av tumör mikroskopiskt.
- Om mammografiska kriterier baserade på tumörutseende och tumörutbredning talar för hög risk för lokalrecidiv (Dalberg et al. 1996), eller om storleksrelationen mellan tumören och bröstet är sådan att ett bra estetisk resultat inte kan åstadkommas med partiell mastektomi.
- Lokalt recidiv efter tidigare partiell mastektomi. Ett nytt bröstbevarande ingrepp kan övervägas om patienten inte tidigare fått strålbehandling mot bröstet. Det finns dock inga randomiserade studier som ligger till grund för vilken kirurgisk behandling som är mest lämplig vid lokalrecidiv.
- Inflammatorisk tumör eller annan T4-tumör. Partiell mastektomi kan övervägas om tumören svarat väl på neoadjuvant cytostatika eller hormonterapi (downstaging). Studier har inte påvisat någon skillnad i överlevnad mellan dessa olika behandlingar, men något högre risk för lokalrecidiv efter partiell mastektomi (Kuerer et al. 2001, Wolmark et al. 2001, Stebbing et al. 2001). Vid stora tumörer som svarat dåligt på neoadjuvant behandling kan plastikkirurgisk kompetens vara nödvändig för att uppnå maximal radikalitet och hudtäckning. Mastektomi med eller utan omedelbar rekonstruktion är enda alternativet vid profylaktiska operationer.

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

Kirurgisk behandling av axillen

Undersökning av axillstatus ger prognostisk information och vägledning beträffande val av adjuvant terapi. Axillutrymning var tidigare standardingrepp för staging av axillen. Rätt utförd, då minst tio lymfkörtlar tas ut, har den ett högt diagnostiskt värde, med en sensitivitet på 97–98 % (Axelsson et al. 1992, Recht et al. 1995). Förekomst av lymfkörtelmetastaser är den enskilt starkaste prognostiska faktorn, trots en rad nya tumörmarkörer. Klinisk lymfkörtelstatus har låg sensitivitet och specificitet (Sacre 1986). Tumörkaraktistika och kliniska data om tumören räcker inte för att identifiera patienter med vare sig lymfkörtelpositivitet eller negativitet (Ravdin et al. 1994). Inte heller är modern bildiagnostik tillräckligt säker för att kunna ersätta axillkirurgi. Beträffande den terapeutiska effekten av axillkirurgi är det vetenskapliga underlaget dock inte lika tydligt som för den primära bröstkirurgin. Några praktiskt vägledande slutsatser framträder däremot tydligt.

Axillkirurgi är framför allt ett diagnostiskt ingrepp (Axelsson et al. 1992, Graversen et al. 1988, Kiricuta et al. 1992, Lin et al. 1993). En utebliven eller dåligt genomförd axillkirurgi med få körtlar kan leda till en underskattning av tumörstadium med konsekvenser för adjuvant terapi (Weir et al. 2002) (evidensnivå II).

Axillkirurgi skyddar mot lokalt tumörrecidiv i axillen och för en del patienter finns antagligen en överlevnadsvinst med terapi mot axillen (Axelsson et al. 1992, Graversen et al. 1988, Bland et al. 1999, Polednak 2003) (evidensnivå II). För detta talar också att en minskning av lokoregionala recidiv är associerad med förbättrad överlevnad (Overgaard et al. 1992, 1999).

Axillkirurgi medför armmorbiditet (Iven et al. 1992, Kissin et al. 1986, Liljegren et al. 1997, Yeoh et al. 1986) (evidensnivå II). Uppgifterna om prevalensen armmorbiditet hos axillutrymda varierar, men sannolikt har omkring 30 % av patienterna subjektiva armbesvär åtminstone uppemot två år postoperativt. Det finns indikationer som tyder på att ju mer extensiv axillutrymningen är, och ju yngre och aktivare kvinnorna är, desto vanligare är postoperativa subjektiva besvär. Detta är ett kliniskt dilemma och gör kostnad/nytta-balansen hos axillutrymningen svår. Graden av armbesvär ökar ytterligare efter strålbehandling mot axillen, särskilt om axillkirurgin varit extensiv.

Risken för armmorbiditet har lett till att man provat mindre extensiva ingrepp än regelrätt axillutrymning. Axillsampling, dvs. avlägsnande av 4–5 lymfkörtlar från nivå I i axillen, har i en randomiserad studie visat en långtidsöverlevnad som är jämförbar med den för axillutrymda patienter (Forrest et al. 1995). En svensk valideringsstudie har visat en sensitivitet på 95 % i vana händer (Ahlgren et al. 2002). När metoden använts utanför kontrollerade studier har dock resultaten varit dåliga (Axelsson et al. 1992, Overgaard et al. 1997) (evidensnivå II). En svensk uppföljningsstudie har testat om man kan avvara axillingreppet helt för en lågriskgrupp. Uppföljning av denna studie pågår och resultaten kan komma att påverka framtida beslut om axillingreppet. Under 1990-talet har sentinel node-tekniken utvecklats som ett lindrigare axillingrepp och har i dag ersatt axillutrymning.

Sentinel node-biopsi vid bröstcancer är en metod som utvecklades under slutet av 1990-talet och som innebär att den första lymfkörteln som dränerar brösttumören (portvaktskörteln) identifieras med hjälp av en radioaktiv isotop och blå färg och analyseras under operationen. Om körteln innehåller metastatiska cancerceller utförs en regelrätt axillutrymning, och om körteln är frisk lämnas armhålan utan ytterligare kirurgi. Tekniken har testats i en rad valideringsstudier som visat hög identifieringsfrekvens och hög sensitivitet (Albertini et al.

1996, Giuliano et al. 1997, Krag et al. 1998, O’Hea et al. 1998, Veronesi et al. 1999, Kuehn et al. 2004, Bergkvist et al. 2001, 2005). Korttidsuppföljning av enbart sentinel node-opererade patienter har visat en låg morbiditet (Schrenk et al. 2000, Sener et al. 2001, Blanchard et al. 2003) och låg andel axillrecidiv (Blanchard et al. 2003, Giuliano et al. 2000, Roumen et al. 2001, Veronesi et al. 2001, Chung et al. 2002, Ponzzone et al. 2003, Reitsamer et al. 2004). Den första randomiserade jämförelsen mellan sentinel node-biopsi och konventionell axillutrymning visar efter nära fyra års uppföljning inga axillrecidiv och likvärdig överlevnad mellan grupperna (Veronesi et al. 2003). Mot denna bakgrund och med de svenska erfarenheterna (Frisell et al. 2001, Bergkvist et al. 2001, 2005) rekommenderas därför nu sentinel node-biopsi som enda stagingprocedur som standard för patienter med negativ sentinel node och en unifokal primärtumör (evidensnivå II). I de fall där patologen angivit mer än en tumör inom samma sektor i bröstet oavsett avståndet mellan dem (multifokalitet), trots att man endast sett en tumör på preoperativ mammografi, talar våra svenska data för att risken för en falskt negativ sentinel node -biopsi är över 20 %. Vi tillråder därför kompletterande axillutrymning tills vidare i dessa fall.

Sentinel node är som regel lokaliserad i axillen, men kan i vissa fall, oftast hos medialt belägna tumörer, förekomma på andra lokalisationer, företrädesvis parasternalt. Förekomst av parasternalt belägna SLN varierar i en frekvens av 5–16 %, mest beroende om isotopen injiceras subkutant eller djupt peritumoralt (Jansen et al. 2000). Värdet av att identifiera parasternala SLN är dock oklart, men i enstaka fall med metastas i enbart dessa körtlar (cirka 1 %) kan fyndet leda till en förändrad adjuvant terapi.

Intraoperativ analys av SLN sker med fryssnitt och hematoxylineosinfärgning som uppvisar en sensitivitet på 75–80 % (Brogi et al. 2005, Celebiouglu et al. 2006). Det är främst förekomst av mikrometastaser (< 2 mm) i SLN som förbises vid fryssnitt med hematoxylineosinfärgning, och i dessa fall får patienten reopereras i axillen när det definitiva histopatologiska svaret har anlänt. Både seriesnittning av SLN och undersökning med immunohistokemi medför att man upptäcker en ökad frekvens av mikrometastaser i körteln. Cirka 10 % fler fall med positiva axillkörtlar identifieras med denna teknik. Vid vissa typer av bröstcancer, t.ex. lobulär bröstcancer, kan immunohistokemisk undersökning av lymfkörtlar vara av värde för att upptäcka metastaser.

Kirurgi vid metastaserande sjukdom

Bröstkorgsrecidiv och recidiv i armhålan kan behandlas kirurgiskt för att uppnå lokal kontroll. För att uppnå kirurgisk radikalitet tillämpar man rekonstruktiv teknik och använder hjälpmedel som lokala lambåer eller hudtransplantat. Strategin för behandling bör diskuteras vid multidisciplinära konferenser där både onkologisk kompetens och kompetens för rekonstruktion finns. Värdet av kirurgisk tumörreduktion vid fjärrmetastasering är ännu obevisat.

Riktlinjer för behandling

Riktlinjer för kirurgisk behandling av patienter med invasiv bröstcancer

Unifokala tumörer < 3–4cm med kliniskt fri axill (rekommendationsgrad A)	Partiell mastektomi + sentinel node-biopsi*
Kliniska eller mammografiska tecken till multicentricitet/multifokalitet	Modifierad radikal mastektomi**

(rekommendationsgrad A)	
Omöjligt att radikalt.exstirpera tumören med bra kosmetiskt resultat vid bröstbevarande kirurgi, med kliniskt fri axill*** (rekommendationsgrad B)	Mastektomi**+ sentinel node-biopsi*
Kliniskt misstänkta axillmetastaser**** (rekommendationsgrad B)	Modifierad radikal mastektomi** eller om möjligt partiell mastektomi + axillutrymning
T3- eller T4-tumör och/eller kliniskt avancerat tumörstatus i axillen (körtlar fixerade mot varandra eller mot bröstkorgsvägg) (rekommendationsgrad B)	Preoperativ kemo-, endokrin och/eller radioterapi enligt vårdprogram. Individuellt anpassad kirurgi.
Fjärrmetastaser vid diagnostillfället (rekommendationsgrad B)	Kirurgin i princip palliativ. Individuellt anpassad kirurgisk strategi

* Sentinel node-biopsi får endast göras av ett team som är väl förtroget med metoden och har dokumenterat minst trettio operationer med efterföljande konfirmerande axillutrymning. Rutiningreppet för andra situationer är fortfarande axillutrymning med undersökning av minst tio lymfkörtlar.

** Vid mastektomi bör man överväga rekonstruktion när det finns förutsättningar. Patienten informeras om de olika alternativ som står till buds. Se Riktlinjer för rekonstruktiv bröstkirurgi i vårdprogrammet.

*** Neoadjuvant terapi kan övervägas för att möjliggöra bröstbevarande ingrepp.

**** Kliniskt misstänkta lymfkörtlar ska alltid finnålsbiopsieras före operation.

Riktlinjer för kirurgisk behandling av axillen efter sentinel node-biopsi

Sentinel node-negativ, unifokal tumör (rekommendationsgrad A)	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd
Multifokal tumör (rekommendationsgrad C)	Axillutrymning
Sentinel node positiv, makrometastas > 2 mm (rekommendationsgrad A)	Axillutrymning
Sentinel node-positiv, mikrometastas 0,2–2 mm (rekommendationsgrad B)	Axillutrymning
Sentinel node-submikrometastas < 0,2 mm (rekommendationsgrad C)	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd

Aktuell utveckling och forskning

Nya utvecklingslinjer avseende bröstbevarande kirurgi

Forskning pågår för närvarande för att försöka identifiera undergrupper av patienter där strålbehandling mot det opererade bröstet inte behöver ges rutinmässigt, utan bara till dem som får ett lokalt recidiv som åter kan exstirperas med bröstbevarande teknik. Även om metaanalyserna av alla randomiserade studier har visat att den relativa effekten av radioterapi på bröstcanceröverlevnad och total överlevnad är likartad för denna grupp som vid andra prognostiska grupper (Clarke et al. 2005), Early breast cancer trialist's group 2000) är den absoluta överlevnadsnyttan åtminstone hos äldre kvinnor med stadium I-tumörer inte betydelsefull. Med god kirurgisk teknik åstadkoms en mycket låg lokalrecidivfrekvens, även utan adjuvant strålterapi, vid små unifokala tumörer hos äldre kvinnor. Det finns också förhoppningar om att vissa tumörkaraktistika ska kunna användas som markörer för hög

eller låg risk för lokalrecidiv eller att biomarkörer ska kunna predicera strålkänslighet. Forskning pågår också över långtidsresultaten 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 endokrin- eller cytostatikabehandling. Andra utvecklingslinjer inom onkoplastik kirurgi finns. Efter stora sektorresektioner kan det vara aktuellt att omforma bröstvävnaden lokalt alternativt att tillföra en lambå för att uppnå bättre kosmetiskt resultat. Vid stora bröst kan en (samtidig) kontralateral reduktionsplastik förbättra förutsättningarna för ett gott kosmetiskt resultat.

Utvecklingslinjer, axillkirurgi

En nationell kohortstudie har genomförts inom Swe-BCG för att studera effekten av att avstå från axillutrymning hos en patientgrupp med små (< 10 mm), screeningupptäckta, tumörer utan prognostiskt ogynnsamma karakteristika där risken för axillmetastasering bedöms som liten. Insamlingen av denna kohort är avslutad, men uppföljning för utvärdering pågår. En annan internationell studie har jämfört axillutrymning med ingen utrymning + tamoxifen för äldre patienter. Tidiga resultat från denna studie talar för att få återfall uppträder i axiller, oavsett om utrymning gjorts eller inte, men att det finns effektskillnader beträffande armfunktionen (Rudenstam et al. 2006). I avvaktan på definitiva data från dessa studier måste axillingrepp i någon form anses vara standardingrepp.

Sentinel node-biopsi har etablerats som standardingrepp för unifokala tumörer. Flera frågor kvarstår dock när det gäller denna nya metod. Långtidsuppföljning av patienter som opererats med enbart sentinel node saknas. Den svenska kohortstudien omfattar ungefär 3 500 patienter varav cirka 2 200 hade negativ sentinel node och enbart genomgick sentinel node biopsi. Fortsatt uppföljning av denna kohort är angelägen.

I de svenska materialen har multifokala tumörer visat sig ha en högre andel falskt negativa sentinel nodes än unifokala tumörer. Andra studier har inte visat detta. Ett samarbetsprojekt mellan Sverige och Danmark planeras för att explicit studera frågan om multifokalitet. En annan fråga för sentinel node-forskningen är den ökade frekvensen av mikrometastaser som hittats i portvaktskörteln genom förfinade diagnostiska metoder. Det föreligger i dag en osäkerhet om hur denna information kliniskt ska värderas både ur prognostisk synpunkt och vid val av lämplig adjuvant terapi. Utvärdering av mikrometastasernas betydelse planeras i en samnordisk studie.

Referenser

Ahlgren, J., Holmberg, L., Bergh, J. & Liljegren, G. (2002). Five-node biopsy of the axilla: an alternative to axillary dissection of levels I-II in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 28:97–102.

Albertini, J.J., Lyman, G.H., Cox, C. et al. (1996). Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*, 276:1818–22.

Axelsson, C.K., Mouridsen, H.T. & Zedeler, K. (1992). 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*, 28:1415–8.

Bergkvist, L., Frisell, J. on behalf of the Swedish breast cancer group and the Swedish society of breast surgeons. (2005). Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg*, 92:1221–4.

Bergkvist, L., Frisell, J., Liljegren, G., Celebioglu, F., Damm, S. & Thörn, M. (2001). Multi-centre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *British Journal of Surgery*, 88:1644–8.

Bergkvist, L., Frisell, J., Liljegren, G., Celebioglu, F., Damm, S. & Thörn, M. (2001). Multi-centre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg*, 88:1644–8.

Bergkvist, L., Frisell, J., Swedish breast cancer group, Swedish society of breast surgeons. (2005). Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg*, 92:1221–4.

Blanchard, D.K., Donohue, J.H., Reynolds, C. & Grant, C.S. (2003). Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg*, 138:482–8.

Bland, K.I., Scott-Conner, C.E.H., Menck, H. (1999). Winchester, D.P. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: A national cancer data base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg*, 188:586–96.

Brogi, E., Torres-Matundanm E., Tan, L.K., Cody, H.S. 3rd. (2005). The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 12:173–80.

Celebioglu, F., Sylvan, M., Perbeck, L., Bergkvist, L. & Frisell J. (2006). Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery-a prospective study. *Eur J Cancer*, 42:617–20.

Chung, M.A., Steinhoff, M.M. & Cady, B. (2002). Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg*, 184:310–4.

Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, E., Godwin, J., Gray, R., Hicks, C., James, S., MacKinnon, E., McGale, P., McHugh, T., Peto, R., Taylor, C. & Wang, Y. (2005). Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 366:2087–106.

Cowen, D., Houvenaeghel, G., Bardou, V.J., Jacquemier, J., Baurtant, E., Conte, M. et al. (2000). Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47:305–12.

Dalberg, K., Azavedo, E., Svane, G. & Sandelin, K. (1996). Mammographic features, predictors of early ipsilateral breast tumour recurrences? *Eur J Surg Oncol*, 22:483–90.

Early breast cancer trialists' collaborative group. (2000). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 355:1757–70.

Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R., Deutsch, M., Fisher, E., Jeong, J. & Wolmark, N. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 347:1233–41.

Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C.K., Wolmark, M., Wickerham, D.L. & Cronic W.M. (1995). 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*, 333:1456–61.

Forrest, A.P.M., Everington, D., McDonald, C. et al. (1995). The Edinburgh randomised trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg*, 82:1504–8.

Fredriksson, I., Liljegren, G., Palm-Sjövall, M., Arnesson, L.G., Emdin, S.O., Fornander, T., Lindgren, A., Nordgren, H., Idvall, I., Holmqvist, M., Holmberg, L. & Frisell, J. (2003). Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg*, 90:1093–102.

Freedman, G., Fowble, B., Hanlon, A., Nicolaou, N., Fein, D., Hoffman, J. et al. (1999). Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44:1005–15.

Frisell, J., Bergqvist, L., Liljegren, G., Thörn, M., Damm, S., Rydman, H. & Danielsson, R. (2001). Sentinel node in breast cancer—a Swedish pilot study of 75 patients. *Eur J Surg*, 167:179–83

Gage, I., Schnitt, S.J., Nixon, A.J., Silver, B., Recht, A., Troyan, S.L. et al. (1996). Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*, 78:1921–8.

Giuliano, A.E., Haigh, P.I., Brennan, M.B., Hansen, N.M., Kelley, M.C., Ye, W. et al. (2000). Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 18:2553–9.

Giuliano, A.E., Jones, R.C., Brennan, M. & Statman, R. (1997). Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 15:2345–50.

Graversen, H.P., Blichert-Toft, M., Andersen, J., Zedeler, K. and the Danish breast cancer co-operative group. (1988). Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol*, 14:407–12.

Iven, D., Hoe, A.L., Podd, T.J. et al. (1992). Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer*, 66:136–8.

Jansen, L., Doting, M.H., Rutgers, E.J., de Vries, J., Olmos, R.A., Nieweg, O.E. (2000). Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 87:920–5.

Kiricuta, C.I. & Tausch, J. (1992). A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 69:2496–2501.

Kissin, W.M., Querci della Rovere, G., Easton, D. & Westbury, G. (1986). Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg*, 73:580–4.

Krag, E., Weaver, D., Ashikaga, T. et al. (1998). The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med*, 339:941–46.

Kuehn, T., Vogl, F.D., Helms, G., Pueckler, S.V., Schirrmeyer, H., Strueber, R. et al. (2004). Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol*, 30:252–9.

Kuerer, H.M., Singletary, S.E., Buzdar, A.U., Ames, F.C., Valero, V., Buchholz, T.A. et al. (2001). Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg*, 182:601–8.

Liljegren, G., Holmberg, L. & The Uppsala-Örebro breast cancer study group. (1997). 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*, 33:193–9.

Lin, P.P., Allison, D.C., Wainstock, J. et al. (1993). Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 11:1536–44.

Mariani, L., Salvadori, B., Marubini, E., Conti, A.R., Rovini, D., Cusumano, F. et al. (1998). Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer*, 348:1156–62.

Morris, A.D., Morris, R.D., Wilson, J.F. et al. (1997). Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*, 3:6–12.

National institutes of health consensus conference. (1991). Treatment of early breast cancer. *JAMA*, 265: 391–95.

O’Hea, B.J., Hill, A.D., El-Shirbiny, A.M., Yeh, S.D., Rosen, P.P., Coit, D.G. et al. (1998). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg*, 186:423–7.

Overgaard, M., Hansen, P.S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., Kjaer, M., Gadeberg, C.C., Mouridsen, H.T., Jensen, M.B. & Zedeler, K. (1997). Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*, 337:949–55.

- Overgaard, M., Jensen, M.B., Overgaard, J., Hansen, P.S., Rose, C., Andersson, M., Kamby, C., Kjaer, M., Gadeberg, C.C., Rasmussen, B.B., Blichert-Toft, M. & Mouridsen, H.T. (1999). Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish breast cancer cooperative group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*, 353:1641–8.
- Park, C.C., Mitsomuri, M., Nixon, A., Recht, A., Conolly, J., Gelman, R. et al. (2000). Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*, 18:1668–75.
- Peterson, M.E., Schultz, D.J., Reynolds, C. & Solin, L.J. (1999). Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43:1029–35.
- Polednak, A.P. (2003). Survival of lymph node-negative breast cancer patients in relation to number of lymph nodes examined. *Ann Surg*, 237:163–7.
- Ponzzone, R., Biglia, N., Maggiorotto, F., Kubatzki, F., Elia, O., DeRosa, G. & Sismondi, P. (2003). Sentinel node dissection as definitive treatment for node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*, 29:703–6.
- Ravdin, P.M., De Laurentis, M., Vendly, T. et al. (1994). Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst*, 86:1171–5.
- Recht, A. & Houlihan, M.J. (1995). Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer*, 76:1491–1512.
- Reitsamer, R., Peintinger, F., Prokop, E., Rettenbacher, L. & Menzel, C. (2004). 200 Sentinel node biopsies without axillary lymph node dissection – no axillary recurrence after 3-year follow-up. *Br J Cancer*, 90:1551–4.
- Roumen, R.M., Kuijt, G.P., Liem, I.H. & van Beek, M.W. (2001). Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg*, 88:1639–43.
- Rudenstam, C.M., Zahreh, D., Forbes, J.F., Crivellari, D., Holmberg, S.B., Rey, P. et al. (2006). Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol*, 24:337–44.
- Sacks, N.P.M. & Baum, M. (1993). Primary management of carcinoma of the breast. *Lancet*, 342:1402–8.
- Sacre, R.A. (1986). Clinical evaluation of axillar lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *Eur J Surg Oncol*, 12:169–73.

Schijven, M.P., Vingerhoets, A.J., Rutten, H.J., Nieuwenhuijzen, G.A., Roumen, R.M., van Bussel, M.E. et al. (2003). Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 29:341–50.

Schrenk, P., Rieger, R., Shamiyeh, A. & Wayand, W. (2000). Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 88:608–14.

Sener, S.F., Winchester, D.J., Martz, C.H., Feldman, J.L., Cavanaugh, J.A., Winchester, D.P. et al. (2001). Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer*, 92:748–52.

Stebbing, J.J. (2001). The evidence-based use of induction chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer*, 1:23–37.

van Dongen, J.A, Bartelink, H., Fentiman, I.S., Lerut, T., Mignolet, F., Olthuis, G. et al. (1992). 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*, 11:15–18.

Veronesi, U., Banfi, A., Salvadori, B., Luini, A., Saccazzi, R., Zucali, R. et al. (1990). Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer*, 26:668–70.

Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M. & Marubini, E. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 347:1227–32.

Veronesi, U., Galimberti, V., Zurrada, S., Pigatto, F., Veronesi, P., Robertson, C. et al. (2001). Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer*, 37:454–8.

Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G. et al. (1999). Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results from a large series. *J Natl Cancer Inst*, 91:368–73.

Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., Luini, A., Zurrada, S., Galimberti, V. et al. (2003). A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*, 349:546–53.

Veronesi, U., Volterrani, F., Luini, A., Saccozzi, R., Del Vecchio, M., Zucali, R. et al. (1990). Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer*, 26:671–3.

Weir, L., Speers, C., D'yachkova, Y. & Olivotto, I. (2002). Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 20:1793–9.

Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E., Bryant, J. & Fisher, B. (2001). Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 30:96–102.

Yeoh, E.K., Denham, J.W., Davies, S.A. & Spittle, M.F. (1986). Primary breast cancer. Complications of axillary surgery. *Acta Radiol Oncol*, 25:105–8.

Riktlinjer för behandling av bröstcancer in situ

Anita Ringberg, mars 2007

DCIS

Bröstcancer in situ finns huvudsakligen i två former: lobulär cancer in situ (LCIS) respektive ductal cancer in situ (DCIS). Risken för att utveckla invasiv cancer tycks vara något olika för dessa.

Innan mammografin infördes upptäcktes DCIS på grund av kliniska symtom (palpationsfynd, blodig mamillsekretion, Mb Paget) eller en passent vid annan bröstkirurgi. Behandlingen var mastektomi.

I dag upptäcks upp emot tre fjärdedelar av all DCIS med mammografi på grund av de typiska mikroförkalkningarna. I screeningmaterial är andelen DCIS omkring 20 %. I Sverige registreras i dag närmare 700 fall av DCIS, vilket motsvarar 10 % av all bröstcancer. Detta kan jämföras med 30–50 fall av in situ-cancer per år på 1960-talet.

Naturalförloppet är ännu inte klarlagt. Vid eftergranskning av ett stort antal biopsier, som initialt uppfattats som benigna, och där patienten således inte fått någon ytterligare behandling, fann man ett visst antal, som då ombedömdes som DCIS. I dessa material (Farrow et al. 1970, Betsill et al. 1978, Rosen et al. 1980, Page et al. 1982) fann man att risken för att utveckla invasiv cancer, huvudsakligen i samma bröst, var 35 % (20–60 %) efter 20 års uppföljning. Materialen var dock små (≤ 25 patienter), varför inga säkra slutsatser kunde dras.

Efter mastektomi är risken för lokalrecidiv låg, 0–5 % (Millis et al. 1975, Westbrook et al. 1975, Carter et al. 1977, Sunshine et al. 1985, Gelderman et al. 1986, Fentiman et al. 1986). Detta innebär risk för överbehandling. Det ter sig inte rimligt att behandla DCIS med mastektomi, när invasiv cancer i stor utsträckning behandlas med bröstbevarande kirurgi. Invasiv cancer har i randomiserade studier visat samma överlevnad efter bröstbevarande kirurgi som efter mastektomi (evidensnivå I).

Det saknas randomiserade studier mellan mastektomi och bröstbevarande kirurgi vid DCIS.

Det finns fyra publicerade randomiserade kliniska studier vid DCIS, inklusive den svenska, med uppföljningstider på 4,3–12 år, där bröstbevarande kirurgi med eller utan postoperativ strålbehandling studerats (Fisher et al. 1993, 1998, Julien et al. 2000, Houghton et al. 2003, Emdin et al. 2006). Dessa studier har visat en positiv effekt av strålbehandling med drygt 50 % reduktion av ny händelse i samma bröst (absolut reduktion 8–16 %), (evidensnivå I), vilket ses för både DCIS och invasiv cancer. Över tiden ligger lokalrecidivfrekvensen i paritet med motsvarande frekvens för invasiv cancer, dvs. 1–2 % per år med strålbehandling.

Faktorer av betydelse för val av behandlingsstrategi vid DCIS

Morfologisk undersökning och klassifikation

Den histopatologiska undersökningen och bedömningen ligger till grund för preoperativ och postoperativ diagnos vid grovnålsbiopsi respektive kirurgiskt resektat. Den korreleras till mammografifynden för bedömning av utbredning av DCIS och avståndet till resektionsytan. Den ger prognostisk information. Evidensen baserar sig på data från studier där olika klassificeringssystem använts. (Silverstein et al. 1995, Holland et al. 1994, van Dongen et al. 1992, Schnitt et al. 1996, Wärnberg et al. 1999, Ringberg et al. 2000). En jämförande beskrivning av 7 olika klassifikationer finns publicerad av Shoker och medarbetare (1999).

Kärnatypi, växttyp, nekroser

Tidigare har DCIS kategoriserats efter morfologisk växttyp (comedo, solid, cribriform, mikropapillär, papillär etc). Ett ökande intresse har setts för grad av kärnatypi (nuclear grade) som uttryck för biologisk aggressivitet (kärnatypi grad 1–3, där 3 är den mest aggressiva (Elston et al. 1998). Ofta kombineras kärnatypin med förekomsten av nekroser (Silverstein et al. 1995, Silverstein et al. 1996, Fisher et al. 1995, Lagios et al. 1989). Vissa studier visar att invasivt recidiv efter DCIS kärnatypi grad 1 eller 2 oftast är högt eller medelhögt differentierat, med motsvarande situation för DCIS kärnatypi grad 3 som i högre utsträckning recidiverar som lågt differentierad invasiv cancer (Wärnberg et al. 2001, Idvall et al. 2005) (evidensnivå III).

Avstånd till resektionskanten

Radikal excision anses viktig för att minska risken för lokala recidiv vid bröstbevarande kirurgi (Lagios et al. 1989, Arnesson et al. 1989, Ringberg et al. 2000, Boyages et al. 1999, Silverstein et al. 1994, 1999). Recidiv, såväl DCIS som invasiv cancer, ses i cirka 95 % av fallen i anslutning till det gamla operationsområdet. Radikal excision anses som viktig, oberoende av om strålbehandling ges eller inte (Page et al. 1995, Solin et al. 1996) (evidensnivå II).

Det saknas konsensus angående hur stor marginal som är lämplig (Silverstein et al. 1999, Holland et al. 1990, Lagios et al. 1989, Faverly et al. 1994). Det är svårt att enhetligt och konsekvent mäta marginaler. Preparatröntgen rekommenderas för att korrelera med mikroförkalkningar vid mammografin och för att bekräfta att exciderad bröstvävnad motsvarar de mikroförkalkningar som angivits (Clinical practical guidelines for the care and treatment of breast cancer 1998). Storsnittsteknik underlättar bedömningen av såväl marginaler som storlek, men är resurskrävande. Marginalernas storlek bör anges i millimeter. Vid misstanke om otillräcklig radikalitet vid preparatröntgen, oavsett vad PAD visar, bör postoperativ mammografi utföras 3–6 månader efter bröstbevarande kirurgi.

Storlek

Utbredningen kan ha betydelse ur lokalrecidivsynpunkt, ju större förändring desto större risk för recidiv (Lagios et al. 1989, Silverstein et al. 1996, Boyages et al. 1999) (evidensnivå III).

Bilateralitet

I en litteratursammanställning anges bilateral synkron såväl som metakron klinisk förekomst av DCIS till < 10 % (Singletary 97). Detta innebär att kontralateral profylaktisk operation inte är indicerad vid DCIS (evidensnivå III).

Axillutrymning

Vid DCIS anses inte axillutrymning indicerad. Tidigare studier har visat förekomst av axillmetastaser i 1–2 % (Silverstein et al. 1991, Lagios et al. 1996). Lagios och medarbetare (1982) visade att det vid DCIS > 2,5 cm förelåg, vid seriesnittning, icke upptäckt invasivitet hos 21 %. Detta får anses vara ett uttryck för att patologen inte alltid kan upptäcka små invasiva foci vid utbredd DCIS. I sådana fall ger sentinel node-biopsi information om axillstatus (evidensnivå II).

Behandlingsrekommendationer

Mastektomi (rekommendationsgrad A)

Mastektomi (rekommendationsgrad A) är indicerat då utbredningen av DCIS i bröstet är sådan att ett tillfredställande kosmetiskt resultat inte uppnås med bröstbevarande operation. Ingreppet kan även utföras vid mindre DCIS, då patienten inte önskar postoperativ strålbehandling. Eftersom den skyddande effekten av radioterapi avtar med sjunkande ålder kan man överväga mastektomi hos kvinnor ≤ 40 år.

Vid mastektomin ska areolamamillkomplexet avlägsnas för att säkerställa att all bröstvävnad avlägsnats.

Mastektomi ska normalt inte följas av strålbehandling.

Om patienten mastektomerar erbjuds medelbar rekonstruktion.

Bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling (rekommendationsgrad A)

Bröstbevarande kirurgi ska följas av strålbehandling. Fyra stora, randomiserade studier har visat att sådan behandling halverar lokalrecidivrisken, någon påverkan på överlevnad uppvisar studierna däremot inte.

Enbart bröstbevarande kirurgi – FoU (rekommendationsgrad C)

Enbart bröstbevarande kirurgi kan diskuteras enligt kriterierna i nedanstående behandlingsöversikt och om patienten är införstådd med en viss ökad risk för lokalrecidiv. Denna grupp kan betecknas som en lågriskgrupp. Patienten följs i det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer.

I balansen mellan över- och underbehandling rekommenderar SweBCG nedanstående algoritm. SweBCG är dock medveten om att det ännu inte har visat sig möjligt att säkert identifiera subgrupper som inte har nytta av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi.

Behandlingsöversikt för duktal cancer in situ:

	Bröstbevarande kirurgi*	Bröstbevarande kirurgi* + Radioterapi
Storlek	< 15 mm	> 15 mm
	Och	eller
Kärnatypi	Grad 1 eller 2 utan nekroser	Grad 3 alt. grad 1 eller 2 med nekroser
	Och	eller
Tumörfria marginaler vid primär operation eller vid utvidgad excision	> 10 mm	< 10 mm

*Mastektomi utförs oberoende av storlek om fri marginal inte kan uppnås med gott kosmetiskt resultat.

Vid tumörutbredning > 2cm och kärnatypi grad 3 på preoperativ cytologi eller mellannålsbiopsi kan sentinel node-biopsi göras i samband med bröstoperationen. Patienten följes i det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer. Det finns däremot ingen indikation för sentinel node-biopsi i en andra seans, om patologin entydigt visar DCIS efter diagnostisk bröstbevarande operation. Om ingen sentinel node hittas rekommenderas inte axillutrymning.

Tamoxifen (rekommendationsgrad C)

Nytan av tamoxifen som tilläggsbehandling vid DCIS är oklar. NSABP B-24-studien visade ett signifikant mindre antal ipsi- och kontralaterala bröstcancer i gruppen som fått tamoxifen efter behandling med bröstbevarande kirurgi och postoperativ strålbehandling jämfört med placebo (Fisher et al. 1999). Dessa data har ännu inte bekräftats i nya studier (Houghton et al. 2003). Tamoxifen bör således ännu inte ges rutinmässigt utanför kliniska studier.

En internationell studie (IBIS-II) startade i februari 2003. I studien har man undersökt effekten av tamoxifen versus anastrozole (en aromatasinhibitor) på postmenopausala kvinnor.

Biologiska faktorer

Används ännu inte som bas för behandlingsbeslut i klinisk rutinverksamhet. Ett snabbt ökande forskningsintresse ses (Wärnberg et al. 1999, Ringberg et al. 2001, Idvall et al. 2001, Zafrani et al. 1994, Bijker et al. 2001, Hieken et al. 2001).

Referenser

Arnesson, L.G., Smeds, S., Fagerberg, G. & Gröntoft, O. (1989). Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. *Br J Surg*, 76:672–5.

Betsill, W.L., Rosen, P.P., Lieberman, P.H. & Robbins, G.F. (1978). Intraductal carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA*, 239:1863–7.

Bijker, N., Peterse, J.L., Duchateau, L. et al. (2001). Histological type and marker expression of the primary tumour compared with its local recurrence after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer*, 84:539–44.

Boyages, J., Delaney, G. & Taylor, R. (1999). Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer*, 85:616–28.

Carter, D. & Smith, R.R.L. (1977). Carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, 40:1189–93.

Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer – a Canadian consensus document. (1996). *Can Med Assoc J*, 158:27–34.

Elston, C.W. & Ellis, I.O. (1998). *The breast – Systemic pathology*. London: Churchill Livingstone.

Emdin, S., Granstrand, B., Ringberg, A. et al. (2006). SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results from a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncologica*, in press.

Farrow, J.H. (1970). The James Ewing lecture: Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancers. *Cancer*, 25:468–77.

Faverly, D., Burgers, L, Bult, P. & Holland, R. (1994). Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol*, 11:193–8.

Fentiman, I.S., Fagg, N., Millis, R.R. & Hayward, J.L. (1986). In situ ductal carcinoma of the breast: implications of disease pattern and treatment. *Eur J Surg Oncol*, 12:261–6.

Fisher, B., Constantino, J., Redmond, C. et al. (1993). Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *NEJM*, 328:1581–6.

Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N. et al. (1998). 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*, 16:441–52.

Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N. et al. (1999). Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*, 353:1993–2000.

Fisher, E.R., Costantino, J., Fisher, B. et al. (1995). Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer*, 75:1310–9.

Gelderman, W.A.H., Peterse, J.L., van Dongen, J.A. & Cohen, P. (1986). Het ductale carcinoma in situ van de mamma; een klinisch-pathologisch retrospectief onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk*, 130:308–10.

Hieken, T.J., Farolan, M., D’Alessandro, S., Velasco, J.M. (2001). Predicting the biologic behaviour of ductal carcinoma in situ: an analysis of molecular markers. *Surgery*, 130:593–600

- Holland, R., Hendrichs, J.H., Verbeek, A.L. et al. (1990). Extent, distribution and mammographic/ histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet*, 335:519–22.
- Holland, R., Peterse, J.L., Millies, R.R. et al. (1994). Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol*, 11:167–80.
- Houghton, J. and the UKCCCR DCIS Working Party. (2003). Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand; randomised controlled trial. *Lancet*, 362:95–102.
- Idvall, I., Andersson, C., Fallenius, G. et al. (2001). Histopathological and cell biological factors of ductal carcinoma in situ before and after the introduction of mammographic screening. *Acta Oncol*, 40:653–9.
- Idvall, I., Ringberg, A., Andersson, H., Åkerman, M. & Fernö, M. (2005). Histopathological and cell biological characteristics of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast – a comparison between the primary DCIS and subsequent ipsilateral and contralateral tumours. *Breast*, 14:290–7.
- Julien, J.P., Bijker, N., Fentiman, I.S. et al. (2000). Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet*, 355:528–33.
- Lagios, M.D. (1996). Duct carcinoma in situ: Biological implications for clinical practice. *Semin Oncol*, 23:6–11.
- Lagios, M.D., Margolin, F.R., Westdahl, P.R. & Rose M.R. (1989). Mammographically detected duct carcinoma in situ: frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer*, 63:618–24.
- Lagios, M.D., Westdahl, P.R., Margolin, F.R. & Rose, M.R. (1982). Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-time treatment failures. *Cancer*, 50:1309–14.
- Millis, R.R. & Thynne, G.S.J. (1975). In situ intraduct carcinoma of the breast: a long term follow-up study. *Br J Surg*, 62:957–62.
- Page, D.L. & Lagios, M.D. (1995). Pathologic analyses of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. *Cancer*, 75:1219–22.
- Page, D.L., Dupont, W.D., Rogers, L.W. & Landenberger, M. (1982). Intraductal carcinoma of the breast: Follow-up after biopsy only. *Cancer*, 49:751–8.
- Ringberg, A., Anagnostaki, L., Andersson, H., Idvall, I. & Fernö, M. (2001). Cell biological factors in ductal carcinoma in situ of the breast – relation to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer*, 37:1514–22

- Ringberg, A., Idvall, I., Fernö, M. et al. (2000). Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol*, 26:444–51.
- Rosen, P.P., Braun, D.W. & Kinne, D.E. (1980). The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer*, 46:919–25.
- Schnitt, S.J., Harris, J.R. & Smith, B.L. (1996). Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet? *Cancer*, 77:2189–92.
- Shoker, B.S. & Sloane, J.P. (1999). DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopathology*, 35:39–400.
- Silverstein, M.J., Gierson, E.D., Colburn, W.J. et al. (1991). Axillary lymphadenectomy for intraduct carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 172:211–4.
- Silverstein, M.J., Gierson, E.D., Colburn, W.J. et al. (1994). Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer*, 73:2985–9.
- Silverstein, M.J., Lagios, M.D., Craig, P.H. et al. (1996). A prognostic index of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, 77:2267–74.
- Silverstein, M.J., Lagios, M.D., Groshen, S. & Waisman, J.R. (1999). The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 340:1455–61.
- Silverstein, M.J., Poller, D., Waisman, J. et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-7.
- Singletary, E. (1997). Management of the contralateral breast. I Silverstein M.J. (red.) *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Williams & Wilkins. S. 563–7.
- Solin, L.J., Mc Cormick, B., Recht, A. et al. (1996). Mammographically detected clinically occult ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation. *Cancer J Sci Am*, 2:158–65.
- Sunshine, J.A., Moseley, H.S., Fletcher, W.S. & Krippaehne, W.W. (1985). Breast carcinoma in situ. A retrospective review of 112 cases with a minimum 10 year follow-up. *Am J Surg*, 150:44–51.
- van Dongen, J.A., Holland, R., Peterse, J.L. et al. (1992). Ductal carcinoma in situ of the breast, second EORTC consensus meeting. *Eur J Cancer*, 26:626–9.
- Wärnberg, F., Bergh, J. & Holmberg, L. (1999). Prognosis in women with carcinoma in situ of the breast and risk factors of breast cancer death and subsequent invasive breast cancer. *Cancer Epid Biomark Prev*, 8:769–74
- Wärnberg, F., Nordgren, H., Bergh, J. & Holmberg, L. (1999). Ductal carcinoma in situ of the breast from a population defined cohort: an evaluation of new histopathological classification systems. *Eur J Cancer*, 35:714–720.

Wärnberg, F., Nordgren, H., Bergkvist, L. & Holmberg, L. (2001). Tumour markers in breast carcinoma correlate with grade rather than with invasiveness. *Br J Cancer*, 85:869–74.

Westbrook, K.C. & Gallagher, H.S. (1975). Intraductal carcinoma of the breast. A comparative study. *Am J Surg*, 130:667–70.

Zafrani, B., Leroyer, A., Fourquet, A. et al. (1994). Mammographically detected ductal in-situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol*, 11:208–14

LCIS

Bröstcancer in situ utgjorde tidigare endast få procent av diagnostiserad bröstcancer. Naturalförloppet är därför ännu inte klarlagt. Bröstcancer in situ finns huvudsakligen i två former: lobulär cancer in situ (LCIS) respektive ductal cancer in situ (DCIS). Risken för att utveckla invasiv cancer tycks vara något olika för dessa.

LCIS har hittills betraktats mera som en markör för malignitet än ett direkt preinvasivt tillstånd, dock med en väsentligt förhöjd risk för bröstcancer (Wärnberg et al. 2000). Den upptäcks i de allra flesta fall en passant vid annan bröstkirurgi. I fem studier (Wheeler et al. 1974, Andersen 1977, Hagensen, et al. 1978, Rosen et al. 1978, Curletti et al. 1981) rapporterades invasiv cancer uppstå i upp till 32% av fallen med upp till 35 års uppföljning efter att LCIS diagnostiserats retrospektivt i biopsier. Om dessa fem studier slås samman visar det sig att invasiv cancer uppstått hos 85 av 403 (21 %). Den invasiva canceren uppstod ungefär lika ofta i det ipsilaterala som i det kontralaterala bröstet. I närmare hälften av fallen var den invasiva canceren inte lobulär. Nya data tyder emellertid på att man med molekylärgenetiska analyser kan finna gemensamma förändringar hos LCIS och invasiv lobulär cancer. Detta kan komma att ändra uppfattningen om LCIS som då mer betraktas som en precursor-förändring än en allmän riskindikator (Lishman et al. 1999, Shelley Hwang et al. 2004) (evidensnivå IV). Dessa data behöver dock verifieras i flera studier.

Behandling (rekommendationsgrad B)

Efter diagnostisk operation, då den observerade förändringen avlägsnas i sin helhet, rekommenderas ingen ytterligare kirurgisk åtgärd eller adjuvant behandling utan endast uppföljning med mammografi. Marginalerna ska vara fria, men någon specifik gräns i millimeter krävs inte.

Referenser

Andersen, J. (1977). Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment. *Cancer*, 39:2597–2602.

Curletti, E. & Giordano, J. (1981). In situ lobular carcinoma of the breast. *Arch Surg*, 116: 309–10.

Hagensen, C.D., Lane, N., Lattes, R. & Bodian, C. (1978). Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*, 42:737–69.

Lishman, S.C. & Lakhani, S.R. (1999). Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ: surgical and molecular pathology. *Histopathology*, 35:195–200.

Rosen, P.P., Lieberman, P.H., Braun, D.W., Kosloff, C. & Adair, F. (1978). Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol*, 2: 225–51.

Shelley Hwang, E., Nyante, S.J., Yi Chen, Y., Moore, D., DeVries, S., Korkola, J.K.E., Esserman, L.J. & Waldman, F.M. (2004). Clonality of lobular carcinoma in situ and synchronous invasive lobular carcinoma. *Cancer*, 100:2562–72.

Wheeler, J.E., Enterline, H.T., Roseman, J.M. et al. (1974). Lobular carcinoma in situ of the breast. Long term followup. *Cancer*, 34:554–63.

Wärnberg, F., Yuen, J. & Holmberg, L. (2000). Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma in situ. *Lancet*, 355:724–5.

Postoperativ strålbehandling

Per Karlsson, Tommy Fornander, Per Malmström, Jonas Ahlgren och Bo Nordensköld, mars 2007

Postoperativ strålbehandling minskar risken för lokala återfall och ökar den bröstcancerspecifika överlevnaden efter både partiell mastektomi och mastektomi. I en uppdaterad metaanalys från EBCTCG (2005) redovisas information från 46 randomiserade studier där man jämfört enbart kirurgi med kirurgi + strålbehandling

I alla patientgrupper (23 500 randomiserade patienter) visar resultatet en relativ lokalrecidivminskning med två tredjedelar och en bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter femton år som är en fjärdedel av storleken på lokalrecidivminskningen (Lind et al. 2001). Den absoluta vinsten både avseende lokalrecidiv och överlevnad blir således helt avhängig av hur stor grundrisken för lokalt återfall som kan förväntas beroende på operationsmetod (partiell mastektomi eller mastektomi), tumörstorlek, lymfkörtelstatus samt patientens ålder.

Enligt flera internationella riktlinjer (Eusoma, ASCO) anses strålbehandling indicerad om risken för lokalt återfall med enbart kirurgi överstiger 20 % på tio år. Kliniskt motsvarar detta kvinnor opererade med partiell mastektomi (de flesta grupper, möjliga undantag se nedan), kvinnor opererade med mastektomi där tumören är > 50 mm eller om det finns > 3 lymfkörtelmetastaser. I dessa situationer kan man förvänta sig en kliniskt relevant överlevnadsförbättring för patienten med postoperativ strålbehandling.

Man ser åtminstone i äldre randomiserade studier små överrisker för annan dödlighet än i bröstcancer, huvudsakligen beroende på ökad dödlighet i hjärtsjukdom. En stor metaanalys (EBCTCG 2005) av studier av mastektomi med eller utan strålbehandling (genomförda 1960–1995 och följda fram till år 2000) visade att den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten var 5,4 % efter femton år medan den totala överlevnadsvinsten var 4,4 %. Skillnaden mellan bröstcancerspecifik och total överlevnadsvinst tillskrivs huvudsakligen ökad risk för hjärtdöd. För de något modernare studierna (i samma rapport) av partiell mastektomi +/- strålbehandling (genomförda 1976–1995 och följda till år 2000) visade att den absoluta bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten efter femton år var 5,4 % och den totala överlevnadsvinsten 5,3 %. De modernare studierna i metaanalysen uppvisar inte samma mönster med överdödlighet i hjärtsjukdom som de äldre studierna. Observationstiden är dock kortare och majoriten av biverkningar ses inom tidsperioden 10–20 år.

Postoperativ strålbehandling kan också leda till andra akuta och sena biverkningar som inte manifesterar sig som påverkan av överlevnaden. Under pågående strålbehandling är sådana biverkningar rodnad och svullnad av bröstet, och i sällsynta fall pneumoniter inom 1–3 månader efter avslutad radioterapi (Lind et al. 2001). Det kan även finnas långtidseffekter på lungfunktionen och det pågår forskning inom detta område. Om axillen bestrålas ses på längre sikt också ökad risk för lymföden (Swedborg et al. 1981). Det är framför allt vid höga enskilda doser per fraktion som plexus brachialis kan påverkas med nervskadesymtom som följd (Liljegren et al. 1997). Med tanke på risken för bieffekter gäller det att hålla indikationerna för strålbehandling strikt samt att begränsa dosen till riskorganen.

Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer

Konventionell strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi

Den senaste uppdateringen av EBCTCG:s översikt (2005) innefattar 7 300 patienter med partiell mastektomi som randomiserats enligt +/- postoperativ strålbehandling mot hela bröstet. Efter tio års uppföljning såg man i den lymfkörtelnegativa gruppen 29,2 % lokala återfall utan strålbehandling mot 10 % med strålbehandling. Den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten var efter femton år 5,1 % för de patienter som fått strålbehandling. I den lymfkörtelpositiva gruppen hade 46,5 % fått lokalt återfall efter tio år bland dem som inte strålbehandlats jämfört med 13,1 % av de strålade. Motsvarande bröstcancerspecifika överlevnadsvinst efter femton år var 7,1 % till förmån för de strålbehandlade (evidensstyrka 1).

Även om överlevnadseffekten i totalgruppen är tydlig varierar överlevnadsvinsten påtagligt beroende på hur stor grundrisken för återfall utan strålbehandling är. Generellt sett minskas återfallen i relativa tal med två tredjedelar och efter femton år är den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten en fjärdedel så stor som recidivminskningen. Detta gör att effekterna av strålbehandling är mindre tydlig i lågriskgrupperna. Man har i en svensk randomiserad studie (CW-1) retrospektivt försökt identifiera grupper av kvinnor som har så låg risk för lokalt återfall efter partiell mastektomi att man kan överväga att avstå från postoperativ strålbehandling. En sådan grupp kunde vara kvinnor med ålder > 60 år, med T1-tumörer utan lobulär eller comedocancer (Liljegren et al. 1997). SweBCG RT 91 visar att hög ålder och screeningupptäckt tumör innebär lägre risk för lokalrecidiv (Malmström et al. 2003). Det har dock aldrig prospektivt gått att verifiera en sådan lågriskgrupp. Det saknas vetenskapligt stöd för att avstå från strålbehandling efter partiell mastektomi i lågriskgrupper (evidensstyrka 3). Tre randomiserade studier i lågriskgrupper har jämfört partiell mastektomi + tamoxifen mot partiell mastektomi + strålbehandling + tamoxifen. Syftet med studierna var att se om det vore möjligt att avstå postoperativ strålbehandling när man ger endokrin behandling och ändå hålla lokalrecidivfrekvensen på låg nivå. I den ena studien, som inkluderade kvinnor > 50 år med T1–2 N0-tumörer, noterades efter fem års uppföljning 0,6 % lokala återfall bland de strålbehandlade jämfört med 7,7 % bland de som inte strålbehandlats (majoriteten av de randomiserade patienterna var > 60 år och hade T1-tumörer) (Fyles et al. 2004). I den andra studien inkluderades kvinnor > 70 år med T1 N0, hormonreceptorpositiva tumörer. Här noterades efter fem år 1 % lokala återfall hos strålbehandlade jämfört med 4 % hos dem som inte strålbehandlats (Hughes et al. 2004). I en nyligen rapporterad studie från Milano, omfattande 749 patienter i 55–75-årsåldern, jämfördes bröstbevarande kirurgi med och utan radioterapi. Efter 53 månaders uppföljning hade 0,7 % respektive 2,5 % lokalrecidiv diagnostiserats (Valugussa et al. 2008). Uppföljningstiderna är korta men den absoluta lokalrecidivminskningen i gruppen > 70 år med små hormonreceptorpositiva tumörer förefaller relativt liten.

En svensk retrospektiv populationsstudie har gjorts över bröstrecidiv bland cirka 4 700 kvinnor som behandlats med partiell mastektomi (Fredriksson et al. 2001). Den visar risken av att extrapolera information från randomiserade studier till situationer som inte studerats, vikten av att följa etablerade vårdprogram samt att följa upp behandlingsresultaten även utanför själva studien. Trots att vårdprogrammen föreskrev strålbehandling fick 30 % inte någon sådan. Andelen icke strålbehandlade var särskilt hög bland de äldsta patienterna, men över 20 % av patienterna under 70 år och cirka 15 % av dem som var under 50 år fick ingen strålbehandling. Trots att man borde förvänta sig att de som inte strålbehandlats hade

selekerats på grund av förmodade lågriskkriterier för bröstrecidiv, hade över 30 % av dem bröstrecidiv inom tio år. Studien talar för noggrann uppföljning och registrering om man avstår från strålbehandling i förmodade lågriskgrupper.

Boostdos mot operationsområdet som tillägg till konventionell strålbehandling efter partiell mastektomi

Två randomiserade studier har undersökt värdet av boost mot tumörområdet som tillägg efter konventionell strålbehandling vid partiell mastektomi. I den större studien som inkluderande närmare 5 500 patienter minskade risken för återfall med 16 Gy boost. Efter fem års uppföljning noterades 4,3 % lokala recidiv för boostgruppen jämfört med 7,3 % i gruppen som endast fått konventionell strålbehandling. Vinsten med boost var högst hos yngre kvinnor (≤ 40 år), 19,5 % recidiv jämfört med 10,2 % (Bartelink et al. 2001). Ingen överlevnadsskillnad har dock ännu visats i denna studie men i enlighet med resultaten från senaste EBCTCG-översikten torde lokalrecidivminskningen efter fem år manifesteras sig i en överlevnadsvinst efter femton år som är en fjärdedel så stor. En mindre studie (drygt 1 000 patienter) visade liknande resultat (Romestaing et al. 1997).

Det estetiska resultatet var något sämre efter boost. Sammanfattningsvis minskar boostdos lokalrecidivrisken men den absoluta minskningen är endast stor hos unga kvinnor (≤ 40 år) (evidensstyrka 1).

Alternativ fraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi

Den fraktionering som är mest använd och studerad är 2 Gy mot bröstet fem dagar/ vecka till 50 Gy. Denna fraktionering är att betrakta såsom standard. En alternativ fraktionering, 2,66 Gy vid 16 tillfällen till 42,5 Gy har studerats och jämförts med ovanstående standardfraktionering (Whelan et al. 2002).

I denna randomiserade studie som totalt inkluderade 1 234 patienter med en medianuppföljning på 69 månader noterades 21 lokalrecidiv som första händelse i denna kortare fraktioneringsarm jämfört med 23 i standardfraktioneringsarmen (fem års lokalrecidivfri överlevnad 97,2 % respektive 96,8 %). Det estetiska resultatet var liknande i grupperna efter fem år. Detta talar för att den kortare fraktioneringen är ett rimligt alternativ. Eftersom händelserna fortfarande är få kan det dock ännu inte uteslutas att det kan finnas tumöreffektskillnad mellan armarna. Sannolikheten för betydande tumöreffektskillnad måste betraktas som låg i lågriskgrupperna, men större i högriskgrupper där standardfraktionering ges (t.ex. där boost är aktuellt). Vidare är uppföljningstiden fortfarande kort när det gäller det estetiska slutresultatet. Denna studie har uppdaterats 2007 med 140 månaders observation och visar samma resultat oavsett antal fraktioner (Whelan et al. 2007).

Två brittiska fraktioneringsstudier har publicerats 2008, START-A och START-B. I START-A (2008), en trearmad studie ($n = 2,236$) jämfördes standardfraktionering (50 Gy med 25 fraktioner) dels mot 41,6 Gy i 13 fraktioner, dels mot 39 Gy i 13 fraktioner. I samtliga armar gavs behandlingen över en femveckorsperiod. Frekvensen lokoregionala återfall var efter fem år 3,6 %, 3,5 % samt 5,2 % i de tre respektive behandlingsarmarna. Normalvävnadsbieffekten i bröstet rapporterades snarast lägre i 39 Gy-armen. I START-B (2008), en tvåarmad studie ($n = 2215$) (16), jämfördes standardfraktionering (50 Gy med 25 fraktioner, fem veckor) med 40 Gy (2,67 Gy \times 15 under tre veckor). Med en medianuppföljning på sex år noterades

lokoregionala återfall hos 3,3 % med standardfraktionering mot 2,2 % hos dem som fick 40 Gy på tre veckor.

Även om man antar att den sanna effekten skulle ligga i ytterområdena av de 95 % CI:n i START-A och START-B-studierna blir inte effektskillnaderna speciellt stora mellan dessa olika fraktioneringsalternativ. Uppföljningstiden är dock ännu för kort för att slutligt avgöra normalvävnadseffekterna. Ännu så länge är det heller inget som talar för att dessa skulle vara värre i icke-standardfraktioneringsarmarna.

Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi.

Majoriteten av återfall efter partiell mastektomi är lokaliserade i närhet av ursprungliga tumörsektorn. Detta har gjort att man initierat flera studier som jämför strålbehandling mot tumörsektorn med strålbehandling mot hela bröstet. I en äldre studie från Manchester (Ribeiro et al. 1993) randomiserades 708 patienter antingen till limited field radiotherapy (LF) (opsektorn) eller till wide field radiotherapy (WF). Efter åtta års uppföljning visade 20 % återfall vid limited fields jämfört med 11 % vid wide fields. I gruppen duktala invasiva cancer var skillnaden endast 15 % (LF) mot 11 % (WF) medan skillnaden var betydligt större vid lobulär cancer, (LF 34 % återfall mot WF 8 % återfall). Denna äldre studie med gammaldags fraktionering har gjort att man i dag provat att behandla begränsade brösttumörer som inte är lobulära med partiell bröstbestrålning, antingen med intraoperativ strålbehandling, brachyterapi eller med modern 3D extern strålbehandling. När volymen hålls begränsad kan man också ge högre doser per fraktion och på så sätt också förkorta behandlingsperioden. Goda resultat har noterats i flera fas 1- och fas 2-studier men ännu finns inga resultat från fas 3- studier. Internationellt pågår för närvarande flera randomiserade studier men ännu så länge måste partiell bröstbestrålning efter partiell mastektomi anses vara FoU.

Strålbehandling efter mastektomi vid invasiv bröstcancer

Konventionell strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 cm

Enligt flera internationella guidelines (Eusoma, ASCO) anses strålbehandling indicerad om risken för lokalt återfall med bara kirurgi överstiger 20 % på tio år. Denna risknivå överskrider vid mastektomi av tumörer > 5 cm oberoende av lymfkörtelstatus (Katz et al. 2000, Recht et al. 1999). Senaste litteraturöversikten från EBCTCG (2005) visar generellt två tredjedelars relativt recidivminskning av postoperativ strålbehandling och en bröstcancerspecifik överlevnadsvinst som är en fjärdedel så stor (evidensstyrka 1). I absoluta tal blir dessa relativa effekter betydelsefulla vid den risknivå som ses vid tumörer > 5 cm.

Konventionell strålbehandling lokoregionalt efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 cm med 1–3 lgll-metastaser

Behovet av strålbehandling är vetenskapligt oklart efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 cm men med 1–3 lgll-metastaser. Två randomiserade danska studier visar tydlig överlevnadsvinst, framför allt i denna subgrupp (Katz et al. 2000, Recht et al. 1999). Detta kan dock bero på att lokalrecidivnivån i den obestrålade kontrollgruppen var hög, 30 % efter tio år, möjligen beroende på utrymning av få lymfkörtlar i axillen (sju i medianantal). I andra patientmaterial från internationella adjuvanta medicinska studier, där patienter inte fått strålbehandling, ligger nivån för lokoregionala recidiv mellan 13–19 % (Katz et al. 2000,

Recht et al. 1999, Wallgren et al. 2003). I dessa studier var medianantalet utrymda lymfkörtlar 15–17 stycken. Med den höga nivå av lokala återfall som ses i de danska studierna finns utrymme för en kliniskt relevant överlevnadsvinst, vilket inte är klarlagt att det gör med adekvat kirurgi och adekvat cytostatika. Enligt ASCO:s och Eusomas riktlinjer guidelines är rutinmässig strålbehandling inte indicerat vid detta tillstånd eftersom < 20 % för lokoregionalt återfall inom tio år).

I en analys från den Internationella bröstcancerstudiegruppen (IBCSG) noterades högre kumulativ incidens av lokoregionala återfall än 20 % inom tio år i gruppen mastektomerade patienter med 1–3 positiva körtlar om: få utrymda fria lymfkörtlar (< 10) eller ålder < 40 år eller vaskulär invasion i tumören (Karlsson et al. 2007).

Tesen att strålbehandla vid 1–3 positiva körtlar stöds också av den uppdaterade metaanalysen från EBCTCG som presenterades i San Antonio 2007 (Peto). Även här ses överlevnadsvinst av RT i denna grupp (evidensstyrka 1). En diskussion om huruvida de patienter som är med i denna metaanalys fått adekvat och aktuell adjuvant medicinsk behandling och varför de haft så hög recidivnivå utan strålbehandling gör att det fortfarande kvarstår en kontrovers avseende strålbehandlingens generella betydelse vid 1–3 positiva körtlar om adekvat och modern systemisk terapi ges.

Konventionell strålbehandling lokoregionalt efter mastektomi vid fler än 3 lgl-metaster

Mastektomi vid fler än 3 lgl-metaster innebär större risk än 20 % för lokoregionalt återfall efter tio år. I absoluta tal blir lokalrecidivminskningen större än 14 % (EBCTCG 2005) och bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten blir från 4 % och uppåt beroende på grundrisken för lokaltåterfall (evidensstyrka 1).

Strålbehandling efter partiell mastektomi vid duktal cancer in situ (DCIS)

Strålbehandling mot bröstet minskar risken för både ny DCIS och ny, invasiv cancer. I NSABP B-17 (Fischer et al. 1998) randomiserades drygt 800 patienter +/- strålbehandling efter partiell mastektomi för DCIS. Efter åtta års uppföljning noterades 26,8 % lokala recidiv (13,4 % invasiv cancer och 13,4 % DCIS) bland de obestrålade mot 12,1 % bland de strålbehandlade (3,9 % invasiv cancer och 8,2 % DCIS). Ytterligare två randomiserade studier med samma upplägg, fast med kortare uppföljning, visar överensstämmande resultat (Julien et al. 2000, Houghton et al. 2003) (evidensstyrka 1). Även en nyligen publicerad studie från Svenska bröstcancergruppen med 1 046 patienter och en medianuppföljningstid på 5,2 år visar liknande siffror. Den kumulativa femåriga lokalrecidivfrekvensen var 22 % bland de som inte strålbehandlats jämfört med 7 % av de strålbehandlade (Emdin et al. 2006).

Sammanfattning postoperativ strålbehandling

För invasiv bröstcancer finns det data med evidensstyrka 1 för att postoperativ strålbehandling minskar risken för återfall med två tredjedelar samt ökar sjukdomsfri överlevnad med en fjärdedel av lokalrecidivminskningen efter både partiell mastektomi och mastektomi. Den absoluta nyttoeffekten beror på grundrisken utan strålbehandling. Om den lokala återfallsrisken är större än 20 % inom tio år kan man förvänta sig en kliniskt relevant

nyttoeffekt som överstiger risken för eventuella biverkningar. Med modern 3D-planerad strålbehandling med mindre biverkningar kan en klinisk relevant nyttoeffekt förväntas även vid lägre risknivåer, men detta bör bekräftas med ytterligare studier.

Referenser

- Bartelink, H. et al. (2001). *Engl J Med*, 345:1378–87.
- EBCTCG (2005). Overview of the randomised trials. *Lancet*, 366:2087–106
- Emdin, S.O. et al. (2006). *Acta Oncol*, 45:536–43.
- Fisher, B. et al. (1998). *J Clin Oncol*, 16:441–52.
- Fredriksson, I. (2001). *Eur J Cancer*, 37:1537–44.
- Fyles, A.W. et al. (2004). *N Engl J Med*, 351:963–70.
- Houghton, J. et al. (2003). *Lancet*, 362:95–102.
- Hughes, K.S. et al. (2004). *N Engl J Med*, 351: 971–7.
- Johansson, S. et al. (2002). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52:1207–19.
- Julien, J.P. et al. (2000). *Lancet*, 355:528–33.
- Karlsson, P. et al. (2007). *J Clin Oncol*, 25:2019–26.
- Katz, A. et al. (2000). *J Clin Oncol*, 18:2817–27.
- Liljegren, G. et al. (1997). *Ann Oncol*, 8:235–41.
- Lind, P.A. (2001). *Breast Cancer Res Treat*, 68:199–210
- Malmström, P. et al. (2003). *Eur J Cancer*, 39:1690–7.
- Overgaard, M. (1999). *Lancet*, 353:1641–8.
- Overgaard, M. et al. (1997). *N Engl J Med*, 337:949–55.
- Recht, A. et al. (1999). *J Clin Oncol*, 17:1689–700.
- Ribeiro, G.G. et al. (1993). *J Clin Oncol*, 5 :278–83.
- Romestaing, P. et al. (1997). *J Clin Oncol*, 15:963–8.
- START trialists' group (2008). *Lancet Oncol*, 9:331–41.
- START trialists' group (2008). *Lancet*, 371:1098–107.

Swedborg, I. et al. (1981). *Cancer*, 47:877–81.

Valugussa, P. et al. (2008). *Eur J Cancer*, 6(7) suppl 47:2LB, abstract.

Wallgren, A. et al. (2003). *J Clin Oncol*, 21:1205–13.

Whelan, T. et al. (2002). *J Natl Cancer Inst*, 94:1143–50.

Whelan, T. et al. (2007). *Breast Cancer Res Treat*, 106 suppl 1 S6:21, abstract.

Rekommendationer gällande postoperativ adjuvant strålbehandling

Indikationer

För alla bröstcancerpatienter medför radioterapi minskad risk för lokalrecidiv. Denna positiva effekt måste vägas mot att alla strålbehandlade bröstcancerpatienter får biverkningar. För några kan biverkningarna vara mycket besvärliga och irreversibla.

Faktorer som sjukdomens återfallsrisk och övrig behandling måste vägas samman med patientens önskemål rörande terapi samt hennes ålder och hälsotillstånd. Tillsammans utgör detta underlag för individuell rådgivning. Nedan följer översiktliga rekommendationer från vilka avvikelser dock är vanliga. Avvikelser kan motiveras av ovanstående faktorer och regionala erfarenheter och traditioner (se tabell 2).

N0 sjukdom

Efter partiell mastektomi:

Standardbehandlingen är strålbehandling mot kvarvarande del av det opererade bröstet.

Dos 2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy*#. Ingen strålbehandling mot lymfkörtelstationer.

Till kvinnor ≤ 40 år ges boost med åtta extra 2 Gy-fraktioner mot operationsområdet i tillägg till den sedvanliga strålbehandlingen mot hela bröstkörteln (2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy) (evidensstyrka 1).

Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad, i första hand efter utvidgad kirurgi, och om det efter detta kvarstår oklarhet om huruvida tumören är radikalt avlägsnad föreslås boost mot operationsområdet så att slutdosen där blir 60–66 Gy.

*Alternativ fraktionering vid lägre risk för återfall 2,66 Gy 5 dagar/vecka till 42,5 Gy

kvinnor ≥ 65 år, T1-tumör, unifokal, inte lobulär, Grad 1–2, hormonreceptorpositiva som får endokrin terapi kan anslutas till SweBG:s kohortstudie där man avstår från strålbehandling under systematisk uppföljningskontroll.

Efter mastektomi:

T1–T2-tumörer (≤ 5 cm) som är radikalt avlägsnade, ingen strålbehandling.

T3–T4-tumörer(> 5cm) eller vid utbredd multifokal växt: strålbehandling mot toraxväggen, dos 2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy (evidensstyrka 1).

Om radikalitet inte uppnås ges strålbehandling mot toraxväggen. Dos 2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy samt boost mot det icke radikalt opererade området så att slutdosen där blir 60–66 Gy.

Ingen strålbehandling mot lymfkörtelstationer.

N+ sjukdom

Efter partiell mastektomi:

Standardbehandlingen är strålbehandling mot kvarvarande del av opererat bröst. Dos 2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy. Gäller alla med N+ sjukdom (evidensstyrka 1).

Till kvinnor ≤ 40 år ges boost med åtta extra 2 Gy-fraktioner mot operationsområdet i tillägg till den sedvanliga strålbehandlingen mot hela bröstkörteln (2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy) (evidensstyrka 1).

Om adekvat axillutrymning, minst åtta utrymda lymfkörtlar gäller följande avseende bestrålning av lymfkörtelstationer:

1–3 lgll-metastaser eller enstaka lgll med periglandulär växt:

Strålbehandling mot lymfkörtelstationer bör övervägas om något av nedanstående föreligger:

- 2–3 positiva lggl eller > 20 % positiva av undersökta lgll-positiva
- låg differentieringsgrad
- ålder < 40 år
- vaskulär invasion

I allmänhet ingen strålbehandling mot lymfkörtelstationer*.

≥ 4 lgll-metastaser:

Strålbehandling mot fossa scl + axill 2 Gy 5 dagar/vecka till 46–50 Gy. Ingen rutinmässig parasternal bestrålning (evidensstyrka 1)..

* Det är ingen biologisk klar skiljelinje mellan 3- respektive 4 lgll-metastaser. Avsikten är att erbjuda strålbehandling till kvinnor med 20 % risk eller mer att utveckla lokoregionala recidiv. I flera studier utgör gruppen med fler än 3 lgll-metastaser en sådan grupp.

Om färre än åtta lymfkörtlar utrymms bör radioterapi övervägas vid > 1 lgll-metastas eller om periglandulär växt föreligger.

N+ sjukdom

Efter mastektomi:

Om radikalt opererad tumör i bröstet och adekvat axillutrymning, minst åtta utrymda lymfkörtlar gäller följande avseende bestrålning av bröstkorgsvägg och lymfkörtelstationer:

1–3 lgll-metastaser:

T1–T2 tumörer

Strålbehandling mot lymfkörtelstationer bör övervägas om något av nedanstående föreligger:

– 2–3 positiva lgll eller > 20 % positiva av undersökta lgll-positiva

– låg differentieringsgrad

– ålder < 40 år

– vaskulär invasion

T3–T4-tumörer, strålbehandling mot toraxvägg och lymfkörtelstationer*.

≥ 4 lgll-metastaser:

Strålbehandling mot toraxvägg (oavsett primärtumörens storlek då risken för lokalrecidiv stor i denna grupp), dos 2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy. Mot fossa scl + axill, 2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy.

Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad, i första hand med utvidgad kirurgi, och om radikalitet fortfarande inte uppnåtts ges alltid strålbehandling mot toraxväggen med boostdos mot det icke radikalt opererade området så att slutdosen där blir 60–66 Gy.

Tabell 2. Adjuvant radioterapi.

Adjuvant radioterapi			
N-status	T-status (mm)	Operation	Strålbehandlingsområde
0	0–50	Bröstbev.	Bröst*
	0–50	Mastektomi	Ej strålbehandling (ej SB)
	>50	Mastektomi	Bröstkorgsvägg (brkv)
1–3 met.,	0–50	Bröstbev.	Bröst*, alt. bröst+ regional**
	0–50	Mastektomi	Ej SB alt. brkv + regional **
	> 50	Mastektomi	Brkv + regional
≥ 4 met.	0–50	Bröstbev.	Bröst + regional

0–50

Mastektomi

Brkv + regional

> 50

Mastektomi

Brkv + regional

* Boost mot operationsområdet efter bröstbev. kirurgi om ålder ≤ 40 år

** Strålbehandling övervägs om något av följande föreligger:

≥ 20 % lymfkörtelratio (positiva/undersökta), lågt diff, cancer, ålder < 40 år eller vaskulär invasion

Systembehandling

Jonas Bergh, Johan Ahlgren, Charlotta Dabrosin, Per Karlsson, Per Malmström och Lisa Rydén, september 2009

Syftet med nedanstående beskrivning är att sammanfatta alla former av medicinsk behandling av bröstcancer, såväl i anslutning till att den primära diagnosen ställs (preoperativ terapi och adjuvant terapi) som i recidivsituationen (behandling av metastatisk bröstcancer). Här beskrivs också i korthet hittills publicerade studier av medikamentell prevention av olika riskpopulationer.

Här tas i princip bara prospektiva och randomiserade studier upp till diskussion och evidensgradering. Evidensgraderingen har gjorts enligt den gruppering som SBU använder (tabell 3). Tillämpningen av denna har inneburit att om det har funnits två eller flera randomiserade studier av rimlig storlek med likalydande resultat har dessa klassats som ”evidensnivå I”. Om endast en randomiserad fas III-studie förelegat har denna klassificerats som ”evidensnivå II”. Fas II -tudier har klassificerats som ”evidensnivå III”.

Tabell 3. Levels of evidence and grade of recommendation.

Level	Type of evidence
I	Evidence obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies. Randomised trials with low false-positive and low false-negative errors (high-power)
II	Evidence obtained from at least one well-designed experimental study. Randomised trials with high false-positive and/or false-negative errors (low power)
III	Evidence obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as non-randomised, controlled, single-group, pre-post, cohort, time, or matched case-control series
IV	Evidence from well-designed, non-experimental studies such as comparative and correlational descriptive and case studies
V	Evidence from case reports and clinical examples
Grade	Grade of recommendation
A	There is evidence of type I or consistent findings from multiple studies of type II or III
B	There is evidence of type II, III or IV and findings are generally consistent
C	There is evidence of type II, III or IV but findings are inconsistent
D	There is little or no systematic empirical evidence

(Glimelius et al. 2001)

Adjuvant systembehandling

Adjuvant behandling är terapi av mikrometastatisk sjukdom. Bedömningen av vilka patienter som ska behandlas respektive inte behandlas är i dag baserad på risknivåanalyser på gruppbasis. Huruvida den enskilda individen i en given situation behöver adjuvant behandling eller kommer att ha nytta av den givna adjuvanta behandlingen kan man på förhand inte säkert förutsäga. I dag finns det dock några prediktiva faktorer som delvis kan vara till hjälp för att

förutspå behandlingens effekt. Dessa faktorer är hormonreceptorpositivitet, som indikerar effekt av endokrin behandling, och HER2-positivitet som indikerar effekt av trastuzumab; möjligen indikerar också hög proliferation en bättre effekt av kemoterapi.

Om risken för återfall är i nivån 5–10 % med tio års uppföljning utan adjuvant behandling anser de flesta att den absoluta effekten av terapin är för liten för att i dagsläget motivera behandling av denna patientgrupp, möjligen med undantag för dem med receptorpositiv bröstcancer där man överväger adjuvant hormonell behandling. Om risken för återfall är större, lymfkörtelnegativa patienter med riskfaktorer för recidiv och alla lymfkörtelpositiva patienter, är det allmänt accepterat att ge adjuvant behandling. För dessa är risken för återfall 20–30 % eller högre.

Cirka 145 000 kvinnor har ingått i olika randomiserade studier med syftet att utröna värdet av adjuvant behandling, kemoterapi, endokrin terapi och ovariell ablation/suppression (EBCTCG 2005). Förutsättningarna för dessa data har varit internationell samverkan inom ramen för ett internationellt konsortium med målsättningen att få in information om alla (publicerade och opublicerade) genomförda och randomiserade studier inom området för adjuvant bröstcancerterapi.

Etablerade resultat från adjuvantstudier

Nedanstående slutsatser är baserade på resultaten av EBCTCG:s översiktsartiklar (Cuzick et al. 2007, EBCTCG 2005, 1996, 1998a och b).

Tamoxifen

Ungefär 15 000 kvinnor har ingått i studier där man jämfört fem års tamoxifen med ingen behandling. 33 000 kvinnor har varit med i studier som jämfört ett till två års tamoxifenbehandling med ingen behandling, och 18 000 kvinnor har jämförts avseende fem års tamoxifen kontra ett till två års behandling (EBCTCG 2005). Effekten av tamoxifen på ER-negativa tumörer är minimal, varför denna behandling inte bör ges. Följande slutsatser är baserade på patienter med bevisat ER-positiva bröstcancer eller på patienter med okänt receptorstatus. Av dessa förväntas ungefär två tredjedelar statistiskt sett vara ER-positiva. Ett år av postoperativ tamoxifenterapi ger en relativ reduktion av recidiv med 21 %, motsvarande siffra för två års behandling är 29 % och för fem år 47 % (evidensnivå I) (EBCTCG 1998a). Motsvarande mortalitetsreduktion med postoperativ tamoxifenterapi i ett år är 12 %, två år 17 % och fem år 26 %. För bröstcancer mortalitet ser man en kontinuerlig separation mellan kontrollarmen och de tamoxifenbehandlade patienterna under hela tidsperioden från något år upp till femton år (EBCTCG 2005). Den relativa mortalitetsreduktionen är lika stor (HR, 0,69) för lymfkörtelnegativa och lymfkörtelpositiva patienter (EBCTCG 2005). Bröstcancer mortaliteten minskar med 9,2 % efter femton års uppföljning om man givit tamoxifen i fem år till ER-positiva patienter (20 % med okänt receptorstatus) och där 30 % var lymfkörtelpositiva (EBCTCG 2005). Tamoxifen ger också en markerad reduktion av risken att utveckla en kontralateral bröstcancer (HR 0,61, 95 % CI 0,50–0,73) om patienten initialt hade en primär bröstcancer som var ER-positiv eller hade okänt ER-status (EBCTCG 2005). Däremot saknades i stort denna effekt om primärtumören hade låga nivåer av östrogenreceptorn (EBCTCG 2005). Adjuvant tamoxifen ökar också risken för endometriecancer med en faktor 3 (1,9 mot 0,6/1 000 kvinnor) (EBCTCG 2005). Incidensen av venös tromboembolism är också ökad hos dem som behandlas med tamoxifen, men den senaste metaanalysen inte har kunnat påvisa någon statistiskt signifikant ökad mortalitet i vare

sig endometrie-cancer eller venös tromboembolism (EBCTCG 2005). I en analys av vaskulär mortalitet i tamoxifen- respektive kontrollgruppen fann man fler dödsfall i tamoxifengruppen, 189 mot 169 (EBCTCG 2005). Detta kan förklaras av att den sammanlagda observationstiden är längre i tamoxifengruppen på grund av minskad bröstcancermortalitet. Trots detta ser man en antydd minskad risk för hjärtdöd, 120 mot 132 dödsfall ($p = 0,06$) (EBCTCG 2005).

I en uppdatering av den svenska randomiserade studien som jämförde två och fem års adjuvant tamoxifenbehandling såg man en reduktion av risken att dö i koronarkärlssjukdom från 3,5 % till 2,1 % med en medianuppföljningstid på tio år ($p = 0,022$) (Nordenskjöld et al. 2004). Detta är potentiellt mycket viktig information när man överväger valet mellan adjuvant tamoxifen- och adjuvant aromatshämmande behandling.

Ooforektomi/ovariell suppression

I den Lancet-översikt som publicerades 2005 ingick kvinnor 50 år eller yngre med ER-positiv/ER-okänt från studier med randomisering mellan ablation/suppression och ingen systemisk behandling samt studier där annan systemisk behandling ingått. Den absoluta reduktionen av återfall efter femton års uppföljning var 4,3 %, 51,6 % i kontrollgruppen jämfört med 47,3 % för ablation/suppression. Efter femton år är motsvarande siffror avseende på bröstcancermortalitet 43,5 % i kontrollarmen jämfört med 40,3 % i behandlingsarmen, dvs. en absolut överlevnadsvinst på 3,2 % (evidensnivå I) (EBCTCG 2005). Det finns inga direkt jämförande studier mellan radiologisk ooforektomi och kirurgisk ooforektomi respektive ovariell suppression med LHRH-analoger. Rimligtvis är dessa tre strategier effektmässigt likvärdiga. Den senaste publicerade metaanalysen är begränsad till studier där LHRH-analoger använts (Cuzick et al. 2007) och omfattar 11 900 patienter med en medianuppföljningstid på 6,8 år. Samtliga analyser är begränsade till de cirka 9 000 ER-positiva patienterna. De data som belyser LHRH jämfört med ingen systemisk behandling visade en statistiskt icke-signifikant relativ riskreduktion på 28 % för recidiv ($p = 0,08$). Risken för död efter återfall var inte heller den signifikant lägre i LHRH-gruppen ($p = 0,49$). I denna analys ingick dock endast 338 patienter. Riskreduktionens storlek stämde dock väl överens med tidigare metaanalyser som visat signifikant överlevnadsvinst efter kirurgisk ooforektomi eller strålbehandling av ovarierna (EBCTCG 2005). När LHRH + tamoxifen jämfördes med enbart tamoxifen ($n = 1 013$) såg man ingen signifikant minskning av recidiv eller död (Cuzick et al. 2007). Inte heller när LHRH gavs som tillägg till enbart cytostatika ($n = 2 376$). Den jämförelse som är mest relevant, cytostatika och tamoxifen med eller utan LHRH, omfattar endast 365 patienter. Punktestimaten anger 16 % relativ riskminskning för recidiv samt 30 % för total överlevnad, men ingen av dessa analyser uppnådde statistisk signifikans. När man däremot lade ihop de studier som studerade LHRH som tillägg till cytostatika, tamoxifen eller kombinationen av dessa fann man en signifikant relativ riskminskning på 12,7 % för recidiv och 13,6 % för död ($p = 0,02$ respektive 0,4) (evidensnivå I). I de kemoterapiinnehållande studierna var LHRH:s gynnsamma effekt begränsad till kvinnor upp till 40 års ålder ($n = 745$) för vilka man såg en HR på 0,75 (95 % konfidensintervall, CI, 0,61–0,92) för återfall och 0,73 (95 % CI 0,56–0,94) för mortalitet (Cuzick et al. 2007). Motsvarande riskreduktion för kvinnor > 40 år ($n = 1946$) var 0,97 respektive 0,96. Det är också visat att LHRH som singelbehandling given till ER-positiva är lika effektiv som CMF-baserad kemoterapi med avseende på recidivrisk samt överlevnad efter recidiv, HR 1,04 (0,92–1,17) respektive 0,93 (0,79–1,10) (Cuzick et al. 2007). Jämförande studier mellan LHRH + tamoxifen jämfört med CMF-baserad kemoterapi enbart, har visat ett numeriskt något bättre resultat för LHRH + tamoxifen. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant, HR för RFS var 0,90 (95 % CI 0,75–1,08) samt för överlevnad efter recidiv, HR

0,89 (95 % CI 0,69–1,15) (Cuzick et al. 2007). Obs! Att endast ge CMF är suboptimal behandling av ER-positiva premenopausala patienter.

Den optimala behandlingens längden för LHRH-analoger är okänd, men i den senaste översiktsartikeln (Cuzick et al. 2007) hade två års behandling tillämpats i 12 av 16 studier. Den av tillverkaren rekommenderade behandlingstiden på tre år baseras på en enstaka klinisk studie omfattande 1 034 receptorpositiva premenopausala kvinnor där man jämförde goserelin + tamoxifen med enbart CMF (Jakesz et al. 2002). Studien visade en recidivfri femårsöverlevnad på 81 % för goserelin + tamoxifen jämfört med 76 % för CMF ($p = 0,037$). För död fanns ingen statistiskt signifikant skillnad.

En viktig fråga är om aromatashämmare + LHRH-analog är effektivare än tamoxifen + LHRH-analog i den premenopausala gruppen. Nyligen publicerades en studie av den österrikiska bröstcancergruppen (Gnant et al. 2009) där man randomiserat 1 803 premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer mellan anastrozole + goserelin jämfört med tamoxifen + goserelin. Studien innehöll även en randomisering avseende tillägg av zoledronat. Ingen adjuvant cytostatika gavs, men 5 % av patienterna hade dock fått preoperativ cytostatika. Efter nära fyra års uppföljning såg man en sjukdomsfri överlevnad på 92,8 % för tamoxifen + goserelin jämfört med 92,0 % för anastrozole + goserelin.

Sammanfattningsvis är LHRH i kombination med tamoxifen minst likvärdigt med CMF-baserad kemoterapi vid ER-positiv bröstcancer hos premenopausala kvinnor (evidensnivå I). Denna behandling kan därför ses som ett tänkbart alternativ då det finns skäl som talar emot cytostatika. Vidare finns evidens för att LHRH som tillägg till cytostatika och/eller tamoxifen förbättrar överlevnaden för premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer, särskilt för patienter upp till 40 års ålder (evidensnivå I).

Det bör dock understrykas att den specifika situation där LHRH ges som tillägg till cytostatika *och* tamoxifen baseras på ett litet antal patienter. SOFT-studien, som bland annat studerar värdet av LHRH som tillägg till tamoxifen eller exemestan efter kemoterapi hos premenopausala kvinnor med ER-positiv tumör, är därför av stor vikt för att definiera optimal endokrin terapi hos premenopausala. Flera svenska sjukhus deltar i SOFT-studien.

Kemoterapi

I tidigare översiktsdata har man visat att monokemoterapi är signifikant sämre än polykemoterapi (evidensnivå I) (EBCTCG 1992). För CMF-baserad kemoterapi har man visat att en längre duration ger färre recidiv, men effekten på bröstcancerdöd saknas (HR 0,98, 95 % CI 0,90–1,06).

Översiktsanalysen från år 2000 omfattade 14 000 kvinnor som fått CMF-liknande regimer jämfört med ingen kemoterapi, 8 000 som behandlats med antracyklinbaserad kemoterapi jämfört ingen kemoterapi och 14 000 bröstcancerpatienter som erhållit antracyklinbaserad kemoterapi jämfört med CMF-baserad kemoterapi.

Polykemoterapi till kvinnor under 50 år ger ungefär 30 % reducerad bröstcancer mortalitet. Detta motsvarar en absolut förbättring på 10 % efter femton år, 42,4 % jämfört med 32,4 % för den behandlade gruppen (EBCTCG 2005) (evidensnivå I). För kvinnor 50–59 år har man en relativ bröstcancer mortalitetsreduktion på 15 %, mellan 60 och 69 år är siffran 9 %. Den absoluta effekten för kvinnor 50–69 år är 3 % efter femton års uppföljning, 50,4 % jämfört

med 47,4 % för dem som erhöill behandling (EBCTCG 2005) (evidensnivå I). Den relativa bröstcancermortalitetsreduktionen för kvinnor under 50 år är cirka 30 % för både för lymfkörtelnegativa och lymfkörtelpositiva tumörer. Den absoluta överlevnadsvinsten blir dock större i N+-gruppen beroende på en högre grundrisk.

I den senaste uppdateringen från EBCTCG (Peto 2007) visade jämförelser mellan cytostatika och ingen cytostatika samt jämförelser mellan olika typer av cytostatika att den relativa riskreduktionen är väsentligen oberoende av ER-status. Däremot är den absoluta riskreduktionen beroende av ER-status eftersom den baseras på relativ riskreduktion *och* prognos, dvs. den goda prognos som många kvinnor med ER-positiv bröstcancer har när de får endokrin terapi. För ER-fattiga tumörer som behandlats med cytostatika jämfört med ingen cytostatika var HR för återfall 0,57 för kvinnor < 50 år, 0,65 för 50–59 år samt 0,78 för ≥ 60 år. Motsvarande estimat för ER-positiva tumörer var 0,51, 0,75, och 0,81 (Peto 2007).

I de direkta jämförelserna mellan CMF och antracyklinbaserad terapi har man 11 % relativ riskreduktion för bröstcanceråterfall och 16 % minskad risk för bröstcancerdöd till fördel för antracyklinterapi (EBCTCG 2005). Den absoluta förbättringen avseende bröstcancermortalitet är 3 % efter fem år och 4 % efter tio år (EBCTCG 2005). Kombinationer av typen EC och AC ger en något sämre behandlingseffekt avseende recidivreduktion och reduktion av bröstcancermortalitet jämfört med FEC- och FAC-kombinationer (EBCTCG 2005).

Följande beräknade absoluta överlevnadsvinster efter femton år baseras på en kombination av direkt och indirekt evidens från sex månaders antracyklinbaserad kemoterapi eller enbart tamoxifen i fem år eller antracyklinterapi kombinerad med tamoxifen i fem år. Estimatens utgångspunkt är ifrån exemplifierade risknivåer för bröstcancermortalitet efter femton år motsvarande 12,5 % för lågrisk lymfkörtelnegativ bröstcancer, 25 % för körtelnegativa tumörer med normal/högrisk samt 50 % bröstcancermortalitet för lymfkörtelpositiva tumörer.

Enbart antracyklinbaserad terapi vid lågrisk lymfkörtelnegativ tumör ger en absolut vinst på 4,6 % för kvinnor under 50 år och 2,4 % för kvinnor 50–69 år. Motsvarande siffror för nodnegativ normal/högrisk är 8,7 %, respektive 4,4 % samt för körtelpositiv sjukdom 15,1 % respektive 7,4 % i absolut reduktion av bröstcancermortaliteten (EBCTCG 2005).

Enbart tamoxifen till kvinnor med ER-positiv sjukdom ger en absolut överlevnadsvinst för lågrisk lymfkörtelnegativa på 3,7 %. För körtelnegativa med normal/högrisk är motsvarande vinst 7,0 % och för körtelpositiva 12,0 %. Effekten av tamoxifen enbart är oberoende av ålder.

Antracyklinterapi följt av tamoxifen till kvinnor med ER-positiv sjukdom ger vid lågrisk lymfkörtelnegativ tumör en absolut vinst på 6,9 % för kvinnor under 50 år och 5,4 % för kvinnor 50–60 år. För lymfkörtelnegativ normal/högrisk är vinsten 13,4 % respektive 10,3 %. För lymfkörtelpositiva är motsvarande beräknade absoluta vinst 24,3 % och 18,2 % (EBCTCG 2005). Ovanstående kan också formuleras så här: För den vanligaste typen av bröstcancer, medelålders kvinna med receptorpositiv sjukdom, ger en kombinationsbehandling med FAC eller FEC följt av fem års tamoxifen en halverad risk för att dö av bröstcancer inom femton år.

Faktaruta 1. Adjuvant tamoxifen, CMF/antracyklinbaserad terapi och adjuvant LHRH-agonist.

- Fem års adjuvant tamoxifenterapi till receptorpositiva patienter ger drygt 9 % absolut

reduktion av bröstcancermortalitet vid femton års uppföljning, effekten är i princip åldersoberoende.

- Polykemoterapi med CMF-likare regimer ger för kvinnor under 50 år 10 % absolut reduktion av bröstcancermortalitet vid femton års uppföljning, för kvinnor 50–69 år är siffran 3 %.
- Antracyklininnehållande kemoterapi ger jämfört med CMF-baserade regimer 4 % absolut förbättring efter tio år jämfört med CMF-baserad terapi.
- Antracyklininnehållande kemoterapi kombinerad med tamoxifen i fem år vid ER-positiv lymfkörtelpositiv bröstcancer ger en absolut minskning av bröstcancermortaliteten på cirka 20 % vid femton års uppföljning, för lymfkörtelnegativa är vinsten drygt 10 %.
- LHRH agonist som tillägg till cytostatika och/eller tamoxifen ger en ytterligare relativ riskreduktion av mortaliteten på cirka 25 % för kvinnor upp till 40 år med ER-positiv bröstcancer. Riskreduktionen för LHRH som tillägg till cytostatika och tamoxifen är dock statistiskt inte säkerställd.
- LHRH-agonist i kombination med tamoxifen ger likvärdig mortalitetsreduktion som CMF-baserad kemoterapi vid premenopausal ER-positiv bröstcancer.

Adjuvant behandling med aromatashämmare

Aromatashämmarnas verkningsmekanism är att minska cirkulerande östrogen genom att blockera omvandlingen av bland annat androstendion till estradiol, vilket framför allt sker perifert i fettvävnad. Aromatashämmarna påverkar inte estradiolsyntesen som sker i ovarierna på motsvarande sätt, varför dessa läkemedel inte har någon säkerställd effekt hos pre- och perimenopausala kvinnor. Hos män bildas 80 % av östrogenet via aromativering och 20 % i testes. Produktionen i testes tycks inte blockeras med aromatashämmare, varför aromatashämmare kan vara suboptimal endokrin terapi vid manlig ER-positiv bröstcancer (Mauras et al. 2000).

I den adjuvanta situationen har tre huvudsakliga behandlingsstrategier prövats:

- Fem års behandling med aromatashämmare jämfört med fem års behandling med tamoxifen
- Två till tre års behandling med tamoxifen följt av 2–3 års behandling med aromatashämmare till en total behandlingstid på fem år samt den omvända sekvensen
- Förlängd behandling där man studerat nyttan av aromatashämmare insatta efter cirka fem års behandling med tamoxifen

Fem års direkt behandling med aromatashämmare

Den aromatashämmarstudie med längst uppföljning är ATAC-studien (anastrozole jämfört med tamoxifen jämfört med anastrozole + tamoxifen) som publicerades 2002 (Baum et al.). Mellan 1996 och mars 2000 randomiserades 9 366 patienter. Nyligen publicerades (Forbes et al. 2008) en uppdatering med hundra månaders uppföljning av 6 241 kvinnor som randomiserades till monoterapiarmarna (anastrozole i fem år respektive tamoxifen i fem år).

För den primära effektvariabeln (DFS) rapporterades enligt intention to treat (ITT) 817 händelser i anastrozolegruppen jämfört med 887 i tamoxifengruppen, vilket gav en hazard ratio (HR) på 0,90 (95 % CI 0,82–0,99; $p = 0,025$). Även fjärrmetastasfri överlevnad var

bättre för egruppen med 424 events jämfört med 487 i tamoxifenarmen, vilket motsvarade en HR på 0,86 (95 % CI 0,75–0,98; $p = 0,022$). Det var dock ingen skillnad i total överlevnad, HR 1,00 (95 % CI 0,89–1,12), inte heller död efter bröstcancerrecidiv, HR 0,91 (95 % CI 0,79–1,05). För de patienter som hade känd ER-positiv bröstcancer ($n = 5\,216$) var den absoluta skillnaden i recidiv vid 9 år 4,1 % (evidensnivå II). Man har tidigare rapporterat statistiskt signifikant mer besvär med artralgi och frakturer i anastrozolearmen. Däremot var blodvallningar, vaginala blödningar och flytningar, endometrie cancer, ischemiska cerebrovaskulära händelser och trombemboliska händelser vanligare i tamoxifenarmen (Howell et al. 2005a).

BIG1-98 är en annan stor randomiserad dubbelblind studie med fyra armar: letrozole i fem år, tamoxifen i fem år, tamoxifen i två år följt av letrozole i tre år och den omvända sekvensen letrozole i två år följt av tamoxifen i 3 år. Resultaten från monoterapijämförelserna har publicerats tidigare (Coates et al. 2007, Thürlimann et al. 2005) och visade en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad för letrozole med en HR på 0,82 (95 % CI 0,71–0,95, $p = 0,007$). I absoluta tal motsvarar det 3,2 % reduktion av recidiven efter fem år. HR för totalöverlevnad var 0,91 ($p = 0,35$).

En uppdaterad rapport presenterades på San Antonio-mötet 2008 (Mouridsen et al. 2008) med medianuppföljning 76 månader för monoterapigrupperna ($n = 4922$). För sjukdomsfri överlevnad var HR 0,88 (95 % CI 0,78–0,99; $p = 0,03$) (evidensnivå II). Motsvarande siffror för fjärrmetastasfri överlevnad var HR 0,85 (95 % CI 0,72–1,00, $p = 0,05$). För total överlevnad var skillnaden inte signifikant, HR 0,87 (95 % CI 0,75–1,02, $p = 0,08$). Det bör dock nämnas att när studien publicerades 2005 avblindades de kvarvarande patienterna varvid 25 % av kvinnorna i tamoxifengruppen valde att byta till letrozolebehandling (Mouridsen et al. 2008). Dessa uppdaterade resultat har publicerats i New England Journal of Medicine (Mouridsen et al. 2009). Biverkningsdata vid 51 månaders uppföljning (Coates et al. 2007) visade en ökad frekvens av frakturer, artralgi och hyperkolesterolemi i letrozolebehandlingsarmen jämfört med tamoxifenarmen. Samtidigt såg man fler trombemboliska händelser, vaginalblödningar, värmevallningar och nattsvettningar i tamoxifenarmen. Antalet dödliga händelser var elva i letrozolearmen jämfört med fem i tamoxifenarmen ($p = 0,48$). För grad 3–5 hjärtevents var p -värdet $< 0,01$ (Coates et al. 2007).

Sekventiell behandling med aromatshämmare följt av tamoxifen eller vice versa

Presentationen i samband med San Antonio-mötet 2008 innehöll också för första gången data från de två sekvensarmarna i jämförelse med letrozole fem år. Dessa tre armar innehöll sammanlagt 4 634 patienter med 68 månaders medianuppföljning (Mouridsen et al. 2008). Fem års sjukdomsfri överlevnad för letrozole var 87,9 %, för letrozole följt av tamoxifen 87,6 % samt 86,2 % för tamoxifen följt av letrozole. HR för jämförelsen letrozole → tamoxifen jämfört med letrozole var 0,96 (95 % CI 0,76–1,21) och motsvarande för tamoxifen → letrozole jämfört med letrozole var 1,05 (95 % CI 0,84–1,32). Jämförelser avseende total överlevnad gav HR 0,90 (95 % CI 0,65–1,24) respektive 1,13 (95 % CI 0,83–1,53). Analyser av andelen patienter med bröstcancerrecidiv efter 5 år visade inga statistiskt säkra skillnader mellan grupperna men numeriskt något fler recidiv 9,1 % för tamoxifen → letrozole jämfört med letrozole → tamoxifen och letrozole fem år där de båda sistnämnda grupperna hade 7,3 % recidiv (Mouridsen et al. 2008). Toxicitetsdata uppgavs vara förenliga med läkemedlets sedan tidigare kända biverkningsprofiler.

I ytterligare en adjuvant aromatshämmandestudie (IES-studie) har 4 742 patienter randomiserats mellan fem års tamoxifen och två till tre år av tamoxifen följt av två till tre år med exemestan (Coombes et al. 2004) (evidensnivå II). Även denna studie har uppdaterats till en medianuppföljning på 4,5 år, där man rapporterade 354 events (lokala eller systemåterfall, kontralateral bröstcancer eller död) i exemestangruppen och 455 i tamoxifengruppen HR 0,76 (95 % CII 0,66–0,88, $p = 0,0001$) (Coombes et al. 2007). I absoluta tal motsvarar detta en reduktion med 4,7 %. Man såg signifikant färre gynekologiska symtom och trombemboliska händelser i exemestangruppen men samtidigt signifikant mer diarréproblem i exemestangruppen (Coombes et al. 2004).

I en sammanslagen analys av en tysk och en österrikisk studie randomiserades 3 324 patienter där man studerade effekten av två års tamoxifen följt av antingen ytterligare tre år med tamoxifen eller tre år med anastrozole (Jakesz et al. 2005) (evidensnivå II). Primär effektvariabel i denna studie var ”event-free survival”, och efter en medianuppföljningstid på 28 månader hade man 110 events i tamoxifengruppen och 67 i anastrozolegruppen, HR 0,6 (95 % CI 0,44–0,81, $p = 0,0009$). Ingen överlevnadsvinst kunde ses för sekvensbehandlingen jämfört med enbart tamoxifen. I anastrozolegruppen var det signifikant fler frakturer ($p = 0,0015$), men det var signifikant fler trombosor i tamoxifengruppen ($p = 0,034$).

Aromatshämmare efter cirka fem års behandling

Värdet av förlängd endokrin behandling av ER-positiv postmenopausal bröstcancer som behandlats med tamoxifen i 4,5–6 år har studerats i en studie med letrozole i fem år jämfört med placebo (Goss et al. 2003) (evidensnivå II). Studien inkluderade 5 187 patienter och medianuppföljningen var 2,4 år. Studien avbröts vid den första interimanalysen. Man noterade vid denna analys 207 lokala återfall, metastaser eller en ny primär cancer i kontralaterala bröstet, 75 i letrozolegruppen och 132 i placebogruppen ($p \leq 0,001$). Den uppskattade skillnaden i sjukdomsfri överlevnad var 6 %, 93 % jämfört med 87 % i placebogruppen. Nio dödsfall noterades i letrozolegruppen och 17 i placebogruppen, vilket inte är signifikant. Denna studie är också retrospektivt uppdaterad med en analys av de 3 809 patienter som hade både ER- och progesteronreceptorpositiva tumörer. Bland dessa sågs en signifikant fördel för letrozole vad gäller sjukdomsfri överlevnad, sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad (31 dödsfall i letrozolearmen och 52 i placebo, HR 0,56 (95 % CI 0,37–0,90) (Goss et al. 2007). Ytterligare en mindre studie med samma grundläggande upplägg har publicerats (Jakesz et al. 2007). Postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiva tumörer som tagit tamoxifen i 5 år randomiserades till 3 år med anastrozole eller ingen behandling. HR för recidiv var till signifikant fördel för anastrozolegruppen, 0,62 (95 % CI = 0,40–0,96, $p = 0,031$). Studien har dock kritiserats på grund av avsaknad av placebo samt tveksamt randomiseringsförfarande där informerat samtycke saknades för ett antal patienter. Detta ledde till en snedfördelning mellan armarna, 387/856 patienter ingick i anastrozolearmen. Dessutom hade ett antal av patienterna fått tamoxifen i kombination med en äldre aromatshämmare (aminoglutetimid) inom ramen för en tidigare studie.

Vid San Antonio-mötet 2007 presenterade Sir Richard Peto en metaanalys omfattande de 9 856 kvinnor som deltog i ATAC- respektive BIG1-98-studierna (Peto 2007). För recidiv hos receptorpositiva hade man vid 5 år en absolut effekt på 3,5 % ($p < 0,00001$). För bröstcancermortalitet hos ER-positiva hade man efter 5 år en absolut effekt på 0,9 % ($p = 0,12$) (Peto 2007). I en metaanalys ingick 9 015 kvinnor som erhållit 2–3 års tamoxifen följt av 2–3 års aromatshämmare eller tamoxifen (Peto 2007). Efter 5 år såg man även här 3,5 %

absolut reduktion av bröstcancerrecidiv ($p < 0,00001$). För bröstcancermortalitet hos ER-positiva såg man 1,5 % absolut överlevnadsvinst vid 5 år ($p = 0,03$).

Sammanfattning av endokrin behandling av postmenopausala kvinnor

Som framgår av översikten ovan är det klart visat att 5 års behandling med aromatashämmare jämfört med 5 års tamoxifen ger en statistiskt minskad risk för återfall (Forbes et al. 2008; Mouridsen et al. 2008) (evidensnivå II). Sekventiell behandling med 2–3 års tamoxifen följt av 2–3 års aromatashämmare ger också minskad risk för recidiv jämfört med tamoxifen i 5 år (Coombes et al. 2007, Jakesz et al. 2005) (evidensnivå II). Den absoluta minskningen av recidiv vid 5 år ligger i storleksordningen 3–4 %. Vidare indikerar ännu inte publicerade metaanalyser en överlevnadsvinst på cirka 1 %. Med tanke på biverkningsprofilen för aromatashämmare, (osteoporos, ledvärk samt ökad incidens av hyperkolesterolemi i jämförelse med tamoxifen) respektive tamoxifen (endometriecancer, venös tromboembolism) är det en tilltalande tanke att behandla en stor del av de postmenopausala ER-positiva patienterna med sekventiell endokrin terapi. Den sekvens som i en randomiserad studie visat sig ligga närmast 5 års behandling med aromatashämmare är letrozole i 2 år följt av tamoxifen i 3 år (Mouridsen et al. 2008) (evidensnivå II). Dessutom visar andra studier med direkt insatt aromatashämmare tydliga fördelar jämfört med tamoxifen redan under de första behandlingsåren (Forbes et al. 2008). Med tanke på aromatashämmarnas marginella tilläggseffekt i absoluta tal när de används vid bröstcancer av lågrisktyp, kan tamoxifen i 5 år fortfarande anses vara standardbehandling för små tumörer utan riskfaktorer. Givetvis ska man alltid göra en individuell bedömning då man väger in det lämpligaste läkemedlet med hänsyn till individens sjukhistoria och riskprofil för andra sjukdomar. Patienter som utvecklar biverkningar av tamoxifen ska informeras om möjligt byte till aromatashämmare och vice versa.

Faktaruta 2.

- * Adjuvant aromatashämmarbehandling finns endast dokumenterad för den postmenopausala gruppen. Patientens postmenopausala status måste fastställas innan adjuvant aromatashämmarbehandling inleds. Det är viktigt att iaktta extra försiktighet när det gäller patienter som har en kemoterapiinducerad ovariell suppression.
- * Primär adjuvant aromatashämmarbehandling ger efter fem års uppföljning cirka 3,5 % absolut reduktion av bröstcancerrelaterade händelser. När det gäller bröstcancermortaliteten ser man en icke-signifikant reduktion på 0,9 % efter fem år.
- * Två till tre års tamoxifen följt av två till tre års aromatashämmarbehandling ger en absolut reduktion av bröstcancerrelaterade händelser med 3,5 %, medan bröstcancermortaliteten reduceras med 1,5 %.
- * Två års letrozole följt av tamoxifen i tre år har visat samma resultat som letrozole i fem år.

Hur fastställer man menopausalstatus och vilka patienter bör inte erhålla primär aromatashämmarbehandling?

Den allmänna definitionen av postmenopaus är när en period av tolv konsekutiva månader gått utan vaginal blödning. Detta i kombination med ett förhöjt FSH ger en relativ säker bedömning av att en kvinna är postmenopausal. Perioden innan postmenopaus inträffar kallas perimenopaus. Denna period kan hos vissa kvinnor pågå i flera år med långa perioder utan

vaginala blödningar och efterföljande perioder med blödningar igen. I Sverige är medianåldern för menopaus 51 år.

Kvinnor som menstruerat innan kemoterapien påbörjats är mycket svårbedömda vad gäller menopausstatus efter genomgången behandling. Olika terapier och kombinationer har rapporterats ge olika stor frekvens av ovariell insufficiens, vilken också är beroende av patientens ålder vid behandling. I studier har olika definitioner av amenorré använts, vilket försvårar tolkningen av de sparsamma data som finns. Rent generellt varierar kemoterapiinducerad menopaus mellan 22 % och 61 % hos kvinnor under 40 år och mellan 61 % och 97 % hos kvinnor över 40 år (Del Mastro et al. 1997, 2006). De olika regimerna har rapporterats ge något olika risk för amenorré: CMF i 6 cykler i 20–75 % av fallen (Bines et al. 1996), FEC × 6 mellan 50 % och 64 % (Venturini et al. 2005), AC × 4, 34 % (Bines et al. 1996), FAC × 6, 51 % (Martin et al. 2005) respektive TAC × 6, 61 % (Martin et al. 2005).

Aromatashämmare (AI) till den pre- och perimenopausala kvinnan är sannolikt generellt ineffektiva. Aromatashämmare sänker östrogenkoncentrationen vilket ger negativ feedback på hypotalamus/hypofys. Det resulterar i sin tur i en ökad gonadotropinutsöndring. Hos den perimenopausala kvinnan ökar detta i sin tur risken för att den kvarvarande funktionen i ovarierna ska få en extra skjuts och återuppta hormonproduktionen. Därmed kan folliklerna utvecklas, vilket i sin tur leder till en ökad produktion av androgen och östrogen från ovariet. De ökade hormonnivåerna behöver inte alltid resultera i vaginal blödning. Trots utebliven blödning kan östrogennivåerna ligga långt över den terapeutiska intentionen. En kvinna som behandlas med AI kan alltså *inte* följas genom att mäta gonadotropinvärden för att säkerställa postmenopausalt status. I allmänhet är också de östrogenmetoder som finns uppsatta på rutinlaboratorier inte tillräckligt känsliga för att upptäcka låga nivåer av östrogen. Ett högt östradiolvärde ger däremot direkt besked om ovariell aktivitet och sannolikt inadekvat behandling.

De kvinnor man avser behandla med AI måste ha ett säkerställt postmenopausalt status innan man påbörjar behandlingen: bilateral ooforektomi eller > 60 år eller ≤ 60 år med spontan amenorré i minst 12 månader utan tidigare kemoterapi, antihormonell bröstcancerbehandling eller hormonella preventivmetoder såsom p-spruta, hormonspiral, p-stav eller p-piller.

Kvinnor som haft regelbundna menstruationsblödningar före kemoterapibehandlingen bör betraktas som pre-/perimenopausala även om blödningarna upphört direkt efter kemoterapien. Risken är stor för att behandling med AI kan kicka igång ett perimenopausalt ovarium och det finns också en risk för att kvinnan inte får en adekvat antiöstrogenbehandling.

Tamoxifen har samma kapacitet att påverka feedbackmekanismen till hypotalamus/hypofys, vilket leder till ökad insöndring av gonadotropiner som i sin tur stimulerar till ovulation. Gonadotropinnivåer kan alltså *inte* användas för att bedöma postmenopausalt status om kvinnan behandlas med tamoxifen, t.ex. inför byte till aromatashämmare. Den perimenopausala kvinnan bör alltid erbjudas adekvat preventivmedelsrådgivning.

Dosintensiv adjuvant kemoterapi

Sedan 1995 års översikt har elva dosintensitetsrelaterade studier eller taxaninnehållande studier publicerats eller presenterats (Budman et al. 1998, Citron et al. 2003, Coombes et al. 1996, Fisher et al. 1997, 1999, French Epirubicin Study Group 2001, Fumoleau et al. 2003, Levine et al. 1998, Nabholz et al. 2002, NIH consensus conference 2000, Piccart et al. 2001).

I två adjuvantstudier har den potentiella betydelsen av dosintensitet för cyklofosfamid studerats, NSABP-gruppen i studierna B-22 och B-25. Olika dosintensitet/kumulativa doser av cyklofosfamid har jämförts, i alla behandlingsarmar tillsammans med doxorubicin 60 mg/m² (Fisher et al. 1999, Fisher et al. 1997). Hittills presenterade resultat ger inget stöd för att gruppvis och konventionell doseskalering av cyklofosfamid över 600 mg/m², tillsammans med doxorubicin i dosen 60 mg/m², ger en signifikant överlevnadsvinst (evidensnivå I).

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/m². För den högsta och lägsta doxorubicinnivån gavs fyra cykler, för den mellersta sex cykler. Cyklofosfamid gavs i dosnivåerna 600 mg/m² × 4 i högsta dosnivån, 400 mg/m² × 6 i den mellersta dosnivån och 300 mg/m² × 4 i den lägsta dosnivån. Ingen skillnad i överlevnadseffekt kunde ses mellan doxorubicin 60 mg/m² × 4 med cyklofosfamid jämfört med 40 mg/m² × 6. Däremot var dessa dosnivåer statistiskt signifikant bättre avseende överlevnad än den lägsta dosnivån (p = 0,003) (Budman et al. 1998) (evidensnivå II).

I jämförelse mellan en dosintensiv FEC-regim, epirubicin 60 mg/m² både dag ett och åtta, jämfört med klassisk peroral CMF hade man en signifikant absolut överlevnadsvinst på 7 % (p = 0,03) (Levine et al. 1998) (evidensnivå II). Klassisk peroral CMF är i en randomiserad studie vid metastatisk sjukdom signifikant bättre än intravenös treveckors CMF (Engelsman et al. 1991) (evidensnivå II). Delvis motsägande dessa resultat fann man att klassisk CMF i sex kurer gav en likvärdig överlevnad med E₁₀₀C₈₃₀ i åtta kurer (Piccart et al. 2001) (evidensnivå II). I samma studie gav E₆₀C₅₀₀ likaledes i åtta kurer en trend att vara sämre med de två förstnämnda regimerna (Piccart et al. 2001) (evidensnivå II).

Den potentiella betydelsen av gruppvis doseskalation av doxorubicin studerades i CALGB 9344-studien (Henderson et al. 2003). Man såg inte någon fördel med att öka doxorubicin till vare sig 90 mg/m² eller 75 mg/m² jämfört med standarddosen 60 mg/m² (Henderson et al. 2003) (evidensnivå II).

Betydelsen av dosintensitet för epirubicin belyses i randomiserad studie mellan F₅₀₀E₅₀C₅₀₀ × 6 jämfört med F₅₀₀E₁₀₀C₅₀₀ × 6 resulterade i en signifikant absolut överlevnadsvinst med 12 % för de patienter som fick epirubicin med den högre dosintensiteten (p = 0,007) (French Epirubicin Study Group 2001) (evidensnivå II). I en fyrmarmad studie har klassisk peroral CMF jämförts med intravenös F₆₀₀E₅₀C₆₀₀ × 8, med intravenös CMF dag 1 och 8 × 6, och med F₆₀₀ dag 1 och 8 E₅₀C₆₀₀ dag 1 och 8 × 6 (Coombes et al. 1996) (evidensnivå II). Femårsöverlevanden för dessa behandlingsarmar var 78 %, 71,5 %, 74 % och 87 % (p = 0,02–0,06).

I en relativt liten trearmad studie med 621 patienter påvisade man efter 131 månaders medianuppföljning vid tio år en sjukdomsfri överlevnad på 53,4 %, 42,5 % och 43,6 % (p = 0,05) för sex FE₅₀C-kurer jämfört med tre FE₅₀C-kurer respektive tre FE₇₅C-kurer (p=0,05) (Fumoleau et al. 2003). Coxregressionanalys för överlevnad var statistiskt signifikant bättre för sex stycken FE₅₀C-kurer jämfört med tre stycken FE₅₀C-kurer (p = 0,046) (Fumoleau et al. 2003) (evidensnivå II).

Det potentiella tilläggsvärdet av mærgstødd högdoskemoterapi har studerats i femton randomiserade studier med totalt 5 589 patienter (Basser et al. 2006, Bearman et al. 2005, Coombes et al. 2005, Gianni et al. 2001, Hanrahan et al. 2006, Leonard et al. 2004, Moore et al. 2007, Nitz et al. 2005, Peters et al. 2005, Roche et al. 2003, Rodenhuis et al. 2003,

Schrama et al. 2002, Tallman et al. 2003, Wilking et al. 2007, Zander et al. 2004) (evidensnivå I). Endast i en av studierna kunde man konstatera en signifikant överlevnadsvinst ($p = 0,02$). I denna studie användes en dostät induktionskemoterapiregim med epirubicin/cyklofosamid i två kurer, följt av epirubicin/cyklofosamid och tiotepa givet med mäggestöd, denna del given i två cykler (Nitz et al. 2005). Samtidigt finns det fyra publicerade studier med mer omfattande kemoterapi i kontrollarmen resulterande i färre bröstcanceråterfall – trend till bättre resultat för den icke mäggestödda behandlingsarmen (Hanrahan et al. 2006; Leonard et al. 2004; Moore et al. 2007; Wilking et al. 2007). Sammanfattningsvis finns det endast en enskild studie som visar en överlevnadsvinst av mäggestödd högdoskemoterapi. Metaanalyser må påvisa en överlevnadsvinst i storleksordningen enstaka procent, men man bör då notera att i studier där kontrollregimerna varit av mer modern design avseende dosintensitet, kumulativa cytostatikadoser, innehållande taxanbaserad och dostät terapi eller individanpassad och doseskalerad terapi, har man inte kunnat påvisa någon fördel för mäggestödd högdoskemoterapi.

Faktaruta 3.

- * Epirubicin i dosen 100 mg/m^2 jämfört med 50 mg/m^2 ger 12 % absolut överlevnadsvinst för den högre epirubicindosen.
- * Mäggestödd högdoskemoterapi jämfört med olika typer av kontrollregimer ger en viss fördel, men ett par studier med högre dosintensitet/taxaninnehållande regim har inte kunnat påvisa denna fördel.

Taxaninnehållande adjuvant kemoterapi

De taxaner som används vid adjuvant behandling av bröstcancer är paclitaxel samt docetaxel. Tilläggsvärdet av taxanen paclitaxel $\times 4$ efter AC $\times 4$ har studerats i två studier med 3 170 respektive 3 060 lymfkörtelpositiva patienter (Henderson et al. 2003, Mamounas et al. 2005). I CALGB 9344-studien studerades också tre dosnivåer av doxorubicin, 60, 75 och 90 mg/m^2 , utan rapporterade gynnsamma effekter av de högre doxorubicindoserna. I CALGB 9344-studien (Henderson et al. 2003) (evidensnivå II) såg man initialt en statistiskt signifikant reduktion av återfall och död, men vid 52 månaders medianuppföljning var överlevnadsvinsten inte signifikant (NIH consensus conference 2000). Vid publikationen 2003, med en medianuppföljning på 69 månader, såg man åter igen en statistiskt signifikant förbättrad total överlevnad (Henderson et al. 2003). Efter sju år har man genom de fyra extra kurerna med paclitaxel en absolut överlevnadsvinst på 6 %, 74 % jämfört med 68 % (Henderson et al. 2003). I den andra studien, NSABP-B28 (Mamounas et al. 2005), såg man en statistiskt signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad ($p = 0,006$) (evidensnivå II), vid 5 år gav paclitaxeltillägget en absolut förbättring på 4 % från 72 % till 76 %. Totalöverlevnaden var inte statistiskt signifikant förbättrad för gruppen som erhöll paclitaxeltillägget ($p = 0,46$). I NSABP-studien gavs tamoxifen simultant med kemoterapi, dvs. inte i sekvens som vi numera rekommenderar. I en retrospektiv analys av tre stycken adjuvanta kemoterapistudier avseende paclitaxeltillägg i regi av CALGB, såg man en större riskreduktion av paclitaxelinnehållande kemoterapi hos receptornegativa patienter visavi receptorpositiva patienter (Berry et al. 2006).

Den randomiserade studien TAC mot FAC med 1 491 patienter har publicerats med en medianuppföljning på 55 månader (Martin et al. 2005). Utbytet av 5-fluorouracil mot docetaxel resulterade i en statistiskt signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad (HR 0,72, $p = 0,001$). HR för receptornegativa var 0,69 och för receptorpositiva 0,72. Man såg också en icke-signifikant trend till bättre effekt för de patienter som hade en till tre positiva körtlar

jämfört med de som hade fyra eller fler positiva körtlar (Martin et al. 2005). Sammalunda såg man en statistiskt signifikant förbättrad totalöverlevnad (HR 0,7, $p = 0,008$), i absoluta tal en förbättring från 81–87 % med TAC-kombinationen (evidensnivå II). I TAC-kombinationen hade man generellt sett högre toxicitet, inkluderande 24,7 % granulocytopen feber.

I PACS001-studien jämfördes tre FE₁₀₀C-kurer följt av tre kurer med docetaxel, 100 mg/m² med sex FE₁₀₀C-kurer i en randomiserad studie med 1 999 patienter (Roche et al. 2006). Man såg en signifikant överlevnadsvinst ($p = 0,017$, multivariat HR 0,82, 95 % CI 0,69–0,99) (evidensnivå II). Den absoluta överlevnadsvinsten var 4 % efter fem år till förmån för docetaxelarmen. HR för den östrogen- och/eller progesteronpositiva gruppen var 0,81, för motsvarande receptornegativa grupp var den 0,79 (Roche et al. 2006). Man såg en icke-signifikant trend till bättre effekt hos den postmenopausala gruppen samt en diskret trend till bättre effekt hos dem med en till tre positiva körtlar jämfört med dem med fyra eller fler positiva körtlar (Roche et al. 2006).

Fyra kurer av doxorubicin och cyklofosfamid jämfördes i en randomiserad studie med fyra kurer av docetaxel och cyklofosfamid hos 1 016 patienter (Jones et al. 2006). Med 7 års uppföljning visade TC en signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad jämfört med AC, 81 % respektive 75 % AC motsvarande HR 0,74 (95 % CI 0,56–0,98, $p = 0,33$). Även den totala överlevnaden var bättre för TC 87 % jämfört med 82 % (HR 0,69; 95 % CI, 0,50–0,97, $p = 0,32$) (evidensnivå II). Man noterade mer myalgi, artralgi, ödem och febril neutropeni i TC-armen, men mer illamående och uppkastningar i AC-armen (Jones et al. 2006). Denna behandlingsstrategi kan vara ett alternativ för patienter med kardiella riskfaktorer, men man bör notera att fyra kurer av kemoterapi av typen AC i andra studier inte visat sig vara bättre än CMF.

Tillägget av taxan, paclitaxel i fyra standardkurer (175 mg/m²) efter fyra AC-kurer (CALGB 9344, NSABP) eller samtidigt docetaxel i TAC-kombinationen eller docetaxel i sekvens efter FE₁₀₀C eller fyra kurer TC har resulterat i statistiskt signifikant färre bröstcanceråterfall (evidensnivå I) och också en statistiskt signifikant förbättrad överlevnad i fyra av fem studier (evidensnivå I). Effekten av adjuvant taxanbehandling har också sammanfattats i en nyligen publicerad metaanalys (De Laurentiis et al. 2008) där totalt 22 900 patienter från 13 studier ingick. För sjukdomsfri överlevnad beräknades HR till 0,83 (95 % CI 0,79–0,87, $p < 0,00001$). För total överlevnad var HR 0,85 (95 % CI 0,79–0,91, $p < 0,00001$). Motsvarande förbättringar i absoluta tal var 5 % för sjukdomsfri överlevnad och 3 % för överlevnad. Författarna rapporterade ingen skillnad i effekt i olika subgrupper avseende antalet lymfkörtelmetastaser (1–3 jämfört med ≥ 4), ER-status, ålder eller menopausstatus. Man kunde inte heller se någon skillnad i riskreduktion mellan de studier som använt paclitaxel jämfört med docetaxel.

En stor nyligen publicerad studie som direkt jämför paclitaxel med docetaxel givet efter fyra cykler AC omfattar även en jämförelse mellan dosering veckovis och var tredje vecka för båda substanserna (Sparano et al. 2008). Denna fyraarmade studie rekryterade 4 950 kvinnor med lymfkörtelpositiv eller lymfkörtelnegativ (cirka 12 %) bröstcancer. Med en medianuppföljningstid på 64 månader fann man att veckovis paclitaxel $\times 12$ var signifikant effektivare än paclitaxel $\times 4$ givet var tredje vecka, HR 1,27 ($p = 0,006$) för sjukdomsfri överlevnad samt för total överlevnad HR 1,32 ($p = 0,01$). Även docetaxel $\times 4$ givet med tre veckors intervall var signifikant mer effektivt än paclitaxel var tredje vecka med en HR på 1,23, $p = 0,02$. Det visade sig inte vara någon signifikant fördel för docetaxel var tredje vecka vad gäller överlevnad HR 1,13 $p = 0,25$. Veckovis docetaxel hade ingen signifikant fördel

jämfört med paclitaxel var tredje vecka. Veckovis paclitaxel gav signifikant mer neurotoxicitet än övriga, medan docetaxel var tredje vecka gav mest neutropen feber (Sparano et al. 2008).

Det har hittills saknats data för effekten av taxaner vid lymfkörtelnegativ bröstcancer. Nu har emellertid effektdata med 67 månaders uppföljning rapporterats från den spanska studien GEICAM 9805 (Martin et al. 2008). Här inkluderades 1 059 kvinnor med lymfkörtelnegativ bröstcancer med minst en riskfaktor (Tmm > 20mm, G2-3, ER-negativ, ålder < 35 år). Randomiseringen skedde mellan TAC × 6 och FAC × 6. Den sjukdomsfria överlevnaden var bättre i TAC-armen, HR 0,67 (95 % CI 0,48×0,94, p = 0,018) med en absolut förbättring motsvarande 5 % vid fem år. För total överlevnad var HR 0,70, men detta baserades på endast 53 händelser vilket gav 95 % CI på 0,41–1,22. Från studien har tidigare rapporterats att TAC gav 27,2 % febrila neutropenier, men efter ett amendement gavs TAC med G-CSF som primär profylax, varvid de febrila neutropenierna minskade till 7,5 %. Andelen patienter med febril neutropeni i FAC-armen var 3,1 % (Martin et al. 2006).

Dostät taxanbaserad adjuvant terapi

CALGB-studien 9741 med 2 005 randomiserade patienter som erhöll antingen sekventiellt eller samtidigt given AC-terapi följt av paclitaxel givet varannan eller var tredje vecka gav en statistiskt signifikant förbättrad totalöverlevnad i den analys som publicerades med en medianuppföljning på 36 månader (Citron et al. 2003) (evidensnivå II). Studien blev uppdaterad på San Antonio-mötet 2005 med en medianuppföljning på 6,5 år (Hudis et al. 2005) då antalet händelser i tvåveckorsarmarna var 230 jämfört med 278 för treveckorsregimen. Den sjukdomsfria överlevnaden var statistiskt signifikant bättre för tvåveckorsregimen (p = 0,0012). Antalet dödsfall i tvåveckorsregimen var 168 jämfört med 202 i treveckorsregimen, totala överlevnadskurvan var fortfarande formellt statistiskt signifikant till förmån för tvåveckorsregimen (p = 0,049). En explorativ analys visade att den bästa effekten sågs hos de receptornegativa patienterna som fick tvåveckorsregimen, medan en icke-signifikant effekt sågs för ER-positiva patienter.

Även en tysk studie med dostät och sekventiell dosering av epirubicin, paclitaxel och cyklofosamid resulterade i en förbättrad sjukdomsfri överlevnad för denna strategi jämfört med konventionell kemoterapi. (Möbus et al. 2004). Denna studie har hittills endast presenterats som en sammanfattning (abstract). Detta är viktiga fynd som ger stöd för dosintensitet och dostäthetskonceptet för adjuvant behandling av bröstcancer. Strategin behöver dock ytterligare utvecklas och studeras.

Faktaruta 4.

- * Taxaninnehållande regimer ger en absolut förbättring av den sjukdomsfria femårsöverlevnaden på cirka 5 %. Den absoluta överlevnadsvinsten är cirka 3 %.
- * Dostät taxaninnehållande kemoterapi ger i enstaka studier en ytterligare behandlingseffekt jämfört med motsvarande regim given var tredje vecka/standardbaserad kemoterapi.

Adjuvant trastuzumab

HER2/neu- (c-erbB-2) onkgenen överuttrycks i primär bröstcancer i frekvensen 10–30 % beroende på vilken bröstcancerpopulation som studerats och med vilken metod genen

analyserats. Tre stycken prospektiva och randomiserade studier är publicerade, varav HERA-studien även har uppdaterats (Joensuu et al. 2006, Piccart-Gebhart et al. 2005, Romond et al. 2005, Smith et al. 2007). I den hittills presenterade delen av HERA-studien jämfördes ett års trastuzumab med ingen trastuzumabterapi, n = 3 387 med två års medianuppföljning (Smith et al. 2007). Den tredje armen i HERA-studien med två års trastuzumab har ännu inte rapporterats. Den sammanslagna analysen av de nordamerikanska studierna (N9831/NSABP B31) omfattade 3 351 patienter med en uppföljningstid på två år (Romond et al. 2005). FinHer-studien innehöll 231 randomiserade patienter med tre års medianuppföljningstid (Joensuu et al. 2006).

I HERA-studien gavs ett års trastuzumab i sekvens med start efter genomförd kemoterapi (Smith et al. 2007) (evidensnivå II). I de nordamerikanska studierna gavs trastuzumab under ett år, men trastuzumab inleddes parallellt med tolv veckors paclitaxelbehandling (Romond et al. 2005). Den ena amerikanska studien (N9831) innehåller dessutom en arm där ett års trastuzumab initieras efter paclitaxel, men data från denna har ännu inte publicerats.

I FinHer-studien gavs under nio veckor trastuzumab samtidigt med antingen docetaxel eller vinorelbin. Patienterna fick därefter tre cykler med FE₆₀C (Joensuu et al. 2006).

För samtliga tre trastuzumabbehandlingsstrategier hade man en signifikant effekt på sjukdomshändelser med HR på 0,64 (95 % CI 0,54–0,76) i HERA-studien, 0,48 (95 % CI 0,39–0,59) i de sammanslagna amerikanska studierna, och 0,42 i FinHer-studien (95 % CI 0,21–0,83). HR för överlevnad var 0,66 (95 % CI 0,47–0,91) i HERA-studien, 0,67 (95 % CI 0,48–0,93 i N9831/NSABP B31) och i FinHer-studien 0,41 (95 % CI 0,16–1,08) (evidensnivå II). Observera den mycket begränsade styrka som denna studie har. I absoluta tal har man i HERA-studien 90 dödsfall i kontrollarmen och 59 i trastuzumabarmen. I N9831/NSABP B31-studierna har man 92 dödsfall i kontrollarmen och 62 i trastuzumabarmen. I FinHer-studien är motsvarande siffror 14 respektive 6.

Sammantaget visar alltså alla studierna en signifikant förbättring av den sjukdomsfria överlevnaden. Möjligen föreligger också en bättre effekt med simultan taxan-/trastuzumabbehandling eller med den strategi som användes i FinHer-studien. Denna potentiellt bättre effekt i de nordamerikanska studierna balanseras dock till delar av en ökad risk för hjärttoxicitet enligt nedanstående beskrivning.

Vad gäller totalöverlevnad kan man notera signifikanta fynd i HERA-studien och i de sammanslagna amerikanska studierna, men detta fynd saknas i FinHer-studien, sannolikt beroende på låg styrka.

I HERA-studien utvecklade 0,6 % av patienterna allvarlig hjärtsvikt, och systolisk dysfunktion noterades hos 3 % (Suter et al. 2007). Motsvarande data i NSABP B31-studien och N9831-studien var 3,6 % respektive 2,5/3,3 % (Romond et al. 2005, Tan-Chiu et al. 2005) (Suter, personligt meddelande). Vad gäller systolisk dysfunktion rapporterades detta för 15,9 % av patienterna i NSABP-studien och 14/17 % i N9831-studien (Romond et al. 2005, Tan-Chiu et al. 2005) (Suter, personligt meddelande).

Man bör dock vara försiktig med denna typ av interstudiejämförelser eftersom kemoterapiregimer, studieprotokoll och evaluering av hjärtfunktioner varierade mellan studierna. Man kan dock konstatera att 4,3 % av patienterna i HERA-studien avslutade

behandlingen beroende på hjärtdysfunktion, medan motsvarande siffra var 15,6 % i NSABP B31-studien.

I FinHer-studien finns det inga uppgifter om någon allvarlig hjärtsvikt, men 3,5 % utvecklade systolisk dysfunktion.

Vid San Antonio-mötet 2005 presenterades de första data från BCIRG 006-studien. Totalt 3 222 patienter ingick i studien där man också studerade effekten av adjuvant trastuzumab samt om man kunde undvika att använda antracykliner för primär adjuvant bröstcancerbehandling. Tillägget av adjuvant trastuzumab gav för den antracyklininnehållande regimen en HR för sjukdomsfri överlevnad på 0,49 ($p = 0,00000048$) respektive en HR på 0,61 för den icke-antracyklininnehållande armen ($p = 0,00015$) genom tillägget av trastuzumab (Slamon et al. 2005). Denna studie är alltså ytterligare ett positivt stöd för adjuvant trastuzumabterapi.

Sammantaget föreligger alltså evidensnivå I för den primära endpointen sjukdomsfri överlevnad för de nu publicerade studierna med ett års adjuvant trastuzumab. Behandlingslängden för adjuvant trastuzumab behöver studeras ytterligare.

Faktaruta 5.

- * Vid HER-2/neu-positiv bröstcancer är standardbehandlingen kemoterapi med antracyklin-taxaninnehåll och trastuzumab.
- * Den totala behandlingstiden med trastuzumab är ett år. Trastuzumabbehandling kan påbörjas efter cytostatika i anslutning till adjuvant radioterapi. Behandlingen kan även inledas tillsammans med taxanbehandling, men trastuzumab ska inte ges parallellt med antracyklininnehållande medel.

Adjuvant bisfosfonatterapi

Bisfosfonater vid tidig bröstcancer

Värdet av bisfosfonater som ett medel att förebygga återfall av bröstcancer har belysts i en Cochrane-översikt som sammanfattar tre tidigare publicerade studier med sammanlagt 1 680 patienter (Pavlakis et al. 2002, Stockler et al. 2002). I denna översikt fann man ingen signifikant reduktion av skelettmetastaser med RR 0,82 (95 % CI 0,66–1,01). Nyligen har dessutom en dansk-svensk studie med 953 patienter publicerats (Kristensen et al. 2008). I denna använde man sig av peroralt pamidronat som inte visade sig ha någon effekt på incidensen av skelettmetastaser. En förklaring till de tidiga studiernas negativa resultat kan mycket väl vara att man använt mindre potenta bisfosfonater såsom clodronat samt pamidronat peroralt.

En intressant utveckling inom detta område är nya data som tyder på att mer potenta bisfosfonater givna intravenöst eventuellt kan minska risken för återfall i bröstcancer. I en österrikisk fyraarmad studie ingick 1 800 premenopausala kvinnor med ER-positiv och/eller PR-positiv bröstcancer som randomiserades till tamoxifen + LHRH-analog eller anastrozole + LHRH-analog (Gnant et al. 2009). De endokrina behandlingarna gavs med eller utan zoledronat (Z). Studien har nu med 48 månaders uppföljning visat en skillnad i sjukdomsfri överlevnad, vilket var den primära effektvariabeln. Armarna med tillägg av Z hade för recidiv HR 0,64 (95 % CI 0,46–0,91) jämfört med de utan tillägg av Z. Punktestimaten för DFS var

94 % respektive 90,8 %. Ytterligare två studier som stödjer fynden i ABCSG-12 rapporterades på San Antonio-mötet 2008. Den ena studien (ZO-FAST) omfattade 1 060 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer som behandlades med letrozole i fem år (Eidtmann et al. 2008). Patienterna randomiserades mellan Z, 4 mg intravenöst givet var sjätte månad med start samtidigt med letrozole och Z insatt vid konstaterad osteoporos eller fraktur. Vid utvärdering efter 36 månader var BMD som väntat högre hos dem som fick Z insatt direkt. Dessutom registrerades färre recidiv i gruppen med Z insatt direkt HR 0,59 (95 % CI 0,36–0,96), i absoluta tal 4,2 % jämfört med 7,5 %. Det ska dock understrykas att uppföljningstiden är kort och att det rör sig om ett litet antal händelser. Den andra studien var en retrospektiv subgruppsanalys av 205 kvinnor, från den stora AZURE-studien, som fått neoadjuvant cytostatika +/- Z (Winter et al. 2008). Vid kirurgi fann man att gruppen som fått CT + Z hade mindre resttumörer jämfört med CT enbart ($p = 0,002$). Även andelen patologisk komplett remission skiljde sig till fördel för CT + Z (10,9% jämfört med 5,8 %).

Osteoporos hos bröstcancerbehandlade kvinnor

Att bröstcancerbehandlade kvinnor har högre klinisk frakturrisik än normalbefolkningen har visats i Women's health initiative-studien, HR 1,31 (95 % CI 1,21–1,41) (Chen et al. 2005). Vid behandling av osteoporos hos kvinnor utan bröstcancer men med hög frakturrisik är bisfosfonater förstahandsalternativet och andrahandsalternativet HRT/SERM, vilka dessvärre är kontraindicerade vid bröstcancer. Läkemedelsverket rekommenderar dessutom tillskott med 1 g calcium och 800 IE D-vitamin dagligen. Behandling med bisfosfonater bedöms minska risken för kotfrakturer med cirka 50 %, i absoluta tal cirka 5 % (Läkemedelsverket 2007). En senare studie med zoledronat 5 mg intravenöst en gång per år i tre år visade en riskreduktion på 70 % för kotfrakturer (Black et al. 2007).

Ungefär en tredjedel av alla kvinnor som opereras för bröstcancer behandlas med cytostatika, en behandling som oftast måste inkludera kortikosteroider för att vara genomförbar. I Läkemedelsverkets rekommendationer för osteoporosbehandling räknas peroral kortisonbehandling > tre månader som en stark riskfaktor för osteoporos. Övriga starka riskfaktorer är bentäthet < -2,5 SD, tidigare fraktur, hereditet och hög ålder. Menopaus före 45 års ålder ses också som en relativ riskfaktor för osteoporos. Tidig menopaus är en vanlig effekt av enbart cytostatika, och uppkommer förstås också som en följd av behandling med GNRH-analog.

Majoriteten av alla bröstcancerpatienter får dessutom hormonell behandling, då en allt större andel ges aromatashämmare som har en negativ effekt på skelettet. I ATAC-studien, som omfattade 6 241 postmenopausala kvinnor och som jämförde anastrozole med tamoxifen, visade en biverkningsanalys vid 68 månader att 11 % respektive 8 % drabbats av fraktur (Buzdar et al. 2006). Den österrikiska ABCSG-12 har i en substudie med 404 patienter visat att Z (4 mg intravenöst var sjätte månad i tre år) som tillägg till tamoxifen + GNRH och anastrozole + GNRH leder till att benmineraltätheten (BMD) hålls stationär. De som fått endokrin terapi utan Z hade en minskning av BMD med 7,3–11,3 % efter tre år (Gnant et al. 2008). Den negativa effekten var mer påtaglig för anastrozole + GNRH med upp till 13,6 % minskning av BMD jämfört med 9,0 % för tamoxifen + GNRH. En sällsynt men besvärlig biverkan vid bisfosfonatbehandling är osteonekros i käkbenet. Dåligt tandstatus är en riskfaktor för osteonekros, varför tandläkare ska bedöma patienter med dålig munhygien. Invasiva tandingrepp ska dock undvikas under behandlingen med zoledronat.

Patientens behov av bisfosfonatterapi baseras på en individuell bedömning där bentäthetsmätning kan utgöra grund för beslutet. Ett annat alternativ är att använda sig av beräknad risk för osteoporosbetingad fraktur > 15 % inom 10 år, vilket är den gräns som tillämpas. De riskberäkningsformulär som rekommenderas av WHO är tillgängligt på Internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Ett tredje alternativ är att ge bisfosfonatterapi mer rutinemässigt till de kvinnor som genomgår mer omfattande onkologisk terapi i form av cytostatika med åtföljande kortikosteroider och endokrin terapi innehållande aromatashämmare eller LHRH-analog.

Faktaruta 6. Adjuvant bisfosfonatterapi.

- * Adjuvant bisfosfonatterapi rekommenderas för närvarande inte.
- * Antiresorptiv bisfosfonatbehandling bör övervägas för patienter som har en förhöjd risk för osteoporosbetingad fraktur, t.ex. T-score < -2, tidigare osteoporosfraktur, steroidbehandling, aromatashämmar- eller LHRH-behandling.

Samordning mellan adjuvant tamoxifen ± kemoterapi ± radioterapi

Det finns inga helt konklusiva data om hur kemoterapi ska integreras med tamoxifenbehandlingen. De flesta anser dock att tamoxifen bör ges efter avslutad kemoterapi; det finns ett visst stöd från en randomiserad studie (Albain et al. 2002) (evidensnivå II). Ingenting i litteraturen ger stöd för att överlevnaden försämras för att man påbörjar radioterapi efter genomförd kemoterapi (Recht et al. 1996, Wallgren et al. 1996) (evidensnivå I).

Tre retrospektiva kohortstudier har publicerats där man jämfört tamoxifen givet samtidigt med radioterapi jämfört med tamoxifen insatt efter radioterapi (Ahn et al. 2005, Harris et al. 2005, Pierce et al. 2005). Dessa studier, som totalt omfattar drygt 1 000 kvinnor, har inte kunnat påvisa någon skillnad i recidiv eller överlevnad. En metaanalys av dessa tre studier avseende lokalrecidiv i det behandlade bröstet visade en icke-signifikant HR på 0,91 (95 % CI 0,52–1,61), (Bentzen and Yarnold 2005). Det finns retrospektiva studier som visar att man möjligen får en ökad risk för lungfibros om man simultant kombinerar radioterapi och tamoxifen (Bentzen et al. 1996). Dessa observationer har dock inte kunnat styrkas i andra undersökningar (Lind 1999).

Faktaruta 7.

- * Adjuvanta terapier bör i princip ges i sekvens, dvs. kemoterapi följt av radioterapi/endokrin terapi.
- * Adjuvant trastuzumabterapi kan ges i sekvens efter genomförd kemoterapi eller påbörjas parallellt med taxaninnehållande terapi.

Prediktion av vilka som har nytta av behandling eller inte

Mikroarrayanalyser av flera tusen gener under det senaste året har gjort att man börjar ana bröstcancersjukdomens komplexitet (Hedenfalk et al. 2001, Miller et al. 2005b, Pawitan et al. 2005, Perou C et al. 2000, Sorlie et al. 2001, van de Vijver et al. 2002, Wang et al. 2005). Data indikerar att bröstcancersjukdomen sannolikt kan delas in i flera relevanta biologiska undergrupper. Mikroarrayteknologin har också visat sig vara värdefull när det gäller att utmana den nuvarande histopatologiska Elstongraderingen i tre undergrupper. Två studier finns publicerade som visar att mikroarrayklassifikationen separerar bröstcancer i två

huvudgrupper i stället för tre som Elstonklassifikationen gör (Ivshina et al. 2006, Sotiriou et al. 2006). Genexpressionsanalyser och de statistiska analysstrategierna har dock kritiserats, man bör särskilt notera behovet av att stora patientmaterial och data ska valideras (Eden et al. 2004, Michiels et al. 2005). På sikt kommer denna typ av analyser förhoppningsvis att kunna ge en mer detaljerad och bättre prognostisk information på individnivå, och förhoppningsvis kan man också på ett bättre sätt förutse effekten av olika behandlingsstrategier.

Urokinas-urokinase-type plasminogen activator (uPA) och dess plasminogen activator inhibitor (PAI-1) är en validerad prognosfaktor som anses ha högst möjliga vetenskapliga evidens angående klinisk användbarhet för bröstcancer (Harbeck et al. 2002a, Harbeck et al. 2002b), men uPA/PAI-1 används inte rutinmässigt. Anledningen är delvis oklar, men det största tilläggsvärdet av ytterligare prognosfaktorer föreligger för lymfkörtelnegativa patienter. Dessa tumörer är ofta något mindre och uPA/PAI-1 analysen kräver i sin nuvarande form fryst tumörvävnad.

Vidare finner man i retrospektiva undersökningar att patienter med muterat p53 eller ökade proteinnivåer av p53 i sina bröstcancrar har sämre effekt av tamoxifen (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 vilkas tumörer uppvisade muterat p53 hade sämre effekt av FEC jämfört med paclitaxel (Kandioler-Eckersberger et al. 2000). En annan studie har i princip visat motsatta resultat då man utnyttjat en antracyklinbaserad terapi (Bertheau et al. 2002, Bertheau et al. 2007).

Patienter med tumörer med ökat proteinuttryck eller genamplifiering av HER2/neu har sämre prognos. Huruvida HER2/neu också är en behandlingsprediktiv faktor är för närvarande föremål för fortsatta studier. Konsensus råder dock att validerat överuttryck av HER2/neu-status är förutsättning för terapi med trastuzumab. Det finns studier som påvisar ett samband mellan respons på antracyklinterapi och överuttryck av HER2/neu (Paik et al. 1998, Thor et al. 1998). Andra data indikerar att totaldos och dosintensitet av epirubicin i relation till effekt av terapin i första hand är att relatera till topoisomeras II alfa status, en gen belägen i närhet och frekvent co-amplifiering med HER2/neu-genen (Tanner et al. 2006). Liknande observationer har också publicerats av andra (Di Leo et al. 2002). Det finns också publicerat ett prediktivt värde både för topoisomeras II alfa-amplifieringar och -deletioner (Knoop et al. 2005).

För praktiskt inriktade råd, som dock inte i alla avseenden är evidensbaserade, hänvisas till St Gallen konsensusdokument (Goldhirsch et al. 2007). Behandlingsstrategier och riskfaktoranalys i enlighet med St Gallen-kriterierna kan detaljstuderas i tabell 2 (Goldhirsch et al. 2007). Svenska bröstcancergruppen har i stort anammat den indelning och de behandlingsrekommendationer som framförs i detta konsensusdokument, med undantag för att gruppen känner viss tveksamhet till hur väl kärlinväxt är validerad som prognos-/riskfaktor. Vi tillmäter dessutom fortfarande risknivå en väsentlig betydelse i val av terapi.

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, dvs. att undvika både över- och underbehandling. Målsättningen för framtiden är att kunna skraddarsy behandlingen på individbasis. I linje med detta pågår studier som evaluerar den potentiella betydelsen av att

ge kemoterapi mer optimalt till varje individ genom att basera doseringen på patientens toxicitet. Det finns nämligen data som indikerar sämre effekt av behandlingen för patienter som inte utvecklar toxicitet. Ett exempel är den färdigrekryterade men ännu inte rapporterade SBG 2000-1-studien som undersöker värdet av doseskalering av FEC-terapi på basis av leukocyttoxicitet jämfört med konventionellt doserad FEC. Doseskalering ingår också som frågeställning i den pågående SBG 2004-1/ABCSG 25-studien (PANTHER-studien) som studerar värdet av dostät taxanbaserad och skräddarsydd terapi jämfört med standarddoserad taxanbaserad terapi.

För HER2/neu-positiv bröstcancer pågår en finsk studie (SOLD) med svenskt deltagande. Här startar man i experimentarmen adjuvantbehandlingen med nio veckors trastuzumab samtidigt med docetaxel₈₀₋₁₀₀ × 3 och därefter FE₇₅C × 3 utan trastuzumab. I den andra armen ges samma regim följd av trastuzumab × 14 var tredje vecka till en total behandlingstid på ett år.

För ER-positiv bröstcancer finns det allt mer data som talar för att hormonell behandling kan vara ett alternativ till kemoterapi. Den optimala användningen av olika hormonella preparat, möjligen kombinerade med kemoterapi, är i dagsläget förborgad. Vidare inväntar vi längre uppföljning och ytterligare data från andra adjuvanta studier med aromatashämmare. I den premenopausala gruppen pågår viktiga studier avseende integrering av LHRH-analoger i modern systemisk terapi såsom SOFT- och TEXT studierna.

Effekten av adjuvant antiangiogenesterapi med bevacizumab i tillägg till cytostatika undersöks också för närvarande i stora studier på bland annat trippelnegativ bröstcancer (BEATRICE) och HER2/neu-positiva tumörer (BETH).

Behandlingsrekommendationer för adjuvant terapi

Övergripande rekommendation

Vid handläggningen av varje individ ska man givetvis göra en sammanvägd analys avseende risken för återfall kombinerad med en analys avseende potentiell nytta av endokrin terapi, kemoterapi, trastuzumab och radioterapi i relation till tumörens biologiska egenskaper. Den tillgängliga arsenalen av behandlingsprediktiva faktorer innefattande receptorer ger en god vägledning. För patienter som har en förmodat hormonkänslig sjukdom eller som har överuttryck av HER2/neu-onkgenen har endokrin terapi respektive trastuzumab endast effekt hos ungefär hälften av individerna i respektive grupp. Det är alltså tyvärr fortfarande så att vi därför måste acceptera överbehandling hos relativt stora patientgrupper för att det saknas optimalt fungerande behandlingsprediktiva faktorer. En delvis alternativ strategi är att man vid bedömningen av varje individ i första hand bedömer tumörens förmodade endokrina känslighet, följt av en riskanalys i valet av adjuvant systembehandling (Goldhirsch et al. 2007). Man delar in tumörerna i endokrint känsliga (tydligt receptorpositiva, ER-positiva), ofullständigt endokrint känsliga (lägre grad av hormonreceptorpositivitet) och endokrint icke-känsliga (hormonreceptornegativa). Den exakta avgränsningen mellan endokrint känslig och ofullständigt endokrint känslig tumör är inte känd. HER2/neu-positivitet är den andra behandlingsprediktiva faktorn som styr valet av terapi.

I första hand bör patienterna givetvis erbjudas behandling i någon aktuell och pågående randomiserad studie.

Kemoterapi

Kemoterapi vid lymfkörtelnegativ bröstcancer

För både pre- och postmenopausala patienter där tumören har bristande endokrin känslighet och/eller där det föreligger riskfaktorer rekommenderas antracyklinbaserad polykemoterapi av typen FEC i adekvata doser i sex cykler. AC (EC) i fyra kurer är ett något sämre alternativ. För kvinnor där antracykliner bedöms mindre lämpliga ges klassisk CMF i sex kurer (rekommendationsgrad A). För lymfkörtelnegativ bröstcancer med minst en riskfaktor finns nu evidens för behandling med taxaninnehållande cytostatika enligt 3.3 (rekommendationsgrad B).

Kemoterapi vid lymfkörtelpositiv bröstcancer

För patienter med lymfkörtelpositiv sjukdom rekommenderas i allmänhet kemoterapi för både den pre- och postmenopausala gruppen. För individer med 1–3 positiva lymfkörtlar som har en starkt endokrint känslig tumör kan man, om inga andra riskfaktorer föreligger, överväga att enbart ge endokrin terapi.

Som standardterapi rekommenderas taxanantracyklinbaserad polykemoterapi, förslagsvis FE₁₀₀C × 3 följt av tre kurer docetaxel₁₀₀ alternativt TAC givet i sex kurer alternativt AC × 4 följt av paclitaxel × 4, samtliga dessa regimer ges var tredje vecka (rekommendationsgrad A). Det finns data som indikerar att paclitaxel givet veckovis är effektivare när det ges var tredje vecka (rekommendationsgrad B), medan effekten av docetaxel är bättre vid tre veckors regim jämfört med veckovis dosering (rekommendationsgrad B). Beroende på den ökade toxiciteten med taxanbehandling bör patientens biologiska ålder noggrant analyseras visavi förväntat tilläggsvärde av taxaninnehållande regimer visavi antracyklininnehållande regimer visavi enbart endokrin terapi. Två stycken randomiserade studier med taxaninnehåll och dostät strategi har presenterats, en av dessa visade signifikant överlevnadsvinst. Denna typ av strategi kan därför övervägas.

Endokrin terapi

Endokrin terapi bör i princip alltid ges till alla patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer (rekommendationsgrad A). Den endokrina terapin, tamoxifen och aromatashämmare, ska ges i sekvens efter kemoterapi.

För individer med låg risk för återfall (lymfkörtelnegativ cancer, högt differentierad cancer, < 10 mm och HER2/neu-negativa cancrar) kan tamoxifen i fem år erbjudas, alternativt ingen adjuvant endokrin terapi (rekommendationsgrad A).

För postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv cancer med intermediär risk (lymfkörtelnegativ cancer med minst en riskfaktor eller 1–3 positiva lymfkörtlar) eller hög risk för återfall (4 eller fler positiva lymfkörtlar) rekommenderas sekventiell behandling med aromatashämmare i två år följt av tamoxifen i tre år alternativt direkt insatt aromatashämmare i fem år (rekommendationsgrad A).

För postmenopausala kvinnor med lymfkörtelpositiv tumör som behandlats med tamoxifen i fem år bör ytterligare fem års behandling med aromatashämmare ges (rekommendationsgrad A).

För pre-/perimenopausal patienter rekommenderas tamoxifen (rekommendationsgrad A).

För kvinnor upp till 40 års ålder, som genomgått cytostatika och fortfarande är premenopausal, kan LHRH-analog under 2–3 år ges som tillägg till tamoxifen (rekommendationsgrad B).

Aromatshämmare är sannolikt suboptimala vid manlig bröstcancer, tamoxifen rekommenderas i första hand (rekommendationsgrad C).

HER2/neu-positiv primär bröstcancer och adjuvant trastuzumabterapi

Patienter med säkerställd HER2/neu-amplifiering (starkt immunohistokemiskt överuttryck (3+) från laboratorium med deltagande i kvalitetssäkringsarbete) bör erbjudas ett års adjuvant trastuzumabterapi (rekommendationsgrad A). Denna rekommendation gäller för patienter som har lymfkörtelpositiv sjukdom och för patienter som har lymfkörtelnegativ sjukdom i enlighet med de kriterier som förelåg i HERA-studien. Man bör notera att om man ska erbjuda adjuvant trastuzumabterapi ska patienten ha erhållit adjuvant kemoterapi. Trastuzumab kan antingen ges i sekvens efter genomförd kemoterapi ad modum HERA-studien eller simultant med taxanbehandling ad modum vad som gjordes i de två amerikanska samanalyserade studierna. Det finns ingen dokumentation av adjuvant trastuzumabbehandling utan tillhörande kemoterapi. Data från den metastatiska situationen indikerar också relativt tydligt en sämre effekt då aromatshämmare kombineras med adjuvant trastuzumab i indirekt jämförelse med motsvarande effekt som uppnås med taxanbehandling + trastuzumab.

Adjuvant bisfosfonatterapi

Adjuvant bisfosfonatterapi kan i nuläget inte generellt rekommenderas (rekommendationsgrad B). Däremot bör bisfosfonater ges till patienter med förhöjd risk för osteoporosfrakturer.

Neoadjuvant terapi och lokalt avancerad bröstcancer

Bakgrund

Patienter med lokalt avancerad/primärt inoperabla tumörer, dvs. T3-/T4-tumörer, eller patienter med fixerade axillymfkörtelmetastaser eller med parasternala eller supraklavikulära metastaser rekommenderas alltid preoperativ terapi. Tack vare mammografiscreening har endast några procent av primära bröstcancerpatienter i Sverige en lokalt avancerad sjukdom. I länder utan mammografiscreening och i tredje världen är dessa siffror väsentligt högre. Dessa patienter bör behandlas med multimodal terapi, inkluderar ofta preoperativ kemoterapi, kirurgi, lokoregional strålbehandling och efterföljande hormonell behandling till receptorpositiva patienter. Med multimodal terapi uppnår ungefär 70 % lokal kontroll och fem- och tioårsöverlevnaden har rapporterats vara 30–40 % (Bergh et al. 2001). Motsvarande femårsöverlevnad utan systembehandling har rapporterats vara 3,5–15 % (Bergh et al. 2001).

I fyra randomiserade studier med totalt 2 421 patienter har man undersökt värdet av neoadjuvant terapi, patienter med operabla tumörer har ingått (Fisher et al. 1997, Mauriac et al. 1991, Powles et al. 1995, Scholl et al. 1994) (evidensnivå I). Den kliniska tumörresponsen beskrevs i dessa studier vara 65–85 %. I två av studierna kunde man visa att man statistiskt signifikant kunde öka möjligheten för bröstbevarande kirurgi (Fisher et al. 1997, Powles et al. 1995) (evidensnivå I).

I en Cochrane-översikt inklusive 14 randomiserade studier omfattande 5 500 kvinnor med operabel bröstcancer som erhöll neoadjuvant terapi kunde man inte påvisa någon skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller totalöverlevnad beroende på om behandlingen gavs preoperativt eller postoperativt (evidensnivå I). Men med preoperativ behandling kan man erbjuda bröstbevarande kirurgi till fler kvinnor. Antalet lokoregionala återfall var dock signifikant fler för dem som erhöll preoperativ terapi (HR 1,21, 95 % CI 1,02–1,43, $p = 0,03$). Om man exkluderar de studier där kirurgi inte alltid var en obligat del av terapin finner man för kvarvarande åtta studier inte någon formellt statistisk signifikant skillnad mellan neoadjuvant terapi och adjuvant terapi (HR 1,12, 95 % CI 0,92–1,37, $p = 0,25$).

I en randomiserad studie med 2 411 patienter undersökte man det potentiella tilläggsvärdet av docetaxel till en standardkombination av doxorubicin, cyklofosfamid (Bear et al. 2003). Medeltumörstorleken var 4,5 cm. Den objektiva remissionsfrekvensen med standardarm var 85,5 % jämfört med 90,7 % med docetaxeltillägget. Den kompletta remissionsfrekvensen ökade för den sistnämnda gruppen till 63,6 % jämfört med 40,1 % i standardarmen. Antalet histologiska kompletta remissioner var 26,1 i docetaxelarmen jämfört med 13,7 i standardarmen ($p < 0,001$) (evidensnivå II). Den potentiella implikationen av detta är att man på sikt möjligen kan se en överlevnadsvinst genom docetaxeltillägget. En viktig observation i denna studie är att patienter med receptornegativ sjukdom hade en högre responsfrekvens än dem med receptorpositiv sjukdom. Studien är också uppdaterad till en medianuppföljning av 77,9 månader. Docetaxeltillägget förbättrade den sjukdomsfria överlevnaden något men hade ingen signifikant effekt på totalöverlevnaden. Viktigaste fyndet var observationen att närvaron av patologiskt komplett remission var associerad med en signifikant förbättrad överlevnad (HR 0,33, 95 % CI 0,23–0,47, $p < 0,001$) (Bear et al. 2006). Samtidigt har man i en randomiserad studie med 524 patienter undersökt det potentiella tilläggsvärdet av paclitaxel (Buzdar et al. 2002). Den sjukdomsfria överlevnaden var 0,83 i FAC standardarmen och 0,86 med paclitaxeltillägget ($p = 0,09$). Effekten av neoadjuvant doxorubicin och docetaxel har jämförts med doxorubicin och cyklofosfamid, totalt 363 patienter. Man kunde dock inte påvisa någon signifikant skillnad i den patologiskt kompletta remissionsfrekvensen, 21 % respektive 24 %, inte heller såg man någon skillnad i antalet recidiv efter 32 månader (Evans et al. 2005).

I en liten randomiserad studie som var planerad för 164 individer med HER2/neu-positiv sjukdom studerades det potentiella tilläggsvärdet av neoadjuvant trastuzumab adderat till fyra cykler av paclitaxel följt av fyra cykler av FEC. Efter att 34 patienter hade fullföljt terapin avbröts studien av datamonitoreringskommittén eftersom den patologiska kompletta remissionsfrekvensen i enbart kemoterapiarmen var 25 % och 66,7 % i kombinationsarmen ($p = 0,02$). Fem patienter i enbart kemoterapiarmen och sju patienter i kombinationsarmen fick en mer än 10 % minskning av hjärtejektionsfraktionen (evidensnivå II-) (Buzdar et al. 2005).

I Sverige randomiserades 237 patienter i den sedan november 2006 stängda EORTC:s p53-studie där mer än 1 850 patienter randomiserades. Behandlingsarmarna bestod av docetaxel i tre kurer följt av docetaxel + epirubicin jämfört med en dosintensiv FEC-regim som var antingen FE₁₀₀C eller skräddarsydd och doseskalerad FEC-behandling. Huvudfrågeställningen var att undersöka huruvida p53-status har betydelse för huruvida patienter behöver taxanbaserad terapi eller inte och om man kan hitta molekylära expressionssignaturer som identifierar nytta eller bristande nytta av respektive behandlingsarm. I en av de första analyserna på ett mer begränsat antal patienter kunde man konstatera att det för individer med receptornegativ sjukdom som fick histopatologiskt kompletta remissioner var möjligt att

identifiera gensignaturer som var starkt associerade med god effekt av FEC respektive taxanbaserad terapi (Bonnetfoi et al. 2007). Hela patientmaterialet är ännu inte analyserat och huvudfrågeställningen avseende p53-status kvarstår att undersöka.

Man har också undersökt värdet av hormonell terapi, främst tamoxifen, till patienter med lokalt avancerad bröstcancer eller som neoadjuvant terapi (evidensnivå II) (Cheung et al. 2000). Denna typ av terapi ska givetvis reserveras för dem som har säkerställt receptorpositiva tumörer. I två randomiserade studier med aromatashämmaren letrozole respektive anastrozole har man påvisat en högre responsfrekvens för dessa jämfört med tamoxifen (Ellis et al. 2001, Smith et al. 2005) (evidensnivå II). Aromatashämmaren letrozole respektive anastrozole var särskilt värdefull för patienter med tumörer som samtidigt var receptorpositiva och HER2/neu-positiva och/eller EGFr1-positiva (Ellis et al. 2001, Smith et al. 2005).

Faktaruta 8.

- * Neoadjuvant polykemoterapi ger likvärdig effekt som motsvarande adjuvanta kemoterapi men ökar möjligheten till bröstbevarande kirurgi.
- * Neoadjuvant kemoterapi respektive endokrin terapi är standardbehandling för patienter med primärt inoperabel bröstcancer.

Aktuella frågeställningar

Antalet randomiserade fas III-studier för individer med lokalt avancerad bröstcancer, eller då man av olika skäl vill erbjuda neoadjuvant terapi för operabel sjukdom, har varit relativt få i relation till antalet studier som genomförts med adjuvanta behandlingskoncept. Detta kommer sannolikt att förändras eftersom det visat sig att man för neoadjuvant kemoterapi får likvärdiga resultat med motsvarande adjuvanta terapi. På senare år har patienter med lokalt avancerad bröstcancer eller operabel bröstcancer erbjudits inklusion i olika studier där man velat studera biologiska markörer i primärtumören och relatera deras uttryck till effekten av den givna terapin, inkluderande korttidsexpositions försök. Detta är ett höginressant forskningsfält som sannolikt kommer att få en fortsatt och ökad betydelse. Utöver att behandlingsprediktiva markörer kommer att studeras kommer sannolikt nästföljande generationer av studier också att försöka identifiera individer som svarar mindre bra på gängse terapier för att kunna erbjuda alternativa och potentiellt bättre behandlingsstrategier.

Behandlingsrekommendationer för neoadjuvant terapi av lokalt avancerad och operabel bröstcancer

Patienter med lokalt avancerad och operabel bröstcancer bör bedömas av onkolog och kirurg som gemensamt bör bedöma status och tillsammans med patienten komma fram till ett behandlingsbeslut. Det är ett oavvisligt krav att invasivitet alltid måste bevisas med histologisk undersökning på en mellannåls-/grovnålsbiopsi.

Patienter med lokalt avancerad sjukdom bör alltid erbjudas neoadjuvant terapi, upp till sex cykler med polykemoterapi, gärna med taxaninneåll (rekommendationsgrad A). Patienter med receptornegativ sjukdom responderar bättre på terapin (rekommendationsgrad B). Vidare finns det indikationer på att patienter som har tumörer med hög proliferation har bättre nytta av terapin.

Samtliga patienter rekommenderas postoperativ lokoregional radioterapi. Hormonell adjuvant terapi ges alltid till patienter med ER-positiv LABC efter genomgången kemoterapi, kirurgi samt radioterapi. Till postmenopausala kvinnor ges i första hand aromatashämmare direkt, medan pre-/perimenopausala ska erbjudas tamoxifen. Möjligheten att ge GnRH-analog till dem som är fortsatt premenopausala efter kemoterapi kan övervägas för dem som är yngre än 40-år.

Responsbedömning bör absolut göras efter varje kur, och om patienten progredierar bör denne på nytt diskuteras i gemensamt plenum. För patienter som inte svarat på den preoperativa terapin kan man postoperativt överväga helt annan typ av terapi. Samtliga patienter rekommenderas postoperativ lokoregional radioterapi. Det alltså helt lege artis att erbjuda preoperativ (neoadjuvant) kemoterapi till patienter som har operabla tumörer (rekommendationsgrad A).

För patienter med HER2/neu-överuttryckande tumörer är det optimala behandlingsupplägget inte känt. Det finns data från en minimal studie som beskriver samtidigt användande av trastuzumab och taxan-/antracyklinbaserad kemoterapi (rekommendationsgrad B). En alternativ strategi skulle kunna vara att ge några cykler med antracyklinbaserad terapi följda av taxanbaserad terapi som då kan kombineras med trastuzumab.

Till äldre patienter med lokalt avancerad bröstcancer med en primärt receptorpositiv sjukdom rekommenderas primär aromatashämmarbehandling (rekommendationsgrad B). Hos enstaka av dessa patienter behöver man inte operera deras primärtumör, men det är mycket viktigt att patienterna i så fall följs kontinuerligt så att eventuell tumörprogress upptäcks tidigt.

I Sverige planeras en fas II-studie där man vill evaluera effekten av neoadjuvant bevacizumab som tillägg till epirubicin/docetaxel. Omfattande biopsi- och marköranalyser inklusive utvärdering av nyare radiologiska tekniker är centrala delar i PROMIX-studien. Patienter rekommenderas att få information om denna studie.

Metastatisk sjukdom

Bakgrund

Systemiska recidiv/fjärrmetastaser av bröstcancer anses med konventionella behandlingsmodaliteter vara en icke-kurabel sjukdom. I retrospektiva genomgångar noterar man att medianöverlevnaden, från 1920-talet fram till 1970–1980, ökat från 21 till 43 månader (Todd et al. 1983) (evidensnivå III). Medianöverlevnaden anses ha ökat i storleksordningen nio månader efter att kemoterapi började användas, jämfört med perioden innan kemoterapi användes (Cold et al. 1993) (evidensnivå III). Tillägg av antracykliner anses ge ytterligare några månaders överlevnadsförlängning (Bergh et al. 2001) (evidensnivå I). För närvarande dör knappt 1 500 kvinnor i bröstcancer i Sverige varje år, av dem har nästan alla metastatisk bröstcancer.

Hormonell terapi vid metastatisk sjukdom

En allmän princip är att patienter med hormon känsliga recidiv i i första hand bör erbjudas hormonell terapi. För patienter med receptorpositiva recidiv ansåg man tidigare att tamoxifen (toremifen) var förstalinjespreparat (evidensnivå I). Nyligen publicerade randomiserade studier ger dock vid handen att tiden till sjukdomsprogress är längre för den som behandlas

aromatashämmare än för dem som fått tamoxifen i första linjens terapi (Bonnetterre et al. 2000, Mouridsen et al. 2001, Nabholz et al. 2000) (evidensnivå I).

I den största av studierna, omfattande 907 patienter, såg man att tiden till progress förlängdes, från 6 månader med tamoxifen till 9,4 månader med letrozole ($p = 0,001$), 65 % av patienterna hade receptorpositiva tumörer (Mouridsen et al. 2001) (evidensnivå II). Denna studie är nyligen uppdaterad (Mouridsen et al. 2003) och i överlevnadsanalysen av denna, där man utnyttjade Kaplan–Meyers överlevnadskurvor, såg man ingen signifikant skillnad (log rank) men en icke-signifikant trend då man utnyttjade Wilcoxon-modellen ($p = 0,07$) (evidensnivå II).

En förlängd tid till sjukdomsprogress sågs i den mindre av studierna med anastrozole ($n = 353$) (Nabholz et al. 2000) (evidensnivå II). Däremot såg man i den internationella anastrozolestudien ($n = 668$) ingen som helst skillnad mellan tamoxifen och anastrozole, sannolikt beroende på att receptornegativa patienter i relativt hög grad (ungefär 45 % känt receptorpositiva) inkluderats i denna studie (Bonnetterre et al. 2000, Buzdar et al. 2001) (evidensnivå II).

Dessa data talar för att man som första linjens terapi bör ge en aromatashämmare vid ett receptorpositivt återfall. Betydelsen av att endast välja ut receptorpositiva patienter för denna terapi framgår med all önskvärd tydlighet av den randomiserade europeiska anastrozolestudien som inte kunde visa någon som helst skillnad mellan tamoxifen och anastrozole.

För patienter som fått tamoxifen som första linjens hormonella behandling vid metastatisk sjukdom är andrahandslinjen en aromatashämmare (anastrozole, letrozole)/aromatasinaktivator (exemestan). I en sammanslagning och analys av de två separata anastrozolestudierna, där patienterna sviktat på tidigare tamoxifenterapi, var medianöverlevnaden 22,5 månader i megestrolacetatgruppen och 26,7 månader i anastrozolegruppen (Buzdar et al. 1998). I denna sammanslagna studie beskrivs överlevnaden vara signifikant bättre i anastrozolegruppen ($p < 0,025$) (Buzdar et al. 2001) (evidensnivå II). För letrozole finns det två randomiserade studier i denna situation (Buzdar et al. 2001, Dombernowsky et al. 1998). Den först publicerade studien (en trearmad studie med 550 patienter) visade en signifikant bättre effekt av 2,5 mg letrozole jämfört med megestrolacetat (Dombernowsky et al. 1998) (evidensnivå II). Tiden till behandlingssvikt var 5,1 respektive 3,2 månader för 2,5 mg respektive 0,5 mg letrozole, motsvarande tid för megestrolacetat var 3,9 månader (Dombernowsky et al. 1998). 2,5 mg letrozole var signifikant bättre än 0,5 mg letrozole ($p = 0,002$) (Dombernowsky et al. 1998). I den senaste publicerade studien, med 602 patienter i den trearmade studien, är trenden att 0,5 mg letrozole var signifikant bättre än megestrolacetat när det gällde tid till progression, 6 månader jämfört med 3 månader ($p = 0,044$), men megestrolacetat var i denna studie inte sämre än letrozole 2,5 mg (Buzdar et al. 2001) (evidensnivå II). Gränsvärdessignifikans sågs för medianöverlevnad, 33 månader med letrozole 0,5 mg, 29 månader med letrozole 2,5 mg och 26 månader med megestrolacetat ($p = 0,053$) (Buzdar et al. 2001). Exemestan i dosen 25 mg har även jämförts med megestrolacetat i en randomiserad studie med 769 patienter (Kaufmann et al. 2000) (evidensnivå II). Här fann man en signifikant ($p = 0,037$) förlängd tid till progress för exemestan, 4,7 månader jämfört med 3,8 månader. Medianöverlevnaden var även här signifikant längre för exemestan ($p = 0,039$). När studien rapporterades hade man inte nått medianvärdet för exemestan, men för megestrolacetat var det 28,4 månader.

För patienter som har hormonreceptorpositiva recidiv och som sviktat på tamoxifen och aromatashämmare (anastrozole/letrozole) kan man möjligen pröva exemestan (Lonning et al. 2000) (evidensnivå III) eftersom denna medicin i en fas II-studie visat sig ge ett objektiva behandlingssvar hos några individer. För majoriteten av patienterna är dock behandling med progesteronpreparat av typen megestrolacetat eller medroxiprogesteron det som rekommenderas som tredje linjens terapi.

Behandling med aromatashämmare/inaktivator ska givetvis bara ges till patienter som är postmenopausala. För premenopausala patienter måste man vid behandling med en aromatashämmare/inaktivator ge samtidig (konkomittant) behandling med LHRH-analog. Värdet av ooforektomi för HER2/neu-positiva och receptorpositiva patienter som tillägg till tamoxifen för premenopausala patienter finns visat i en mindre randomiserad studie (Love et al. 2003). En icke långsökt analogi finns avseende verkningsmekanismen för aromatashämmare till den postmenopausala gruppen jämfört med ooforektomi hos den premenopausala gruppen, alltså med implikationer för de med HER2/neu- och receptorpositiva tumörer.

Värdet av LHRH-analogbehandling har belysts i en publicerad randomiserad studie (Klijn et al. 2000) (evidensnivå II). 161 premenopausala patienter randomiserades i en trearmad studie till kombinationen av buserelin + tamoxifen jämfört med enbart buserelin respektive enbart tamoxifen. Den progressionsfria överlevnaden var signifikant högre i kombinationsarmen, 9,7 månader jämfört med 6,3 respektive 5,6 månader ($p = 0,03$) (Klijn et al. 2000) (evidensnivå II). Även i kombinationsarmen såg man en signifikant överlevnadsvinst, 3,7 år jämfört med 2,5 respektive 2,9 år ($p = 0,01$) (Klijn et al. 2000) (evidensnivå II).

Det specifika antiöstrogenet fulvestrant har undersökts som andra linjens behandling vid avancerad bröstcancer. I en samanalys av två stycken prospektiva och randomiserade studier har effekten jämförts med anastrozole. Medianöverlevnaden var i stort sett identisk för båda grupperna, 27,4 respektive 27,7 månader (Howell et al. 2005b) (evidensnivå II). I denna samanalys noterade man signifikant mindre besvär av ledbiverkningar med fulvestrant jämfört med anastrozole ($p=0,0234$). Fulvestrant har också jämförts med tamoxifen i en prospektiv och randomiserad studie. Tiden till sjukdomsprogress var 6,8 månader för fulvestrant och 8,3 månader för tamoxifen (HR 1,18, 95 % CI 0,98–1,44, $p = 0,088$) (Howell et al. 2004). För patienter med känt receptorstatus var tiden till sjukdomsprogress 8,2 jämfört med 8,3 månader. Den objektiva antitumorala effekten var 31,6 % med fulvestrant och 33,9 % med tamoxifen (Howell et al. 2004) (evidensnivå II). I dagsläget pågår i Sverige och ett antal andra länder en randomiserad studie som jämför anastrozole + fulvestrant med enbart anastrozole som första linjens behandling för receptorpositiv bröstcancersjukdom.

Faktaruta 9.

- * Vid första återfallet av verifierad endokrint känslig bröstcancer är förstalinjesbehandlingen i allmänhet en aromatashämmare.
- * För patienter som har behandlingsnytta av endokrin terapi vid återfall av sjukdomen kan flera linjers terapi prövas: tamoxifen, aromatashämmare (anastrozole, letrozole och exemestan), fulvestrant och medroxiprogesteron.

Kemoterapi vid metastatisk sjukdom

Patienter som har ett receptornegativt recidiv eller ett kliniskt snabbt progredierande recidiv, speciellt i levern, bör alltid erbjudas primär antracyklinbaserad polykemoterapi. Paclitaxel, docetaxel och vinorelbin har i fas II-studier uppvisat imponerande responsnivåer 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) (evidensnivå III). Liknande höga responsnivåer ses också för mer dosintensiv, på individbasis utprovad, FEC-terapi med G-CSF-stöd (evidensnivå III). I fas III-studier där man undersökt mer dosintensiva regimer får man nästan alltid ett bättre objektiva behandlingsvar, men endast i fåtal studier har dessa behandlingseffekter översatts till 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) (evidensnivå I).

Antracyklinnehållande polykemoterapi ger en signifikant förbättring av medianöverlevnaden jämfört med CMF-baserad terapi (Fossati et al. 1998) (evidensnivå I). Resultaten i de enskilda studierna var dock inte statistiskt signifikanta, möjligen beroende på låg statistisk styrka 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) (evidensnivå I). Ingen av dessa studier påvisade en bättre medianöverlevnad för icke antracyklinnehållande ("CMF"-liknande) regimer jämfört med antracyklinkombinationer (Brincker 1988) (evidensnivå I). I metaanalysen fann man dock att CMF-kombinationen med tillägg av prednisolon gav en likvärdig effekt med antracyklinkombinationen (Fossati et al. 1998) (evidensnivå I). Dessa typer av steroidkombinationer har dock sannolikt ett antal mindre önskvärda biverkningar. I denna metaanalys såg man också 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) (evidensnivå I).

326 patienter randomiserades mellan 75 mg doxorubicin/m² och docetaxel 100 mg/m² (Chan et al. 1999). Den objektiva responsfrekvensen var 33 % för doxorubicinarmen och 48 % för docetaxelarmen (p = 0,008). Tiden till sjukdomsprogress var 21 veckor i doxorubicinarmen och 26 veckor i docetaxelarmen (p = icke signifikant (ns)). Medianöverlevnaden var i stort sett identisk, 14 månader för doxorubicin och 15 månader för Docetaxel (p = icke signifikant (ns)). Man såg mer hjärttoxicitet, illamående, kräkningar, stomatit, febril neutropeni och allvariga infektioner i doxorubicinarmen. Diarré, neuropati och vätskeretention var mer vanligt i docetaxelarmen (Chan et al. 1999) (evidensnivå II).

Doxorubicin (75 mg/m²) har jämförts med paclitaxel (200 mg/m²) i en randomiserad studie med 331 patienter. Signifikant bättre respons sågs i doxorubicinarmen, 41 % jämfört med 25 % (p = 0,003). Medianprogressionsfria intervall var 7,5 jämfört med 4,2 månader till förmån för doxorubicin (p = 0,001). Medianöverlevnaden var icke signifikant skild, 18 månader för doxorubicin jämfört med 15 månader för paclitaxel (Gamucci et al. 1998) (evidensnivå II).

Paclitaxel har jämförts med CMFP i en randomiserad studie med 209 patienter (Bishop et al. 1999) (evidensnivå II). Paclitaxel gavs i dosen 200 mg/m² kontra klassisk peroral CMFP. Den objektiva responsfrekvensen var i paclitaxelarmen 29 % medan den i CMFP-armen var 35 % (p = 0,37). Tiden till sjukdomsprogress var 5,3 månader i paclitaxelarmen och 6,4 månader i

CMFP-armen ($p = 0,25$). Medianöverlevnaden var 17,3 månader i paclitaxelarmen jämfört med 13,9 månader i den andra armen ($p = 0,068$). I paclitaxelarmen såg man mer alopeci, perifer neuropati, myalgi och artralgi. I CMFP-armen såg man mer allvarlig leukopeni, trombocytopeni, mukositet och sjukdomsvård på grund av allvarliga infektioner. Livskvaliteten bedömdes dock vara i likvärdig i de båda armarna (Bishop et al. 1999) (evidensnivå II).

Som första linjens terapi har 267 patienter med metastatisk sjukdom randomiserats mellan F500A50C500 och A50T220 (Jassem et al. 2001). I paclitaxelarmen (AT) sågs signifikant fler responser ($p = 0,032$) och längre tid till tumörprogression ($p = 0,034$). Medianöverlevnaden var likaledes signifikant bättre i paclitaxelarmen 23,3 jämfört med 18,3 månader ($p = 0,013$) (Jassem et al. 2001) (evidensnivå II).

Det finns ytterligare två studier som visar en statistiskt signifikant överlevnadsvinst då taxan lades till antracyklin som första linjens kemoterapi, i dessa fall docetaxel (Bontenbal et al. 2005, Tubiana-Hulin et al. 2003). I dessa studier ingick 142 respektive 216 patienter som randomiserades mellan ET och FEC respektive AT och FAC (Bontenbal et al. 2005, Tubiana-Hulin et al. 2003). Medianöverlevnaden för den taxaninnehållande regimen var 34 jämfört med 28 månader respektive 22,6 jämfört med 16,2 månader (Bontenbal et al. 2005, Tubiana-Hulin et al. 2003) (evidensnivå I). Utöver dessa studier finns det fyra ytterligare studier som inte har kunnat påvisa någon överlevnadsvinst genom taxantillägg (Biganzoli et al. 2002, Boneterre et al. 2001, Carmichael 2001, Jassem et al. 2001, Luck et al. 2000). Genomgående visar dock också dessa studier en något högre responsfrekvens för den taxaninnehållande armen (Biganzoli et al. 2002, Carmichael 2001, Luck et al. 2000, Nabholz et al. 2003) (evidensnivå I).

Inom ramen för Cochrane-samarbetet har man identifierat 20 studier, varav 17 publicerats med någon typ av resultat och 12 med någon typ av eventdata (Ghersi et al. 2003). Man finner en statistiskt signifikant överlevnadsvinst då alla linjers terapi tagits med och man registrerar 2 659 dödsfall av 3 643 randomiserade patienter (evidensnivå I). Om analysen däremot inskränker sig till första linjens terapi är HR inte längre signifikant (HR 0,92, 95 % CI 0,84–1,02, $p = 0,12$). I den globala sammanställningen finner man dock en signifikant förlängning av tiden till sjukdomsprogress (HR 0,87, 85 % CI, 0,81–0,93, $p < 0,0001$). Studierna påvisade dock markerade statistiska tecken på heterogenitet.

Faktaruta 10.

- * För patienter med påvisat receptornegativ cancer eller med biologiskt aggressivt bröstcanceråterfall bör man erbjuda kemoterapi med hänsyn till tidigare given adjuvant terapi och intervallet från den givna adjuvanta terapin. Behandlingen omfattas ofta av en antracyklin-/taxankombination.
- * För patienter som responderat på tidigare kemoterapi vid bröstcanceråterfall kan flera linjers kemoterapi användas, inklusive capecitabin och vinorelbin.

Andra linjens kemoterapi vid metastatisk sjukdom

I en studie av 392 patienter som tidigare erhållit antracyklinbaserad terapi jämfördes docetaxel med mitomycin + vinblastin. Responsfrekvensen var signifikant högre i docetaxelgruppen ($p < 0,0001$) (Nabholz et al. 1999). Tiden till sjukdomsprogress var signifikant bättre för docetaxelarmen, 19 jämfört med 11 veckor ($p = 0,001$) (Nabholz et al. 1999) (evidensnivå II). Medianöverlevnaden var likaledes förlängd, 11,4 jämfört med 8,7

månader till förmån för docetaxel ($p = 0,0097$) (Nabholtz et al. 1999). I en liknande, i huvudsak skandinavisk, studie med 283 patienter med cross over design, där docetaxel jämfördes med 5-FU + methotrexat gjorde man samma principiella observationer med en signifikant förbättrad tid till progression till förmån för docetaxel, 6,3 jämfört med 3 månader ($p < 0,001$) (Sjöstrom et al. 1999) (evidensnivå II). I denna studie sågs dock ingen medianöverlevnadsskillnad, sannolikt beroende på studiens cross over design.

För antracyclinrefraktära patienter har man visat en signifikant överlevnadsvinst för vinorelbin jämfört med melphalan (Jones et al. 1995) (evidensnivå II).

Det finns data där den perorala 5-FU-liknande drogen capecitabin kombinerats med docetaxel och jämförts med enbart docetaxel i en randomiserad studie av 511 patienter (O'Shaughnessy et al. 2002). Kombinationen av docetaxel och capecitabin gav en statistiskt signifikant överlevnadsvinst ($p = 0,01$), 13,7 månader jämfört med 11,1 månader för enbart docetaxel (O'Shaughnessy et al. 2002) (evidensnivå II).

Under slutet av 1980-talet och början av 1990-talet genomfördes ett stort antal pilot-, fas I-, fas II- och registerbaserade studier som indikerade en överlevnadsvinst av konsoliderande högdoskemoterapi hos patienter som responderat på konventionell induktionskemoterapi (Antman et al. 1997, Ljungman et al. 1998) (evidensnivå III–V). Risken för selektionsbias som förklaring till dessa resultat framfördes (Rahman et al. 1997). I dagsläget finns data rapporterade från tre randomiserade och prospektiva studier av totalt 469 randomiserade patienter (Gluck et al. 2001, Lotz et al. 1999, Stadtmauer et al. 2000) (evidensnivå I). Ingen av dessa studier visade någon överlevnadsvinst för de patienter som erhållit högdos kemoterapi som konsolidering. Det finns alltså inget stöd för att använda sig av konsoliderande högdoskemoterapi med märkestöd efter konventionellt doserad kemoterapi (Bergh 2000) (evidensnivå I).

Trastuzumab, bevacizumab och lapatinib vid metastatisk sjukdom

I en öppen, inte randomiserad, studie av 222 patienter studerades effekten av intravenöst givet trastuzumab i konventionell dosering, laddningsdos med 4 mg/kg följt av 2 mg/kg på veckovis basis (Cobleigh et al. 1999). 68 % av patienterna hade tidigare fått adjuvant kemoterapi, 32 % hade fått en tidigare kemoterapilinje för metastatisk sjukdom och 68 % hade fått två linjers kemoterapi på grund av metastatisk sjukdom (Cobleigh et al. 1999). 26 % hade fått högdosterapi med stöd av egen benmärg; sammantaget var patienterna alltså tungt förbehandlade. Den objektiva remissionsfrekvensen med enbart trastuzumab var 15 % varav 3,6 % var kompletta remissioner (Cobleigh et al. 1999) (evidensnivå III). Hos dem med starkt överuttryck, 3+ på en tvågradig skala, var den objektiva remissionsfrekvensen 18 % medan de med enbart 2+ hade en objektiv responsfrekvens på 6 % ($p = 0,06$) (Cobleigh et al. 1999). Mediandurationen av responsen var 9,1 månader (1,6→ 26 månader) (Cobleigh et al. 1999).

I en randomiserad studie undersöktes tilläggsvärdet av trastuzumab till kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi hos 469 utvärderingsbara patienter (Slamon et al. 2001). För inklusion krävdes mätbar sjukdom hos kvinnor med metastatisk bröstcancer som hade samtidigt överuttryck av c-erbB-2 (HER2/neu) och som fått antingen antracyclin, doxorubicin 60 mg/m² eller epirubicin 75 mg/m², kombinerat med cyklofosamid i dosen 600 mg/m², allt givet var tredje vecka i totalt sex cykler. För patienter som tidigare fått antracycliner gavs paclitaxel i dosen 175 mg/m² (Slamon et al. 2001). Den objektiva responsfrekvensen för enbart kemoterapibehandlade var 32 %, och för dem som fått kemoterapi i kombination med

trastuzumab var motsvarande siffra 62 % ($p < 0,001$) (Slamon et al. 2001). Tiden till sjukdomsprogress var 7,4 månader för kombinationen av trastuzumab + kemoterapi och 4,6 månader för enbart kemoterapi ($p < 0,001$) (Slamon et al. 2001). Medianöverlevnaden var statistiskt signifikant förlängd för kombinationsarmen, 25,1 månader jämfört med 20,3 månader ($p = 0,046$) (Slamon et al. 2001) (evidensnivå II). Denna överlevnadsvinst är klart anmärkningsvärd eftersom ungefär två tredjedelar av patienterna i enbart kemoterapiarmen erbjöds trastuzumabterapi vid progress.

Det finns ytterligare en prospektiv och randomiserad studie med trastuzumab, i denna studie docetaxel i båda armarna, också den med cross over design (Marty et al. 2005). Genom tillägg av trastuzumab till docetaxel fick man en 8,5 månaders medianöverlevnadsförlängning ($p = 0,0325$) (evidensnivå II). I en överlevnadsanalys jämförde man patienter som randomiserats till docetaxel och som inte fick trastuzumab vid tumörprogress med dem som primärt fick docetaxel + trastuzumab. Medianöverlevnaden för den första gruppen var 16,6 månader, medan den var 31,2 månader för den sistnämnda gruppen (Marty et al. 2005). Grad 3- och 4-neutropeni sågs oftare i kombinationsarmen, 32 % jämfört med 22 % i enbart docetaxelarmen. Neutropen feber sågs hos 23 % i kombinationsarmen jämfört med 17 % i docetaxelarmen (Marty et al. 2005).

Den monoklonala antikroppen bevacizumab är riktad mot VEGF (vascular endothelial growth factor). Två randomiserade studier av metastatisk sjukdom har genomförts. Den ena studien undersökte effekten av tillägg av bevacizumab till capecitabin jämfört med enbart capecitabin till patienter som progredierat på tidigare linjers antracyclin/taxanbehandling. Totalt ingick 462 individer, och man såg ingen skillnad i den progressionsfria överlevnaden (HR 0,98, $p = 0,857$) (Miller et al. 2005a) (evidensnivå II). Samma monoklonala antikropp har också undersökts tillsammans med första linjens terapi med paclitaxel jämfört med enbart paclitaxel (Miller et al. 2007). För denna behandlingsstrategi såg man en förbättring av den progressionsfria överlevnaden, från 5,9 månader till 11,8 månader med kombinationsbehandlingen (HR 0,6, $p < 0,001$). Trots detta var medianöverlevnaden i respektive grupp likvärdig, 26,7 månader respektive 25,2 månader (HR 0,88, $p = 0,16$) (Miller et al. 2007). Antalet individer med grad 3- och 4-hypertension var 14,8 % i bevacizumabgruppen jämfört med 0 % i kontrollarmen ($p < 0,001$). Man fann också en statistiskt signifikant ökad frekvens av proteinuri, huvudvärk, cerebrovasculär ischemi och infektioner i kombinationsarmen jämfört med paclitaxelarmen (Miller et al. 2007) (evidensnivå II). Målpopulation av patienter som har nytta av behandlingen är tyvärr ännu inte definierad, men detta är ett mycket angeläget forskningsområde.

Tyrosinkinashämmaren lapatinib har studerats i en randomiserad studie av patienter som sviktat på antracyclin/taxanbehandling (Geyer et al. 2006). 324 patienter randomiserades mellan capecitabin enbart och lapatinib + capecitabin. Lapatinib är en tyrosinkinashämmare som hämmar både HER1 och HER2. Betydelsen av respektive tyrosinkinasa är inte fullständigt kartlagd, och status i metastaslokalerna studerades inte heller hos de patienter som progredierat på trastuzumab. I den publicerade analysen, som var resultatet av en interimanalys, såg man att tiden till progress var 5,9 månader för kombinationen av lapatinib och capecitabin jämfört med 4,3 månader för enbart capecitabin ($p = 0,002$). Studien avbröts i samband med denna första interimanalys och ingen överlevnadsvinst hade då kunnat konstateras (Geyer et al. 2006). Studien är uppdaterad i en ASCO-presentation (Geyer et al. 2007). I denna sammanfattning beskrivs en något sämre HR jämfört med originalpublikationen (Geyer et al. 2007). Lapatinibs mest intressanta egenskap är dess potentiella möjlighet att förhindra utvecklingen av hjärnmetastaser.

Faktaruta 11.

- * För patienter med verifierat HER2/neu-positiv sjukdom och som fått återfall bör kemoterapi med taxaner ges i kombination med trastuzumab.
- * För HER2/neu-positiva patienter som sviktat på kemoterapi trastuzumab behövs ytterligare dokumentation. Data indikerar nyttan av fortsatt trastuzumabterapi. Gränssnittet mot lapatinib behöver studeras ytterligare, men trastuzumab verkar dock ha bättre potential vid CNS metastasering.
- * För första linjens taxanbehandling av HER2/neu-negativa patienter kan man överväga behandling med bevacizumab. Inga studier har dock kunnat påvisa någon överlevnadsvinst.

Bisfosfonater vid metastatisk sjukdom

Bisfosfonater (i första hand clodronat, pamidronat, ibandronat, zoledronat) anses utöva sin effekt genom att hämma osteoklastaktiviteten. Det finns också data som indikerar en direkt antitumoral effekt av bisfosfonater. Bisfosfonater absorberas i allmänhet dåligt och ojämnt vid peroral tillförsel. De senare generationernas bisfosfonater har klart högre potens än första generationens bisfosfonater.

Det finns 19 publicerade randomiserade studier av totalt 1 962 kvinnor med avancerad bröstcancer med skelettmetastaser. Dessa visade att bisfosfonatterapi som tillägg till annan terapi gav en signifikant reduktion av utvecklingen av nya skelettmetastaser med 14 % (RR 0,86, 95 % CI 0,8–0,91, $p < 0,00001$) (Pavlakis et al. 2002). För intravenöst pamidronat givet i 90 mg dos var den relativa risken 0,77 (95 % CI 0,69–0,87). För oralt clodronat hade man en riskreduktion på 16 % (RR 0,84, 95 % CI 0,72–0,98, $p = 0,03$) (Pavlakis et al. 2002) (evidensnivå I). Utöver ovanstående visar en annan randomiserad studie en bättre effekt för zoledronat jämfört med pamidronat (Coleman et al. 2001) (evidensnivå II). Man bör dock notera att zoledronat är en mycket potent bisfosfonat, och om man använder denna bör man vara uppmärksam på hypokalcemi. Vitamin D3/kalcium-tillägg rekommenderas.

Enligt Cochrane-översikten har man i fyra studier också noterat en reduktion av smärta samt i två studier förbättrad livskvalitet (evidensnivå I) (Pavlakis et al. 2002).

I tre studier av totalt 320 patienter med avancerad bröstcancer utan påvisade skelettmetastaser såg man en icke-signifikant reduktion av skeletthändelser (RR 0,99, 0,67–1,47 $p > 0,9$) (Pavlakis et al. 2002).

Faktaruta 12.

- * Bisfosfonater, intravenöst eller peroralt, bör erbjudas patienter med skelettmetastatisk sjukdom.

Tillväxtfaktorerna erytropoietin och G-CSF/GM-CSF

Erytropoietinbehandling har i upprepade randomiserade studier visat sig höja blodvärdet (evidensnivå I) hos en proportion av patienterna vilket också beskrivits vara associerat med förbättrad livskvalitet. Ingen av de prospektiva och randomiserade studierna har dock säkerställt någon överlevnadsvinst (evidensnivå I) (Henriksson et al. 2001). Det är vidare inte fullständigt utrett att erytropoietinterapi alltid är ett bättre alternativ än transfusion. Det finns

en publicerad bröstcancerstudie (Leyland-Jones 2003) och studier från andra tumörområden (ett par hals–huvudcancerstudier och en icke småcellig lungcancerstudie) (Henke et al. 2003) som visat en ogynnsam effekt av erytropoietin avseende tumörprogress/överlevnad. I dagsläget bör man därför vara mycket försiktig vid användandet av erytropoietin (Ahlqvist-Rastad et al. 2007).

Använder man G-CSF/GM-CSF kan man ge högre kemoterapidoser/högre dosintensitet, men i allmänhet ger det inte någon överlevnadsvinst (Bergh 2001). I ett par adjuvanta bröstcancerstudier har G-CSF-stödd kemoterapi resulterat i färre bröstcanceråterfall, och i en interimspanalys associeras denna terapi med förbättrad överlevnad (Citron et al. 2003, Wilking et al. 2007) (evidensnivå II).

Faktaruta 13.

- * Erytropoietin bör inte ges till patienter där behandlingen har en kurativ intention.
- * För vissa regimer reducerar G-CSF-baserad kemoterapi incidensen av infektionskomplikationer. G-CSF-baserad kemoterapi bör därför övervägas i vissa situationer i stället för dosreduktion i den adjuvanta situationen. Den måste dessutom ges om terapin är dostät.
- * I den metastatiska situationen bör man överväga dosreduktion i stället för G-CSF stöd.

Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom

En central fråga är att identifiera relevanta prediktiva/biologiska faktorer som ger vägledning om effekten av hormonell respektive cytostatisk terapi. På sikt är målsättningen att kunna erbjuda mer skraddarsydda regimer på basis av tumörernas biologiska egenskaper. Som ett led i detta kan man se utvecklingen av användandet av trastuzumab. Ett flertal droger testas för närvarande mot olika tyrosinkinaser med koppling till EGF- och VEGF-receptorfamiljerna. Målsättningen är att dessa behandlingsstrategier ska vara mer selektiva och skraddarsydda visavi definierade mål. Ett annat forskningsområde är att utforska det eventuella värdet av sekventiell behandling visavi konventionell polykemoterapi visavi s.k. dose dense regimens. Effekten av olika droger och dosintensitetsregimer kommer rimligtvis också att studeras ytterligare i relation till tumörernas biologiska egenskaper.

Behandlingsrekommendationer för metastatisk bröstcancer

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 ER-positiva tumörer är hormonell behandling valet så länge patienten har objektiv nytta av den och inte drabbas av oacceptabla biverkningar. För behandling med kemoterapi gäller samma övergripande mål. Tidigare studier påtalar vikten av långvarig, kontinuerlig behandling jämfört med kort och intermitterande behandling (Coates et al. 1987, Ejlertsen et al. 1993, Fossati et al. 1998) (rekommendationsgrad A).

Hormonell terapi vid metastatisk sjukdom

Hormonell terapi ska endast användas till patienter med verifierat hormon känsliga, receptorpositiva tumörer.

Första linjens terapi: På basis av tillgängliga studier kan man nu anse att en aromatashämmare (anastrozole eller letrozole) är att betrakta som förstahandsval (rekommendationsgrad A). För den premenopausala gruppen är standardbehandlingen ooforektomi (medicinsk, radiologisk eller kirurgisk) kombinerad med tamoxifen (rekommendationsgrad B).

Andra linjens terapi: För patienter som erhållit aromatashämmare som första linjens terapi är tamoxifen numera att betrakta som andra linjens terapi (rekommendationsgrad A). För patienter som fått tamoxifen (toremifen) som första linjens terapi är en aromatashämmare/aromatasinaktivator att betrakta som andra linjens standardterapi (rekommendationsgrad A).

Tredje linjens terapi: Megestrolacetat bör ses som förstahandsalternativet för patienter som tidigare fått aromatashämmare och tamoxifen. Huruvida megestrolacetat är överlägset fulvestrant eller vice versa är inte känt. Nackdelen med fulvestrant är att det måste ges intramuskulärt. Fulvestrant har inte visat sig ha bättre effekt än vare sig tamoxifen eller anastrozole vid första eller andra linjens terapi men kan, med dessa fakta för handen, övervägas som ett möjligt alternativ till megestrolacetat.

Kemoterapi vid metastatisk sjukdom

Första linjens terapi: Antracyclinbaserad polykemoterapi (rekommendationsgrad A).

Andra linjens terapi: Docetaxel eller paclitaxel eller vinorelbin som singelpreparat eller i kombination, om dessa preparat inte givits i första linjens terapi (rekommendationsgrad A).

Tredje linjens terapi: Capecitabin alternativt 5-FU långtidsinfusioner, behandling helst inom ramen för studier (rekommendationsgrad B).

Trastuzumab vid metastatisk sjukdom

Behandling med trastuzumab ska erbjudas patienter med tumörer som har starkt överuttryck (IMH3+/FISH-positivitet) av c-erbB-2 (HER2/neu) (rekommendationsgrad A).

Patienter med immunohistokemiskt 2+ och 3+ bör testas med FISH-teknik för konfirmation. Patienter med 3+ överuttryck/amplifiering har bäst nytta av behandlingen och bör i första hand bli föremål för denna typ av terapi. Testningen sker med fördel på någon av metastaserna eftersom det ännu inte är fullständigt utrett huruvida primärtumörer har ett ekvivalent c-erbB-2-status jämfört med systemmetastaser. Behandling med trastuzumab bör i första hand ske i kombination med kemoterapi. Under speciella omständigheter kan man tänka sig behandling med enbart trastuzumab.

Bevacizumab vid metastatisk sjukdom

Bevacizumab ger vid första linjens paclitaxelbehandling en meningsfull förlängning av tiden till sjukdomsprogress men inte förlängd överlevnad. I senare linjers terapi ser man ingen liknande behandlingseffekt (rekommendationsgrad C).

Bisfosfonater vid metastatisk sjukdom

För kvinnor med skelettm metastaser rekommenderas, utöver standardbehandling (radioterapi, ortopedkirurgi, hormonell terapi till receptorpositiva tumörer, kemoterapi) tillägg av bisfosfonatterapi (rekommendationsgrad A). De tillgängliga drogerna har olika potens och peroral tillförsel ger aningen sämre behandlingseffekt, men val av drog och administrationssätt bör styras av övriga kliniska omständigheter.

Antiemetika vid adjuvant kemoterapi och för vid metastatisk sjukdom

Behandling med 5-HT₃-receptorblockerare mot akut illamående och kräkningar är standardbehandling för högemetogena regimer och rekommenderas rutinmässigt (rekommendationsgrad A). Sammalunda rekommenderas högdos steroidbehandling mot akut och fördröjt illamående och kräkningar (rekommendationsgrad A) (Ioannidis et al. 2000). För patienter med bristande kontroll över dessa åtgärder bör man överväga att använda en substans T-antagonist (rekommendationsgrad B).

Tillväxtfaktorerna G-CSF och erythropoietin vid adjuvant kemoterapi och vid metastatisk sjukdom

För kurativt syftande kemoterapi är adekvat dosintensitet av betydelse. Tillägg av G-CSF bör då ges till de patienter som riskerar för låg dosintensitet (rekommendationsgrad A).

För palliativt syftande kemoterapi rekommenderas inte G-CSF. I stället rekommenderas i allmänhet dosreduktion (rekommendationsgrad A).

Om patienten har anemi som är associerad med försämrad funktionsförmåga bör erythropoietin eller transfusion ges (rekommendationsgrad C). Försiktighet är i dagsläget indicerad vid användandet av erythropoietin hos patienter med bröstcancer, speciellt hos de patienter där behandlingen syftar till att bota.

Referenser

Aas, T., Børresen, A-L., Geisler, S., Smith-Sørensen, B., Johansen, H., Varhaug, J., Akslen, L. & Lønning P. (1996). Specific p53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nature Medicine*, 2:811–4.

Ahlqvist-Rastad, J., Albertsson, M., Bergh, J., Birgegård, G., Johansson, P., Jonsson, B., Kjellen, E., Pahlman, S., Zackrisson, B. & Osterborg, A. (2007) Erythropoietin therapy and cancer related anaemia: updated Swedish recommendations. *Med Oncol*, 24: 267–72.

Ahn, P.H., Vu, H.T., Lannin, D., Obedian, E., DiGiovanna, M.P., Burtness, B. & Haffty, B.G. (2005). Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *Journal of Clinical Oncology*, 23:17–23.

Aisner, J., Weinberg, V., Perloff, M., Weiss, R., Perry, M., Korzun, A., Ginsberg, S. & Holland, J. (1987). Chemotherapy versus chemoimmunotherapy (CAF v CAFVP v CMF each +/- MER) for metastatic carcinoma of the breast: a CALGB study. Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology*, 5:1523–33.

Albain, K., Green, S., Ravdin, P., Cobau, C., Levine, E., Ingle, J., Pritchard, K., Schneider, D., Abeloff, M., Norton, L., Henderson, I., Lew, D., Livingston, R., Martino, S., Osborne, C. and for SWOG E, CALGB, NCCTG & NCIC-CTG. (2002). Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). In: Orlando, P.M. (red.). Thirty-Eighth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. *Am Soc Clin Onc*, p. 36a, abstract 143.

Antman, K., Rowlings, P., Vaughan, W., Palz, C., Fay, J., Fields, K., Freytes, C., Cale, R., Hillner, B., Holland, H., Kennedy, M., Klein, J., Lazarus, H., McCarthy, Jr.P., Saez, R., Spitzer, G., Stadtmauer, E., Williams, S., Wolff, S., Sobocinski, K., Armitage, J. & Horowitz, M. (1997). High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *Journal of Clinical Oncology*, 15:1870–9.

Basser, R.L., O'Neill, A., Martinelli, G., Green, M.D., Peccatori, F., Cinieri, S., Coates, A.S., Gelber, R.D., Aebi, S., Castiglione-Gertsch, M., Viale, G., Price, K.N. & Goldhirsch, A. (2006). Multicycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. *Journal of Clinical Oncology*, 24:370–8.

Baum, M., Budzar, A.U., Cuzick, J., Forbes, J., Houghton, J.H., Klijn, J.G. & Sahmoud, T. (2002). Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 359:2131–9.

Bear, H.D., Anderson, S., Brown, A., Smith, R., Mamounas, E.P., Fisher, B., Margolese, R., Theoret, H., Soran, A., Wickerham, D.L. & Wolmark, N. (2003). The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*, 21:4165–74.

Bear, H.D., Anderson, S., Smith, R.E., Geyer, C.E. Jr., Mamounas, E.P., Fisher, B., Brown, A.M., Robidoux, A., Margolese, R., Kahlenberg, M.S., Paik, S., Soran, A., Wickerham, D.L. & Wolmark, N. (2006). Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*, 24:2019–27.

Bearman, S., Green, S., Gralow, J., Barlow, L., Hudis, C., Wolff, A., Ingle, J., Hortobagyi, G., Livingston, R. & Martino, S. (2005). SWOG/Intergroup 9623: A phase III comparison of intensive sequential chemotherapy to high dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell support (AHPCS) for primary breast cancer in women with ≥ 4 involved axillary lymph nodes. In: Orlando, P.M. (red.). 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, p. 21s, abstract 572.

Bentzen, S.M, Skoczylas, J.Z., Overgaard, M. & Overgaard, J. (1996). Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *Journal of the National Cancer Institute*, 88:918–22.

Bentzen, S.M. & Yarnold, J.R. (2005). Sequential or concurrent tamoxifen and radiotherapy: to see or not to see--that is the question! *Journal of Clinical Oncology*, 23:6266–7; author reply 6267.

Bergh, J. (2001). *Use of G-CSF and GM-CSF in patients with solid tumours. In: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and erythropoietin in haematology and oncology.* Stockholm: Medical Products Agency. S. 78–103.

Bergh, J. (2000). Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? [comment]. *Lancet*, 355:944–5.

Bergh, J., Jönsson, P., Glimelius, B. & Nygren, P. (2001). A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncologica*, 40:253–81.

Bergh, J., Norberg, T., Sjögren, S., Lindgren, A. & Holmberg, L. (1995). Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. *Nature Medicine*, 1:1029–34.

Berns, E., Klijn, J., van Putten, W., de Witte, H., Look, M., Meijer-van Gelder, M., Willman, K., Portengen, H., Benraad, T. & Foekens, J. (1998). p53 protein accumulation predicts poor response to tamoxifen therapy of patients with recurrent breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 16:121–7.

Berry, D.A., Cirincione, C., Henderson, I.C., Citron, M.L., Budman, D.R., Goldstein, L.J., Martino, S., Perez, E.A., Muss, H.B., Norton, L., Hudis, C. & Winer, E.P. (2006). Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *Journal of the American Medical Association*, 295:1658–67.

Bertheau, P., Plassa, F., Espie, M., Turpin, E., de Roquancourt, A., Marty, M., Lerebours, F., Beuzard, Y., Janin, A. & de The, H. (2002). Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high-dose chemotherapy. *Lancet*, 360:852–4.

Bertheau, P., Turpin, E., Rickman, D.S., Espie, M., de Reynies, A., Feugeas, J.P., Plassa, L.F., Soliman, H., Varna, M., de Roquancourt, A., Lehmann-Che, J., Beuzard, Y., Marty, M., Misset, J.L., Janin, A. & de The, H. (2007). Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen. *PLoS Med*, 4:e90.

Biganzoli, L., Cufer, T., Bruning, P., Coleman, R., Duchateau, L., Calvert, A.H., Gamucci, T., Twelves, C., Fargeot, P., Epelbaum, R., Lohrisch, C. & Piccart, M.J. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 20:3114–21.

- Bines, J., Oleske, D.M. & Cobleigh, M.A. (1996). Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 14:1718–29.
- Bishop, J.F., Dewar, J., Toner, G.C., Smith, J., Tattersall, M.H., Olver, I.N., Ackland, S., Kennedy, I., Goldstein, D., Gurney, H., Walpole, E., Levi, J., Stephenson, J. & Canetta, R. (1999). Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 17 2355–64.
- Black, D.M., Delmas, P.D., Eastell, R., Reid, I.R., Boonen, S., Cauley, J.A., Cosman, F., Lakatos, P., Leung, P.C., Man, Z., Mautalen, C., Mesenbrink, P., Hu, H., Caminis, J., Tong, K., Rosario-Jansen, T., Krasnow, J., Hue, T.F., Sellmeyer, D., Eriksen, E.F. & Cummings, S.R. (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 356:1809–22.
- Boneterre, J., Dieras, V., Tubiana-Hulin, M. et al. (2001). 6 cycles of epirubicin/docetaxel (ET) versus 6 cycles of 5 FU epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as first line metastatic breast cancer (MBC) treatment. I Perry, M. (red.). *Thirty-Seventh Annual Meeting*. San Francisco: Proc Am Soc Clin Oncol. S. 42a, abstract 163.
- Bonnefoi, H., Potti, A., Delorenzi, M., Mauriac, L., Campone, M., Tubiana-Hulin, M., Petit, T., Rouanet, P., Jassem, J., Blot, E., Becette, V., Farmer, P., Andre, S., Acharya, C.R., Mukherjee, S., Cameron, D., Bergh, J., Nevins, J.R. & Iggo, R.D. (2007). Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol*, 8:1071–8.
- Bonnetterre, J., Thurlimann, B., Robertson, J.F., Krzakowski, M., Mauriac, L., Koralewski, P., Vergote, I., Webster, A., Steinberg, M. & von Euler, M. (2000). Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of Clinical Oncology*, 18:3748–57.
- Bontenbal, M., Creemers, G.J., Braun, H.J., de Boer, A.C., Janssen, J.T., Leys, R.B., Ruit, J.B., Goey, S.H., van der Velden, P.C., Kerkhofs, L.G., Schothorst, K.L., Schmitz, P.I., Bokma, H.J., Verweij, J. & Seynaeve, C. (2005). Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *Journal of Clinical Oncology*, 23:7081–8.
- Brincker, H. (1988). Distant recurrence in breast cancer. Survival expectations and first choice of chemotherapy regimen. *Acta Oncologica*, 27:729–32.
- Brincker, H., Rose, C., von der Maase, H. & Dombernowsky, P. (1984). A randomized study of CAF + TAM (tamoxifen) versus CMF + TAM in metastatic breast cancer. *Proceedings of the America Society for Clinical Oncology*, 113 (abstract C-443)
- Bruno, S., Lira Puerto, V., Mickiewicz, E., Hegg, R., Texeira, C., Gaitan, L., Martinez, L., Fernandez, O., Otero, J., Kesselring, G., Noguera, C., Delgado, G., Gaubert, P., Delgade,

- F. & Solidoro A. (1995). Phase II trial of weekly i.v. vinorelbine as a single agent in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *American Journal of Clinical Oncology*, 18:392–6.
- Budman, D., Berry, D., Cirrincione, C., Henderson, I., Wood, W., Weiss, R., Ferree, C., Muss, H., Green, M., Norton, L. & Frei, E. (1998). Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *Journal of the National Cancer Institute*, 90:1205–11.
- Bull, J., Tormey, D., Li, S., Carbone, P., Falkson, G., Blom, J., Perlin, E. & Simon, R. (1978). A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer*, 41:1649–57.
- Buzdar, A., Douma, J., Davidson, N., Elledge, R., Morgan, M., Smith, R., Porter, L., Nabholz, J., Xiang, X. & Brady, C. (2001). Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *Journal of Clinical Oncology*, 19:3357–66.
- Buzdar, A., & Howell, A. (2001). Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 7:2620–35.
- Buzdar, A.U., Ibrahim, N.K., Francis, D., Booser, D.J., Thomas, E.S., Theriault, R.L., Pusztai, L., Green, M.C., Arun, B.K., Giordano, S.H., Cristofanilli, M., Frye, D.K., Smith, T.L., Hunt, K.K., Singletary, S.E., Sahin, A.A., Ewer, M.S., Buchholz, T.A., Berry, D. & Hortobagyi, G.N. (2005). Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23:3676–85.
- Buzdar, A.U., Jonat, W., Howell, A., Jones, S.E., Blomqvist, C.P., Vogel, C.L., Eiermann, W., Wolter, J.M., Steinberg, M., Webster, A. & Lee, D. (1998). Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer*, 83:1142–52.
- Buzdar, A.U., Singletary, S.E., Valero, V., Booser, D.J., Ibrahim, N.K., Rahman, Z., Theriault, R.L., Walters, R., Rivera, E., Smith, T.L., Holmes, F.A., Hoy, E., Frye, D.K., Manuel, N., Kau, S.W., McNeese, M.D., Strom, E., Thomas, E., Hunt, K., Ames, F., Berry, D. & Hortobagyi, G.N. (2002). Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*, 8:1073–9.
- Capri, G., Tarenzi, E., Fulfarò, F. & Gianni, L. (1996). The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Seminars in Oncology*, 23:68–75.
- Carmichael, J. (2001). UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) vs epirubicin and Taxol (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). I Perry, M. (red.). *Thirty-Seventh Annual Meeting*. San Francisco: Proc Am Soc Clin Oncol. S. 22a (abstract 84).

Carmo-Pereira, J., Costa, F., Henriques, E., Godinho, F., Cantinho-Lopes, M., Sales-Luis, A. & Rubens, R.A. (1987). Comparison of two doses of adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast carcinoma. *British Journal of Cancer*, 56:471–3.

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. (1999). Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 17:2341–54.

Cheung, K.L., Howell, A. & Robertson, J.F. (2000). Preoperative endocrine therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 7:131–41.

Citron, M.L., Berry, D.A., Cirrincione, C., Hudis, C., Winer, E.P., Gradishar, W.J., Davidson, N.E., Martino, S., Livingston, R., Ingle, J.N., Perez, E.A., Carpenter, J., Hurd, D., Holland, J.F., Smith, B.L., Sartor, C.I., Leung, E.H., Abrams, J., Schilsky, R.L., Muss, H.B. & Norton, L. (2003). Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of Clinical Oncology*, 21:1431–39.

Coates, A., GebSKI, V., Bishop, J., Jeal, P., Woods, R., Snyder, R., Tattersall, M., Byrne, M., Harvey, V., Gill, G., Simpson, J., Drummond, R., Browne, J., van Cooten, R. & Frobes, J. (1987). Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. a comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *New England Journal of Medicine*, 317:1490–5.

Coates, A.S., Keshaviah, A., Thurlimann, B., Mouridsen, H., Mauriac, L., Forbes, J.F., Paridaens, R., Castiglione-Gertsch, M., Gelber, R.D., Colleoni, M., Lang, I., Del Mastro, L., Smith, I., Chirgwin, J., Nogaret, J.M., Pienkowski, T., Wardley, A., Jakobsen, E.H., Price, K.N. & Goldhirsch, A. (2007). Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology*, 25:486–92.

Cobleigh, M.A., Vogel, C.L., Tripathy, D., Robert, N.J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J.M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G. & Slamon, D.J. (1999). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 17:2639–48.

Cold, S., Jensen, N., Brincker, H. & Rose, C. (1993). The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer - A population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. *European Journal of Cancer*, 29A:1146–52.

Coleman, R., Apffelstaedt, J., Gordon, D., Major, P., Mackey, J., Howell, A., Theirault, R., Yambros, Y., Chen, B. & Reitsma, D. (2001). Zometa is effective and well tolerated in the prevention of skeletal related events secondary to metastatic breast cancer treated with

hormonal therapy. Smyth, J. (red.). *ECCO 11, the European Cancer Conference*. Lisbon: European Journal of CancerS. 152, abstract 553.

Coombes, R., Bliss, J., Wils, J., Morvan, F., Espie, M., Amadori, D., Gambrosier, P., Richards, M., Aapro, M., Villar-Grimalt, A., McArdle, C., Perez-Lopez, F., Vassilopoulos, P., Ferreira, E., Chilvers, C., Coombes, G., Woods, E. & Marty, M. (1996). Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 14:35–45.

Coombes, R.C., Hall, E., Gibson, L.J., Paridaens, R., Jassem, J., Delozier, T., Jones, S.E., Alvarez, I., Bertelli, G., Ortmann, O., Coates, A.S., Bajetta, E., Dodwell, D., Coleman, R.E., Fallowfield, L.J., Mickiewicz, E., Andersen, J., Lonning, P.E., Cocconi, G., Stewart, A., Stuart, N., Snowdon, C.F., Carpentieri, M., Massimini, G. & Bliss, J.M. (2004). A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 350:1081–92.

Coombes, R.C., Howell, A., Emson, M., Peckitt, C., Gallagher, C., Bengala, C., Tres, A., Welch, R., Lawton, P., Rubens, R., Woods, E., Haviland, J., Vigushin, D., Kanfer, E. & Bliss, J.M. (2005). High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial. *Annals of Oncology*, 16:726–34.

Coombes, R.C., Kilburn, L.S., Snowdon, C.F., Paridaens, R., Coleman, R.E., Jones, S.E., Jassem, J., Van de Velde, C.J., Delozier, T., Alvarez, I., Del Mastro, L., Ortmann, O., Diedrich, K., Coates, A.S., Bajetta, E., Holmberg, S.B., Dodwell, D., Mickiewicz, E., Andersen, J., Lonning, P.E., Cocconi, G., Forbes, J., Castiglione, M., Stuart, N., Stewart, A., Fallowfield, L.J., Bertelli, G., Hall, E., Bogle, R.G., Carpentieri, M., Colajori, E., Subar, M., Ireland, E. & Bliss, J.M. (2007). Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 369:559–70.

Cummings, F., Gelman, R. & Horton, J. (1985). Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology*, 3:932–40.

Cuzick, J., Ambrosine, L., Davidson, N., Jakesz, R., Kaufmann, M., Regan, M. & Sainsbury, R. (2007). Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*, 369: 1711–23.

De Laurentiis, M., Canello, G., D'Agostino, D., Giuliano, M., Giordano, A., Montagna, E., Lauria, R., Forestieri, V., Esposito, A., Silvestro, L., Pennacchio, R., Criscitiello, C., Montanino, A., Limite, G., Bianco, A.R. & De Placido, S. (2008). Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26: 44–53.

Del Mastro, L., Catzeddu, T. & Venturini, M. (2006). Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*, 32:417–22.

Del Mastro, L., Venturini, M., Sertoli, M.R. & Rosso, R. (1997). Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Research and Treatment*, 43:183–90.

Di Leo, A., Gancberg, D., Larsimont, D., Tanner, M., Jarvinen, T., Rouas, G., Dolci, S., Leroy, J.Y., Paesmans, M., Isola, J. & Piccart, M.J. (2002). HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*, 8:1107–16.

Dombernowsky, P., Smith, I., Falkson, G., Leonard, R., Panasci, L., Bellmunt, J., Bezwoda, W., Gardin, G., Gudgeon, A., Morgan, M., Fornasiero, A., Hoffmann, W., Michel, J., Hatschek, T., Tjabbes, T., Chaudri, H.A., Hornberger, U. & Trunet, P.F. (1998). Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *Journal of Clinical Oncology*, 16:453–61.

EBCTCG (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365:1687–1717.

EBCTCG (1996). Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet*, 348:1189–96.

EBCTCG (1998a). Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 352:930–42.

EBCTCG (1992). Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet*, 339:1–15, 71–85.

EBCTCG (1998b). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351:1451–67.

Eden, P., Ritz, C., Rose, C., Ferno, M. & Peterson, C. (2004). "Good Old" clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. *European Journal of Cancer*, 40:1837–41.

Eidtmann, H., Bundred, N., DeBoer, R., Llombart, A., Davidson, N., Neven, P., von Minckwitz, G., Miller, J., Schenk, N. & Coleman, R. (2008). The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST. In: 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX.

Ejlertsen, B., Pfeiffer, P., Pedersen, D., Mouridsen, H., Rose, C., Overgaard, M., Sandberg, E. & Kristensen, B. Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-

fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *European Journal of Cancer*, 29:527–31.

Ellis, M.J., Coop, A., Singh, B., Mauriac, L., Llombert-Cussac, A., Janicke, F., Miller, W.R., Evans, D.B., Dugan, M., Brady, C., Quebe-Fehling, E. & Borgs, M. (2001). Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19:3808–16.

Engelsman, E., Klijn, J., Rubens, R., Wildiers, J., Beex, L., Nooij, M., Rotmensz, N. & Sylvester, R. (1991). "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC breast cancer cooperative group phase III trial (10808). *European Journal of Cancer*, 27:966–70.

Evans, T.R., Yellowlees, A., Foster, E., Earl, H., Cameron, D.A., Hutcheon, A.W., Coleman, R.E., Perren, T., Gallagher, C.J., Quigley, M., Crown, J., Jones, A.L., Highley, M., Leonard, R.C. & Mansi, J.L. (2005). Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, 23:2988–95.

Fisher, B., Anderson, S., DeCillis, A., Dimitrov, N., Atkins, J.N., Fehrenbacher, L., Henry, P.H., Romond, E.H., Lanier, K.S., Davila, E., Kardinal, C.G., Laufman, L., Pierce, H.I., Abramson, N., Keller, A.M., Hamm, J.T., Wickerham, D.L., Begovic, M., Tan-Chiu, E., Tian, W. & Wolmark, N. (1999). Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *Journal of Clinical Oncology*, 17:3374–88.

Fisher, B., Anderson, S., Wickerham, D., DeCillis, A., Dimitrov, N., Mammounas, E., Wolmark, N., Pugh, R., Atkins, J., Meyers, F., Abramson, N., Wolter, J., Bornstein, R., Levy, L., Romond, E., Caggiano, V., Grimaldi, M., Jochimsen, P. & Deckers P. (1997). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 15:1858–69.

Forbes, J., Cuzick, J., Buzdar, A., Howell, A. & Baum, M. (2007). ATAC: 100 month median follow-up (FU) shows continued superior efficacy and no excess fracture risk for anastrozole (A) compared with tamoxifen (T) after treatment completion. I *30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio: Breast Cancer Research and Treatment. S. 12, abstract 41.

Fossati, R., Confalonieri, C., Torri, V., Ghislandi, E., Penna, A., Pistotti, V., Tinazzi, A. & Liberati, A. (1998). Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systemic review of published randomized trial involving 31,510 women. *Journal of Clinical Oncology*, 16:3439–60.

French Epirubicin Study Group (2001). Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic

factors: 5- year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19:602–11.

Fumoleau, P., Kerbrat, P., Romestaing, P., Fargeot, P., Bremond, A., Namer, M., Schraub, S., Goudier, M.J., Mihura, J., Monnier, A., Clavere, P., Serin, D., Seffert, P., Pourny, C., Facchini, T., Jacquin, J.P., Sztermer, J.F., Datchary, J., Ramos, R. & Luporsi, E. (2003). Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 21:298–305.

Gamucci, T., Piccart, M., Brüning, P., Klijn, J., Biganzoli, L., Houston, S., Coleman, R., Van Vreckem, A., Cleall, S., Curran, D., Awada, A., Paridaens, R. & centres obotE-IEp. (1998). Single agent taxol (T) versus doxorubicin (D) as first-line chemotherapy (C) in advanced breast cancer (ABC). Final results of an EORTC randomized study with crossover. I Perry, M. (red.). *Thirty-Fourth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Los Angeles: Am Soc Clin Oncol. S. 111a, abstract 428.

Geyer, C., Martin, A., Newstat, B., Casey, M., Berger, M., Oliva, C., Rubin, S., Stein, S. & Cameron, D. (2007). Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data. I *ASCO Annual Meeting Journal of Clinical Oncology*. Abstract 1035.

Geyer, C.E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C.G., Pienkowski, T., Jagiello-Gruszfeld, A., Crown, J., Chan, A., Kaufman, B., Skarlos, D., Campone, M., Davidson, N., Berger, M., Oliva, C., Rubin, S.D., Stein, S. & Cameron, D. (2006). Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 355:2733–43.

Gheri, D., Wilcken, N., Simes, J. & Donoghue, E. (2003). Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003366.

Gianni, A. & Bonadonna, G. (2001). Five-year results of the randomized clinical trial comparing standard versus high-dose myeloblastic chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer with more than 3 positive nodes (LN+). I Perry, M. (red.). *Thirty-Seventh Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. San Francisco: Am Soc Clin Oncol. S. 21a, abstract 80.

Glimelius, B., Bergh, J., Brandt, L., Brorsson, B., Gunnars, B., Hafström, L., Haglund, U., Högberg, T., Janunger, K., Jönsson, P-E., Karlsson, G., Kimby, E., Lamnevik, G., Nilsson, S., Norrlander, M., Nygren, P., Permert, J., Ragnhammar, P. & Sörenson, S. (2001). Summary and conclusions. I Jonsson, E. (red.). *Chemotherapy for Cancer A Critical Review of the Literature*. Stockholm: SBU. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. S. 7–56.

Gluck, S., Crump, M., Stewart, D., Levine, M., Pritchard, K., Kirkbride, P., Dancey, J., O'Reilly, S., Shore, T., Couban, S., Girouard, C., Abuzara, H., Tu, D., Marlin, S. & Shepherd, L. (2001). A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous peripheral blood stem cell support (asct) compared to standard chemo therapy (ct) in women with metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada

(NCIC) clinical trials group study. I Smyth, J. (red.). *ECCO 11 the European Cancer Conference*. Lisbon: European Journal of Cancer. S. 285, abstract 1052.

Gnant, M., Mlineritsch, B., Luschin-Ebengreuth, G., Kainberger, F., Kassmann, H., Piswanger-Solkner, J.C., Seifert, M., Ploner, F., Menzel, C., Dubsy, P., Fitzal, F., Bjelic-Radusic, V., Steger, G., Greil, R., Marth, C., Kubista, E., Samonigg, H., Wohlmuth, P., Mittlbock, M. & Jakesz, R. (2008). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol*, 9:840–9.

Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W., Luschin-Ebengreuth, G., Postlberger, S., Menzel, C., Jakesz, R., Seifert, M., Hubalek, M., Bjelic-Radusic, V., Samonigg, H., Tausch, C., Eidtmann, H., Steger, G., Kwasny, W., Dubsy, P., Fridrik, M., Fitzal, F., Stierer, M., Rucklinger, E., Greil, R. & Marth C. (2009). Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 360:679–91.

Goldhirsch, A, Wood, W.C., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thurlimann, B. & Senn, H.J. (2007). Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology*, 18:1133–44.

Goss, P.E., Ingle, J.N., Martino, S., Robert, N.J., Muss, H.B., Piccart, M.J., Castiglione, M., Tu, D., Shepherd, L.E., Pritchard, K.I., Livingston, R.B., Davidson, N.E., Norton, L., Perez, E.A., Abrams, J.S., Cameron, D.A., Palmer, M.J. & Pater, J.L. (2007). Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *Journal of Clinical Oncology*, 25:2006–11.

Goss, P.E., Ingle, J.N., Martino, S., Robert, N.J., Muss, H.B., Piccart, M.J., Castiglione, M., Tu, D., Shepherd, L.E., Pritchard, K.I., Livingston, R.B., Davidson, N.E., Norton, L., Perez, E.A., Abrams, J.S., Therasse, P., Palmer, M.J. & Pater, J.L. (2003). A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 349:1793–1802.

Hanrahan, E.O., Broglio, K., Frye, D., Buzdar, A.U., Theriault, R.L., Valero, V., Booser, D.J., Singletary, S.E., Strom, E.A., Gajewski, J.L., Champlin, R.E. & Hortobagyi, G.N. (2006). Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma: follow-up at 12 years. *Cancer*, 106:2327–36.

Harbeck, N., Kates, R.E., Look, M.P., Meijer-Van Gelder, M.E., Klijn, J.G., Kruger, A., Kiechle, M., Janicke, F., Schmitt, M. & Foekens, J.A. (2002a). Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Research*, 62:4617–22.

Harbeck, N., Schmitt, M., Kates, R.E., Kiechle, M., Zemzoum, I., Janicke, F. & Thomssen, C. (2002b). Clinical utility of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 determination in primary breast cancer tissue for individualized therapy concepts. *Clin Breast Cancer*, 3:196–200.

Harris, E.E., Christensen, V.J., Hwang, W.T., Fox, K. & Solin, L.J. (2005). Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 23:11–16.

Hedenfalk, I., Duggan, D., Chen, Y., Radmacher, M., Bittner, M., Simon, R., Meltzer, P., Gusterson, B., Esteller, M., Kallioniemi, O.P., Wilfond, B., Borg, A. & Trent, J. (2001). Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 344:539–48.

Henderson, I.C., Berry, D.A., Demetri, G.D., Cirrincione, C.T., Goldstein, L.J., Martino, S., Ingle, J.N., Cooper, M.R., Hayes, D.F., Tkaczuk, K.H., Fleming, G., Holland, J.F., Duggan, D.B., Carpenter, J.T., Frei, E. 3rd, Schilsky, R.L., Wood, W.C., Muss, H.B. & Norton, L. (2003). Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21:976–83.

Henke, M., Laszig, R., Rube, C., Schafer, U., Haase, K.D., Schilcher, B., Mose, S., Beer, K.T., Burger, U., Dougherty, C. & Frommhold, H. (2003). Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 362:1255–60.

Henriksson, R., Beckman, L. & Lundgren, L. (2001). Anaemia and non-hematological malignancies - what is the evidence for the use of erythropoietin (rhEPO). I *Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and erythropoietin in haematology and oncology*. Stockholm: Medical Products Agency. S. 179–93.

Holmes, F., Walters, R., Theriault, R., Forman, A., Newton, L., Raber, M., Buzdar, A., Frey, D. & Hortobagyi, G. (1991). Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 83:1797–1805.

Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J.F., Hocht-Boes, G., Houghton, J., Locker, G.Y. & Tobias, J.S. (2005a). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 365:60–2.

Howell, A., Pippen, J., Elledge, R.M., Mauriac, L., Vergote, I., Jones, S.E., Come, S.E., Osborne, C.K. & Robertson, J.F. (2005b). Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer*, 104:236–9.

Howell, A., Robertson, J.F., Abram, P., Lichinitser, M.R., Elledge, R., Bajetta, E., Watanabe, T., Morris, C., Webster, A., Dimery, I. & Osborne, C.K. (2004). Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22:1605–13.

Hudis, C., Citron, M., Berry, D., Cirrincione, C., Gradishar, W., Davidson, N., Martino, S., Livingston, R., Ingle, J., Perez, E., Abrams, J., Schilsky, R., Ellis, M., Muss, H.,

Norton, L. & Winer, E. (2005). Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. I *28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio: Breast Cancer Research and Treatment, Abstract 41.

Ioannidis, J.P., Hesketh, P.J. & Lau, J. (2000). Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *Journal of Clinical Oncology*, 18:3409–22.

Ivshina, A.V., George, J., Senko, O., Mow, B., Putti, T.C., Smeds, J., Lindahl, T., Pawitan, Y., Hall, P., Nordgren, H., Wong, J.E., Liu, E.T., Bergh, J., Kuznetsov, V.A. & Miller, L.D. (2006). Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Research*, 66:10292–301.

Jakesz, R., Hausmaninger, H., Kubista, E., Gnant, M., Menzel, C., Bauernhofer, T., Seifert, M., Haider, K., Mlineritsch, B., Steindorfer, P., Kwasny, W., Fridrik, M., Steger, G., Wette, V. & Samonigg, H. (2002). Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer - Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *Journal of Clinical Oncology*, 20:4621–7.

Jakesz, R., Jonat, W., Gnant, M., Mittlboeck, M., Greil, R., Tausch, C., Hilfrich, J., Kwasny, W., Menzel, C., Samonigg, H., Seifert, M., Gademann, G., Kaufmann, M. Wolfgang, J. (2005). Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*, 366:455–62.

Jassem, J., Pienkowski, T., Pluzanska, A., Jelic, S., Gorbunova, V., Mrcic-Krmpotic, Z., Berzins, J., Nagykalnai, T., Wigler, N., Renard, J., Munier, S. & Weil, C. (2001). Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19:1707–15.

Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P.L., Bono, P., Alanko, T., Kataja, V., Asola, R., Utriainen, T., Kokko, R., Hemminki, A., Tarkkanen, M., Turpeenniemi-Hujanen, T., Jyrkkio, S., Flander, M., Helle, L., Ingalsuo, S., Johansson, K., Jaaskelainen, A.S., Pajunen, M., Rauhala, M., Kaleva-Kerola, J., Salminen, T., Leinonen, M., Elomaa, I. & Isola, J. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 354:809–20.

Johnson, S., Harper, P., Hortobagyi, G. & Pouillart, P. (1996). Vinorelbine: an overview. *Cancer Treatment Reviews*, 22:127–142.

Jones, S., Holmes, F., O'Shaughnessy, J., Blum, J., Vukelaj, S., McIntyre, K., Pippen, J., Bordelon, J., Kirby, R., Sandbach, J., Hyman, W., Khandelwal, P., Negron, A., Richards, D., Mennel, R., Boehm, K., Meyer, W., Asmar, L., Muss, H. & Savin, M. (2007). Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older. I *30th Annual*

San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio: Breast Cancer Research and Treatment. S. 5, abstract 12.

Jones S, Winer E, Vogel C, Laufman L, Hutchins L, O'Rourke M, Lembersky B, Budman D, Bigley J, and Hohnaker J. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 13: 2567-2574, 1995.

Jones, S.E., Savin, M.A., Holmes, F.A., O'Shaughnessy, J.A., Blum, J.L., Vukelja, S., McIntyre, K.J., Pippin, J.E., Bordelon, J.H., Kirby, R., Sandbach, J., Hyman, W.J., Khandelwal, P., Negron, A.G., Richards, D.A., Anthony, S.P., Mennel, R.G., Boehm, K.A., Meyer, W.G. & Asmar, L. (2006). Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24:5381–7.

Kandioler-Eckersberger, D., Ludwig, C., Rudas, M., Kappel, S., Janschek, E., Wenzel, C., Schlagbauer-Wadl, H., Mittlbock, M., Gnant, M., Steger, G. & Jakesz, R. (2000). TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 6:50–6.

Kaufmann, M., Bajetta, E., Dirix, L.Y., Fein, L.E., Jones, S.E., Zilembo, N., Dugardyn, J.L., Nasurdi, C., Mennel, R.G., Cervek, J., Fowst, C., Polli, A., di Salle, E., Arkhipov, A., Piscitelli, G., Miller, L.L. & Massimini, G. (2000). Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 18:1399–1411.

Klijn, JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, Jassem J, Piccart M, Burghouts J, Becquart D, Seynaeve C, Mignolet F, and Duchateau L. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *Journal of the National Cancer Institute* 92: 903-911., 2000.

Knoop, A.S., Knudsen, H., Balslev, E., Rasmussen, B.B., Overgaard, J., Nielsen, K.V., Schonau, A., Gunnarsdottir, K., Olsen, K.E., Mouridsen, H. & Ejlertsen, B. (2005). Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 23:7483–90.

Kristensen, B., Ejlertsen, B., Mouridsen, H.T., Jensen, M.B., Andersen, J., Bjerregaard, B., Cold, S., Edlund, P., Ewertz, M., Kamby, C., Lindman, H., Nordenskjöld, B. & Bergh, J. (2008). Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta Oncologica*, 47:740–6.

Leonard, R.C., Lind, M., Twelves, C., Coleman, R., van Belle, S., Wilson, C., Ledermann, J., Kennedy, I., Barrett-Lee, P., Perren, T., Verrill, M., Cameron, D., Foster, E., Yellowlees, A. & Crown, J. (2004). Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk

breast cancer patients: a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 96:1076–83.

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., Robert, J., Ottaway, J., Burnell, M., Williams, C. & Tu, D. (1998). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 16:2651–8.

Leyland-Jones, B. (2003). Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol*, 4:459–60.

Lind, P. (1999). Short-term pulmonary side effects following radiation therapy in breast cancer. I *Department of oncology*. Stockholm: Huddinge University Hospital.

Ljungman, P., Bjorkstrand, B., Fornander, T., Hoglund, M., Juliusson, G., Lindman, H., Malmstrom, A., Rotstein, S., Soderberg, M., Wilking, N., Villman, K. & Bergh, J. (1998). High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with responding stage IV breast cancer. *Bone Marrow Transplant*, 22: 445–8.

Lonning, P.E., Bajetta, E., Murray, R., Tubiana-Hulin, M., Eisenberg, P.D., Mickiewicz, E., Celio, L., Pitt, P., Mita, M., Aaronson, N.K., Fowst, C., Arkhipov, A., di Salle, E., Polli, A. & Massimini, G. (2000). Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 18:2234–44.

Lotz, J-P., Curé, H., Janvier, M., Morvan, F., Asselain, B., Guillemot, M., Laadem, A., Maraninchi, D., Gisselbrecht, C., Roché, H. & Group, P. (1999). High-dose chemotherapy (HD-CT) with hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) for metastatic breast cancer (MBC): results of the french protocol PEGASE 04. I Perry, M. (red.). *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*, Atlanta: Am Soc Clin Oncol. S. 43a, abstract 161.

Love, R.R., Duc, N.B., Havighurst, T.C., Mohsin, S.K., Zhang, Q., DeMets, D.L. & Allred, D.C. (2003). Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21:453–7.

Luck, H., Thomssen, C., Untch, M., et al. (2000). Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC): Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC) - A study of the AGO Breast Cancer Group. I Perry, M. (red.). *Thirty-Sixth Annual Meeting*. New Orleans: Proc Am Soc Clin Oncol. S. 72a, abstract 280.

Läkemedelsverket. (2007). Behandling av osteoporos – behandlingsrekommendation. S. 19–29.

Malmström, P., Malmberg, M., Jönsson, P-E., Ingvar, C., Lovén, L. & Rudenstam, C-M. (1997). A dose intensity study of epirubicin weekly for disseminated breast cancer. *Breast*, 6:234.

Mamounas, E.P., Bryant, J., Lembersky, B., Fehrenbacher, L., Sedlacek, S.M., Fisher, B., Wickerham, D.L., Yothers, G., Soran, A. & Wolmark, N. (2005). Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Journal of Clinical Oncology*, 23:3686–96.

Martin, M., Lluch, A., Segui, M., Ruiz, A., Ramos, M., Adrover Cebrián, E., Rodriguez-Lescure, A., Grosse, R., Calvo Martínez, L. & Anton, A. (2008). Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing tac with fac: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. In: ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol* (Meeting abstracts).

Martin, M., Lluch, A., Segui, M.A., Ruiz, A., Ramos, M., Adrover, E., Rodriguez-Lescure, A., Grosse, R., Calvo, L., Fernandez-Chacon, C., Roset, M., Anton, A., Isla, D., del Prado, P.M., Iglesias, L., Zaluski, J., Arcusa, A., Lopez-Vega, J.M., Munoz, M. & Mel, J.R. (2006). Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Annals of Oncology*, 17:1205–12.

Martin, M., Pienkowski, T., Mackey, J., Pawlicki, M., Guastalla, J.P., Weaver, C., Tomiak, E., Al-Tweigeri, T., Chap, L., Juhas, E., Guevin, R., Howell, A., Fornander, T., Hainsworth, J., Coleman, R., Vinholes, J., Modiano, M., Pinter, T., Tang, S.C., Colwell, B., Prady, C., Provencher, L., Walde, D., Rodriguez-Lescure, A., Hugh, J., Loret, C., Rupin, M., Blitz, S., Jacobs, P., Murawsky, M., Riva, A. & Vogel, C. (2005). Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 352:2302–13.

Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., Chan, S., Grimes, D., Anton, A., Lluch, A., Kennedy, J., O'Byrne, K., Conte, P., Green, M., Ward, C., Mayne, K. & Extra, J.M. (2005). Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of Clinical Oncology*, 23:4265–74.

Mauras, N., O'Brien, K.O., Klein, K.O. & Hayes, V. (2000). Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 2370–7.

Mauriac, L., Durand, M., Avril, A. & Dilhuydy, J-M. (1991). Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Annals of Oncology*, 2:347–54.

Michiels, S., Koscielny, S. & Hill, C. (2005). Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet*, 365:488–92.

Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M., Perez, E.A., Shenkier, T., Cella, D. & Davidson, N.E. (2007). Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 357:2666–76.

Miller, K.D., Chap, L.I., Holmes, F.A., Cobleigh, M.A., Marcom, P.K., Fehrenbacher, L., Dickler, M., Overmoyer, B.A., Reimann, J.D., Sing, A.P., Langmuir, V. & Rugo, H.S. (2005a). Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23:792–9.

Miller, L.D., Smeds, J., George, J., Vega, V.B., Vergara, L., Ploner, A., Pawitan, Y., Hall, P., Klaar, S., Liu, E.T. & Bergh, J. (2005b). From The Cover: An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102:13550–5.

Moore, H.C., Green, S.J., Gralow, J.R., Bearman, S.I., Lew, D., Barlow, W.E., Hudis, C., Wolff, A.C., Ingle, J.N., Chew, H.K., Elias, A.D., Livingston, R.B. & Martino, S. (2007). Intensive dose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-risk operable breast cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. *Journal of Clinical Oncology*, 25:1677–82.

Mouridsen, H., Gershanovich, M., Sun, Y., Perez-Carrion, R., Boni, C., Monnier, A., Apffelstaedt, J., Smith, R., Sleeboom, H.P., Jaenicke, F., Pluzanska, A., Dank, M., Becquart, D., Bapsy, P.P., Salminen, E., Snyder, R., Chaudri-Ross, H., Lang, R., Wyld, P. & Bhatnagar, A. (2003). Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21:2101–9.

Mouridsen, H., Gershanovich, M., Sun, Y., Perez-Carrion, R., Boni, C., Monnier, A., Apffelstaedt, J., Smith, R., Sleeboom, H.P., Janicke, F., Pluzanska, A., Dank, M., Becquart, D., Bapsy, P.P., Salminen, E., Snyder, R., Lassus, M., Verbeek, J.A., Staffler, B., Chaudri-Ross, H.A. & Dugan, M. (2001). Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 19:2596–2606.

Mouridsen, H., Giobbie-Hurder, A., Goldhirsch, A., Thurlimann, B., Paridaens, R., Smith, I., Mauriac, L., Forbes, J.F., Price, K.N., Regan, M.M., Gelber, R.D. & Coates, A.S. (2009). Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 361:766–76.

Mouridsen, H., Giobbie-Hurder, A., Mauriac, L., Paridaens, R., Colleoni, M., Thuerlimann, B., Forbes, J., Gelber, R., Wardley, A., Smith, I., Price, K., Coates, A., Goldhirsch, A. & BIG I-98 Collaborative and the International Breast Cancer Study Group Bern S. BIG 1-98. (2008). A randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. In: *31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio, TX.

Möbus, V., Untch, M., Du Bois, A., Lueck, H-J., Thomssen, C., Kuhn, W., Kurbacher, C., Nitz, U., Kreienberg, R. & Jackisch, C. (2004). Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin(E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) (ETC) is superior to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients (= 4 +LN). First results of an AGO-trial. I *ASCO Annual Meeting. New Orleans.*

Nabholtz, J-M., Pienkowski, T., Mackey, J., Pawlicki, M., Guastalla, J-P., Vogel, C., Weaver, C., Walley, B., Martin, M., DChap, L., Tomiak, E., Jouhos, E., Guevin, R., Howell, A., Hainsworth, J., Fornander, T., Blitz, S., Gazel, S., Loret, C., Riva, A. & Breast Cancer Intl Research LA (2002). CIRKA Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. I Perry, M. (red.). *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Orlando: Am Soc Clin Oncol. S. 36a, abstract 141.

Nabholtz, J.M., Buzdar, A., Pollak, M., Harwin, W., Burton, G., Mangalik, A., Steinberg, M., Webster, A. & von Euler, M. (2000). Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 18:3758–67.

Nabholtz, J.M., Falkson, C., Campos, D., Szanto, J., Martin, M., Chan, S., Pienkowski, T., Zaluski, J., Pinter, T., Krzakowski, M., Vorobiof, D., Leonard, R., Kennedy, I., Azli, N., Murawsky, M., Riva, A. & Pouillart, P. (2003). Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 21:968–75.

Nabholtz, J.M., Senn, H.J., Bezwoda, W.R., Melnychuk, D., Deschenes, L., Douma, J., Vandenberg, T.A., Rapoport, B., Rosso, R., Trillet-Lenoir, V., Drbal, J., Molino, A., Nortier, J.W., Richel, D.J., Nagykalnai, T., Siedlecki, P., Wilking, N., Genot, J.Y., Hupperets, P.S., Pannuti, F., Skarlos, D., Tomiak, E.M., Murawsky, M., Alakl, M., Aapro, M. et al. (1999). Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 17:1413–24.

NIH consensus conference. [Elektronisk]. Tillgänglig:
http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_intro.htm [2008-11-06].

Nitz, U.A., Mohrmann, S., Fischer, J., Lindemann, W., Berdel, W.E., Jackisch, C., Werner, C., Ziske, C., Kirchner, H., Metzner, B., Souchon, R., Ruffert, U., Schutt, G., Pollmanns, A., Schmoll, H.J., Middecke, C., Baltzer, J., Schrader, I., Wiebringhaus, H., Ko, Y., Rosel, S., Schwenzer, T., Wernet, P., Hinke, A., Bender, H.G. & Frick, M. (2005). Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet*, 366:1935]44.

Nordenskjöld, B., Rosell, J., Rutqvist, L.E., Malmström, P., Bergh, J., Bengtsson, N-O., Hatschek, T. & Carstensen, J. (2004). The Swedish Breast Cancer Group trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen: reduced coronary heart disease death rate in the five years group. I Kerr, D. (red.). *29th ESMO Congress*. Vienna: Annals of Oncology. S. iii54, abstract 2060.

O'Shaughnessy, J., Miles, D., Vukelja, S., Moiseyenko, V., Ayoub, J.P., Cervantes, G., Fumoleau, P., Jones, S., Lui, W.Y., Mauriac, L., Twelves, C., Van Hazel, G., Verma, S. & Leonard, R. (2002). Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of Clinical Oncology*, 20:2812]23.

Paik, S., Bryant, J., Park, C., Fisher, B., Tan-Chiu, E., Hyams, D., Fisher, E., Lippman, M., Wickerham, D. & Wolmark, N. (1998). erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 90:1361]70.

Pawitan, Y., Bjohle, J., Amler, L., Borg, A.L., Egyhazi, S., Hall, P., Han, X., Holmberg, L., Huang, F., Klaar, S., Liu, E.T., Miller, L., Nordgren, H., Ploner, A., Sandelin, K., Shaw, P.M., Smeds, J., Skoog, L., Wedren, S. & Bergh, J. (2005). Gene expression profiling spares early breast cancer patients from adjuvant therapy: derived and validated in two population-based cohorts. *Breast Cancer Res*, 7:R953]64.

Pavlakakis, N. & Stockler, M. (2002). Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD003474.

Perou, C., Sörlie, T., Eisen, M., van de Rijn, M., Jeffrey, S., Rees, C., Pollack, J., Ross, D., Johnsen, H., Akslen, L., Fluge, Ö., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S., Lønning, P., Børresen-Dale, A-L., Brown, P. et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406:747–52.

Peters, W.P., Rosner, G.L., Vredenburgh, J.J., Shpall, E.J., Crump, M., Richardson, P.G., Schuster, M.W., Marks, L.B., Cirincione, C., Norton, L., Henderson, I.C., Schilsky, R.L. & Hurd, D.D. (2005). Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *Journal of Clinical Oncology*, 23:2191–2200.

Peto, R. (2007). The worldwide overview: new results for systemic adjuvant therapies. I *30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio: Breast Cancer Research and Treatment. Plenary lecture 1.

Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C.H., Steger, G., Huang, C.S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Lang, I., Nitz, U., Iwata, H., Thomssen, C., Lohrisch, C., Suter, T.M., Ruschoff, J., Suto, T., Greatorex, V., Ward, C., Straehle, C., McFadden, E., Dolci, M.S. & Gelber, R.D. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353:1659–72.

Piccart, M.J., Di Leo, A., Beauduin, M., Vindevoghel, A., Michel, J., Focan, C., Tagnon, A., Ries, F., Gobert, P., Finet, C., Closon-Dejardin, M.T., Dufrane, J.P., Kerger, J., Liebens, F., Beauvois, S., Bartholomeus, S., Dolci, S., Lobelle, J.P., Paesmans, M. & Nogaret, J.M. (2001). Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19:3103–10.

Pierce, L.J., Hutchins, L.F., Green, S.R., Lew, D.L., Gralow, J.R., Livingston, R.B., Osborne, C.K. & Albain, K.S. (2005). Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23:24–9.

Powles, T., Hickish, T., Markris, A., Ashley, S., O'Brien, M., Tidy, V., Casey, S., Nash, A., Sacks, N., Cosgrove, D., MacVicar, D., Fernando, I. & Ford, H. (1995). Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 13:547–52.

Powles, T., Paterson, S., Kanis, J.A., McCloskey, E., Ashley, S., Tidy, A., Rosenqvist, K., Smith, I., Ottestad, L., Legault, S., Pajunen, M., Nevantaus, A., Mannisto, E., Suovuori, A., Atula, S., Nevalainen, J. & Pylkkanen, L. (2002). Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20:3219–24.

Rahman, Z., Frye, D., Buzdar, A., Smith, T., Asmar, L., Champlin, R. & Hortobagyi, G. (1997). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 15:3171–7.

Ravdin, P., Burris, H., Cook, G., Eisenberg, P., Kane, M., Bierman, W., Mortimer, J., Genevois, E. & Bellet, R. (1995). Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 13:2879–85.

Recht, A., Come, S., Henderson, C., Gelman, R., Silver, B., Hayes, D., Shulman, L. & Harris, J. (1996). The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 334:1356–61.

Roche, H., Fumoleau, P., Spielmann, M., Canon, J.L., Delozier, T., Serin, D., Symann, M., Kerbrat, P., Soulie, P., Eichler, F., Viens, P., Monnier, A., Vindevoghel, A., Campone, M., Goudier, M.J., Bonnetterre, J., Ferrero, J.M., Martin, A.L., Geneve, J. & Asselain, B. (2006). Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 24:5664–71.

Roche, H., Viens, P., Biron, P., Lotz, J.P. & Asselain, B. (2003). High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control*, 10:42–7.

Rodenhuis, S., Bontenbal, M., Beex, L.V., Wagstaff, J., Richel, D.J., Nooij, M.A., Voest, E.E., Hupperets, P., van Tinteren, H., Peterse, H.L., TenVergert, E.M. & de Vries, E.G. (2003). High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 349:7–16.

Romond, E.H., Perez, E.A., Bryant, J., Suman, V.J., Geyer, C.E. Jr., Davidson, N.E., Tan-Chiu, E., Martino, S., Paik, S., Kaufman, P.A., Swain, S.M., Pisansky, T.M., Fehrenbacher, L., Kutteh, L.A., Vogel, V.G., Visscher, D.W., Yothers, G., Jenkins, R.B., Brown, A.M., Dakhil, S.R., Mamounas, E.P., Lingle, W.L., Klein, P.M., Ingle, J.N. & Wolmark, N. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353:1673–84.

Scholl, S., Fourguet, A., Asselain, B., Pierga, J., Vilcoq, J., Durand, J., Dorval, T., Palangié, T., Jouve, M., Beuzeboc, P., Garcio-Giralt, E., Salmon, R., de la Rochefordière, A., Campana, F. & Pouillart, P. (1994). Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6. *European Journal of Cancer*, 30A:645–52.

Schrama, J.G., Faneyte, I.F., Schornagel, J.H., Baars, J.W., Peterse, J.L., van de Vijver, M.J., Dalesio, O., van Tinteren, H., Rutgers, E.J., Richelt, D.J. & Rodenhuis, S. (2002). Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up. *Annals of Oncology*, 13:68–98.

Sjöstrom, J., Blomqvist, C., Mouridsen, H., Pluzanska, A., Ottosson-Lönn, S., Bengtsson, N.O., Ostenstad, B., Mjaaland, I., Palm-Sjövall, M., Wist, E., Valvere, V., Anderson, H. & Bergh, J. (1999). Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *European Journal of Cancer*, 35:1194–1201.

Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Pawlicki, M., Chan, A., Smylie, M., Liu, M., Falkson, C., Pinter, T., Fornander, T., Shiftan, T., Valero, V., von Minckwitz, G., Mackey, J., Tabah-Fisch, I., Buyse, M., Lindsay, M., Riva, A., Bee, V., Pegram, M., Press, M. & Crown, J. on behalf of the IBCIRG 006 Investigators (2005). Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC®T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC®TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. I *28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio: Breast Cancer Research and Treatment. S5.

Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J. & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344:783–92.

Smalley, R., Carpenter, J., Bertolucci, A. & Krauss, S. (1977). 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*, 40:625–32.

Smalley, R., Lefante, J., Bartolucci, A., Carpenter, J., Vogel, C. & Krauss S. (1983). 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 Research and Treatment*, 3:209–20.

Smith, I., Procter, M., Gelber, R.D., Guillaume, S., Feyereislova, A., Dowsett, M., Goldhirsch, A., Untch, M., Mariani, G., Baselga, J., Kaufmann, M., Cameron, D., Bell, R., Bergh, J., Coleman, R., Wardley, A., Harbeck, N., Lopez, R.I., Mallmann, P., Gelmon, K., Wilcken, N., Wist, E., Sanchez Rovira, P. & Piccart-Gebhart, M.J. (2007). 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 369:29–36.

Smith, I.E., Dowsett, M., Ebbs, S.R., Dixon, J.M., Skene, A., Blohmer, J.U., Ashley, S.E., Francis, S., Boeddinghaus, I. & Walsh, G. (2005). Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Breast Cancer With Anastrozole, Tamoxifen, or Both in Combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 23:5108–16.

Sorlie, T., Perou, C.M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J.C., Brown, P.O., Botstein, D., Eystein Lonning, P. & Borresen-Dale, A.L. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:10869–74.

Sotiriou, C., Wirapati, P., Loi, S., Harris, A., Fox, S., Smeds, J., Nordgren, H., Farmer, P., Praz, V., Haibe-Kains, B., Desmedt, C., Larsimont, D., Cardoso, F., Peterse, H., Nuyten, D., Buyse, M., Van de Vijver, M.J., Bergh, J., Piccart, M. & Delorenzi, M. (2006). Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*, 98:262–72.

Sparano, J.A., Wang, M., Martino, S., Jones, V., Perez, E.A., Saphner, T., Wolff, A.C., Sledge, G.W. Jr., Wood, W.C. & Davidson, N.E. (2008). Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 358:1663–71.

Stadtmauer, E.A., O'Neill, A., Goldstein, L.J., Crilley, P.A., Mangan, K.F., Ingle, J.N., Brodsky, I., Martino, S., Lazarus, H.M., Erban, J.K., Sickles, C. & Glick, J.H. (2000). Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group [see comments]. *New England Journal of Medicine*, 342:1069–76.

Suter, T.M., Procter, M., van Veldhuisen, D.J., Muscholl, M., Bergh, J., Carlomagno, C., Perren, T., Passalacqua, R., Bighin, C., Klijn, J.G., Ageev, F.T., Hitre, E., Groetz, J., Iwata, H., Knap, M., Gnant, M., Muehlbauer, S., Spence, A., Gelber, R.D. & Piccart-Gebhart, M.J. (2007). Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25:3859–65.

Tallman, M.S., Gray, R., Robert, N.J., LeMaistre, C.F., Osborne, C.K., Vaughan, W.P., Gradishar, W.J., Pisansky, T.M., Fetting, J., Paietta, E. & Lazarus, H.M. (2003).

Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 349:17–26.

Tan-Chiu, E., Yothers, G., Romond, E., Geyer, C.E. Jr., Ewer, M., Keefe, D., Shannon, R.P., Swain, S.M., Brown, A., Fehrenbacher, L., Vogel, V.G., Seay, T.E., Rastogi, P., Mamounas, E.P., Wolmark, N. & Bryant, J. (2005). Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*, 23:7811–9.

Tanner, M., Isola, J., Wiklund, T., Erikstein, B., Kellokumpu-Lehtinen, P., Malmstrom, P., Wilking, N., Nilsson, J. & Bergh, J. (2006). Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *Journal of Clinical Oncology*, 24:2428–36.

Tannock, I., Boyd, N., DeBoer, G., Erlichman, C., Fine, S., Larocque, G., Mayers, C., Perrault, D. & Sutherland, H. (1988). A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 6:1377–87.

Thor, A., Berry, D., Budman, D., Muss, H., Kute, T., Henderson, I., Barcos, M., Cirincione, C., Edgerton, S., Allred, C., Norton, L. & Liu, E. (1998). erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 90:1346–60.

Thurlimann, B., Keshaviah, A., Coates, A.S., Mouridsen, H., Mauriac, L., Forbes, J.F., Paridaens, R., Castiglione-Gertsch, M., Gelber, R.D., Rabaglio, M., Smith, I., Wardly, A., Price, K.N. & Goldhirsch, A. (2005). A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353:2747–57.

Thürlimann, B. (2005). BIG 1-98: A prospective randomized double-blind double-dummy phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. I Senn, H.J. (red.). *Primary Therapy of Early Breast cancer*. St Gallen, Switzerland: The Breast. S3, abstract S4.

Todd, M., Shag, M., & Cadman E. (1983). Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. *Journal of Clinical Oncology*, 1:406–8.

Tormey, D., Weinberg, V., Leone, L., Glidewell, O., Perloff, M., Kennedy, B., Cortes, E., Silver, R., Weiss, R., Aisner, J. & Holland, J. (1984). 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. *American Journal of Clinical Oncology*, 7:231–9.

Tubiana-Hulin, M., Bonnetterre, J., Bounoux, P., Bonnetterre, M., Delozier, T., Mayer, F., Culine, S., Dohollou, N., Bendahmane, B. & Dieras, V. (2003). Better survival with

epirubicin-docetaxel (ET) combination as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer (MBC): Final results of a phase II randomized study. I Perry, M. (red.). *Thirty-Ninth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*. Chicago: Am Soc Clin Onc. S. 46, abstract 182.

Valero, V., Holmes, F., Walters, R., Theriault, R., Esparza, L., Fraschini, G., Fonseca, G., Bellet, R., Buzdar, A. & Hortobagyi, G. (1995). Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 13:2886–94.

Wallgren, A., Bernier, J., Gelber, R., Goldhirsch, A., Roncadin, M., Joseph, D. & Catiglione-Gertsch, M. (1996). Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 35:649–59.

van de Vijver, M.J., He, Y.D., van't Veer, L.J., Dai, H., Hart, A.A., Voskuil, D.W., Schreiber, G.J., Peterse, J.L., Roberts, C., Marton, M.J., Parrish, M., Atsma, D., Witteveen, A., Glas, A., Delahaye, L., van der Velde, T., Bartelink, H., Rodenhuis, S., Rutgers, E.T., Friend, S.H. & Bernards, R. (2002). A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347:1999–2009.

Wang, Y., Klijn, J.G., Zhang, Y., Sieuwerts, A.M., Look, M.P., Yang, F., Talantov, D., Timmermans, M., Meijer-van Gelder, M.E., Yu, J., Jatkoe, T., Berns, E.M., Atkins, D. & Foekens, J.A. (2005). Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*, 365: 671–9.

Venturini, M., Del Mastro, L., Aitini, E., Baldini, E., Caroti, C., Contu, A., Testore, F., Brema, F., Pronzato, P., Cavazzini, G., Sertoli, M.R., Canavese, G., Rosso, R. & Bruzzi, P. (2005). Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97:1724–33.

Wilking, N., Lidbrink, E., Wiklund, T., Erikstein, B., Lindman, H., Malmstrom, P., Kellokumpu-Lehtinen, P., Bengtsson, N.O., Soderlund, G., Anker, G., Wist, E., Ottosson, S., Salminen, E., Ljungman, P., Holte, H., Nilsson, J., Blomqvist, C. & Bergh, J. (2007). Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Annals of Oncology*, 18:694–700.

Winter, M., Thorpe, H., Burkinshaw, R., Beevers, S. & Coleman, R. (2008). The addition of zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy may influence pathological response exploratory evidence for direct anti-tumor activity in breast cancer. In: *31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio, TX.

Zander, A.R., Kroger, N., Schmoor, C., Kruger, W., Mobus, V., Frickhofen, N., Metzner, B., Schultze, W., Berdel, W.E., Koenigsmann, M., Thiel, E., Wandt, H., Possinger, K., Trumper, L., Kreienberg, R., Carstensen, M., Schmidt, E.H., Janicke, F., Schumacher, M. & Jonat, W. (2004). High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22:2273–83.

Rekonstruktiv kirurgi

Anita Ringberg och Lisa Rydén, december 2007

Bröstrekonstruktioner efter mastektomi har utförts i tilltagande omfattning sedan 1970-talet. Initialt gjordes rekonstruktionerna ett eller flera år efter mastektomin, s.k. senrekonstruktion, men sedan 1980-talet har även omedelbara rekonstruktioner utförts. Rekonstruktion görs med implantat, autolog vävnad eller en kombination av dessa tekniker.

Det nyare begreppet onkoplastikkirurgi vid bröstcancer (OPB) beskriver rekonstruktiv kirurgi samtidigt med cancerkirurgin, och denna bedrivs sedan ett tiotal år vid större enheter i flera länder. Här används plastikkirurgisk teknik för att anpassa volym, form och symmetri. Teknikens främsta mål och en av dess fördelar är att kunna avlägsna större volym bröstvävnad utan att ge avkall på tumörmarginaler samtidigt som man uppnår ett gott kosmetiskt resultat och undviker mastektomi. I begreppet onkoplastikkirurgi ingår omformning vid bröstbevarande kirurgi med mobilisering av bröstvävnad och körteladaptation, lokala lambåer och olika typer av bröstförminskningstekniker. Samtidigt eller senare kan symmetrin återskapas genom korrektion av kontralaterala bröstet.

Känslomässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion (evidensnivå III, IV)

En tredjedel av mastektomerade kvinnor har kvarstående psykosocial morbiditet med nedsatt självkänsla, sömnproblem, ökad ångest, depression, störd kroppsuppfattning och/eller sexuella problem (Asken et al. 1975, Morris et al. 1977, Maguire et al. 1978, Meyer et al. 1989). Det är utifrån publicerade studier svårt att dra några säkra slutsatser om den psykosociala morbiditeten är lägre hos de kvinnor som genomgått bröstbevarande kirurgi eftersom det saknas randomiserade studier som belyser frågeställningen (Ganz et al. 1992, Moyer et al. 1997).

Såväl omedelbar som sen rekonstruktion ger förhöjd självkänsla och förbättrad livskvalitet jämfört med enbart mastektomi hos kvinnor som önskar rekonstruktion ADDIN (Dean et al. 1983, Wilkins et al. 2000, Al-Ghazal et al. 2000, Elder et al. 2005). I en svensk randomiserad studie fann man inga skillnader i livskvalitet eller tillfredsställelse med det kosmetiska resultatet mellan tre olika sena rekonstruktionsmetoder (Brandberg et al. 2000) (evidensnivå II). Jämförelser mellan omedelbar och sen rekonstruktion avseende psykiska reaktioner försvåras av att patienterna befinner sig i olika faser av sjukdomsförloppet. Sammanfattningsvis visar forskningen att bröstrekonstruktion, både omedelbar och sen, leder till minskad psykosocial morbiditet och förhöjd livskvalitet.

Onkoplastikkirurgi vid bröstbevarande kirurgi (evidensnivå III, IV)

I dag är bröstbevarande kirurgi i kombination med strålbehandling den dominerande behandlingsmetoden vid små tumörer. Det är därför väsentligt att den bröstkirurgiska kompetensen innefattar förtrogenhet både med plastikkirurgiska och rent tumörkirurgiska tekniker. Onkoplastikkirurgiska ingrepp kräver i likhet med annan bröstcancerkirurgi noggrann planering och information till patienten, särskilt om kontralateral operation planeras. Likaså ska dessa operationer förankras inom det multidisciplinära teamet. Planering

av snittföring bör utföras tillsammans med plastikkirurg i de fall där bröstkirurgen inte har erfarenhet och träning i rekonstruktiv kirurgi.

Neoadjuvant behandling av större tumörer kan skapa förutsättningar för bröstbevarande kirurgi (s.k. down staging), men görs främst inom kontrollerade studier. I flertalet fall bedöms det kosmetiska resultatet vid bröstbevarande kirurgi som gott till acceptabelt av både patienter och läkare, men kan på lång sikt försämrats på grund av strålbehandlingens långtidsbiverkningar. I 10–30 % av fallen rapporteras deformation av bröstet med eller utan samtidig asymmetri (Matory et al. 1990, Liljegren et al. 1993, Al-Ghazal et al. 1999, Bajaj et al. 2004). Resultatet beror bl.a. på tumörens storlek i förhållande till bröstets volym samt tumörens lokalisering i bröstet [16]. Om mindre än 5–15 % av bröstets volym tas bort är risken för ett dåligt kosmetiskt resultat liten [(Cochrane et al. 2003).

Rekonstruktiva tekniker vid bröstbevarande kirurgi

Mobilisering av körtelvävnaden +/- lokal lambå (evidensnivå III, IV)

Mindre volymdefekter kan förslutas efter mobilisering och suturering av vävnaden (Aspegren et al. 1988). Bröstbevarande kirurgi vid tumörer belägna inom bröstets centrala, mediala eller nedre delar innebär större risk för otillfredsställande kosmetik. Om bröstets storlek tillåter kan dock rekonstruktiv teknik möjliggöra ett gott kosmetiskt resultat. Större volymdefekter kräver ytterligare mobilisering eller omflyttning med lokala lambåer eller med reduktionsplastiktekniker. Suturteknik, incisionens placering och längd, liksom om körtelvävnaden adapteras eller inte, påverkar slutresultatet (Clough et al. 1999, 2003, McCulley et al. 2006). För tumörer över 4–5 cm saknas evidens om metoden ger ökad risk för lokala tumöråterfall (Asgeirsson et al., Woerdeman et al. 2004). Vid stora resektioner kan en operation av det kontralaterala bröstet ge förbättrad symmetri.

Risken för postoperativa komplikationer är liten men är ökad hos överviktiga och rökare vid alla typer av bröstoperationer där omformning av bröstvävnaden ingår (Munhoz et al. 2006).

Med anpassad reduktionsplastik (OPB-reduktion) +/- kontralateral reduktionsplastik (evidensnivå III, IV)

Anpassad reduktionsplastik vid tumörer i nedre delen av bröstet kan ge god kosmetik i över 90 % av fallen utan ökad risk för lokalrecidiv (Clough et al. 1995, McCulley et al. 2005). Det estetiska resultatet efter strålbehandling blir bättre om bröstet är litet (Moody et al. 1994, Gray et al. 1991).

Hos patienter med stor byst och bröstcancer underlättas dosplaneringen av den postoperativa strålbehandlingen om bröstet förminskas. Därmed minskar risken för akuta och sena strålbiverkningar (Moody et al. 1994, Back et al. 2004). Vid stora resektioner kan det kontralaterala bröstet vid behov reduceras samtidigt för att ge förbättrad symmetri, hindra snedbelastning och undvika extern protes. Komplikationsfrekvensen är högre för obesa (BMI \geq 30) patienter, särskilt i kombination med rökning, varför restriktivitet rekommenderas för dessa.

Rekonstruktion efter mastektomi

I 40–50 % av all operabel bröstcancer görs mastektomi på grund av multifokalitet, utbredd DCIS, tumörens storlek och läge i förhållande till bröstets storlek, patientens val, samt vid lokalrecidiv efter tidigare bröstbevarande kirurgi och strålbehandling. Mastektomi innebär att man avlägsnar areola–mamillkomplexet, då detta är en del av bröstkörteln, samt anpassar mängden hud – hudlambådissektionen görs i Scarpas fascianivå.

En nationell enkät gällande bröstcanceropererade 1998–2003 visade att cirka 20 % av de mastektomerade kvinnorna rekonstruerades, en fjärdedel omedelbart. Få kvinnor över 65 års ålder rekonstrueras trots att ålder i sig inte är en kontraindikation. Fördelningen av rekonstruktionerna var jämn över landet (Ringberg et al. 1999).

Vid rekonstruktion återskapas bröstets volym och form med implantat, kroppsegen vävnad (autolog rekonstruktion), eller genom en kombination av dessa. För att uppmå symmetri kan man behöva korrektionsoperera det andra bröstet. Detta görs i samband med bröstcanceroperationen eller i ett senare skede. Operationsmetoden anpassas efter lokala förhållanden, såsom efter given strålbehandling, patientens kropps-konstitution, medicinska orsaker samt patientens önskemål. För patienter där det finns indikation för en avancerad rekonstruktionsmetod, t.ex. latissimus dorsi-rekonstruktion eller TRAM/DIEP-rekonstruktion (se nedan), bör omhändertas på enheter där det finns plastikkirurgisk specialistkompetens.

Rekonstruktiva tekniker efter mastektomi

Rekonstruktion med implantat

Permanent protes. Protesen placeras submuskulofasciellt. Lämpar sig för kvinnor med små bröst med bra vävnadskvalitet.

Expanderprotes. Implantatet är påfyllningsbart och fylls successivt på under 1–2 månader via en subkutan påfyllnadsnippel till önskad volym. Ofta är implantatet lite överfyllt under 3 månader för att sedan tappas ur till planerad volym som ger ett mjukare bröst med mer naturlig form. Detta kan ske som ett- eller tvåstegsförfarande. Vid tvåstegsförfarandet byts det temporära expanderimplantatet ut mot en permanent protes.

Rekonstruktion med lambå och implantat

Fasciokutan lambå. Ex lateral torakodorsal lambå (s.k. killambå eller Göteborgslambå) med samtidig implantat-inläggning (Holmström et al. 1986).

Muskulokutan lambå.

Ex latissimus dorsilambå (LD-lambå) med samtidig implantatinläggning (Bostwick et al. 1980). Metoderna används framförallt på patienter som har vävnadsbrist efter mastektomi. Metoderna kan även vara ett alternativ för vävnadstäckning vid excision av utbredda lokala metastaser. Rekonstruktion med LD-lambå lämpar sig väl för strålbehandlade patienter.

Rekonstruktion med autolog (kroppsegen) vävnad (plastikkirurgisk kompetens krävs)

LD-lambå utan implantat vid små bröst eller om mycket subkutan vävnad tas med i lambån, s.k. extended LD-lambå (Chang et al. 1987).

TRAM-lambå (transversell rectus abdominis muskulokutan lambå). Bröstet rekonstrueras med hud, fett och muskelvävnad från buken. Det utförs antingen som stjätkad lambå (Hartrampf et al. 1987) eller med mikrokirurgisk teknik, s.k. fri TRAM (Holmström et al. 1979). Risken för bukväggsbräck är 5–10 % och en tredjedel drabbas av en svaghet/buktning av främre bukväggen.

DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforator-lambå) (Blondeel et al. 1999) eller andra s.k. perforant-lambåer är mycket avancerade operationer som endast utförs på universitetssjukhus med rekonstruktiv mikrokirurgisk kompetens. Postoperativt innebär DIEP-lambå en mindre risk för bukväggsproblem än TRAM-lambå.

Operationsmetoderna rekonstruktion med lambå och implantat samt rekonstruktion med autolog vävnad ger patienten nya ärr men de autologa rekonstruktionerna ger ett följsamt bröst med naturlig form. Tidigare genomgången bukkirurgi, övervikt och rökning begränsar möjligheterna vid denna kirurgi som bäst lämpar sig för strålbehandlade patienter.

Lokalrecidiv efter mastektomi kommer i tre fjärdedelar av fallen i ärrområdet eller omgivande hud/subkutis, en fjärdedel är toraxnära (Noone et al. 1994, Langstein et al., Patel et al. 1993). Vid tillförsel av lambåvävnad för rekonstruktion ovanför muskulaturen kan därför, teoretiskt sett, upptäckten av ett recidiv försvåras/fördröjas hos en fjärdedel av patienterna. Hur stor klinisk betydelse detta har är inte känt då det saknas väldesignade studier.

Omedelbar rekonstruktion (evidensnivå III, IV)

Rekommendation om omedelbar rekonstruktion bör diskuteras på multidisciplinär bröstkonferens med onkologisk kompetens. Omedelbar rekonstruktion bedöms, enligt publicerade icke-randomiserade studier, vara en säker metod utan ökad risk för lokalrecidiv; den fördröjer heller inte upptäckten av lokala recidiv om enbart implantat används (Noone et al. 1994, Patel et al. 1993, Ringberg et al. 1999, Vandeweyer et al. 2001, Sandelin et al. 2004). Det saknas dock randomiserade studier där omedelbar rekonstruktion jämförts med senrekonstruktion eller ingen rekonstruktion avseende recidiv- och överlevnadsdata .

Vid omedelbar rekonstruktion kan större delen av huden som omger bröstkörteln ofta sparas genom en s.k. hudsparande mastektomi med kortare incisioner, medtagande areola-mamillkomplexet, vilket ger ett bättre kosmetiskt resultat utan ökad risk för lokalrecidiv (Kroll et al. 1991, Carlson et al. 1997, Salvin et al. 1998, Medina-Franco et al. 2002, Nava et al. 2006). Hos patienter med stor bröstvolym används förminskningsnitt för att avlägsna såväl bröstvävnad som hudöverskott. Denna teknik innebär en ökad risk för komplikationer, särskilt om patienten är rökare, och bör endast utföras av rekonstruktivt erfarna kirurger (Nava et al. 2006).

Implantatet som ersätter den borttagna bröstvävnaden placeras submuskulärt. Med expanderteknik avlastas cirkulationen i hudlambåerna då huden successivt tänjs, vilket också kan ge större volym (Ringberg et al. 1999) och bättre kosmetik än med traditionella proteser.

Expandertekniken sker antingen som ett ettstegs- eller tvåstegsförfarande. Mindre korrigeringar av implantatläge kan behövas och vid senare tillfälle kan bröstvärta och vårtgård skapas.

För- och nackdelar med olika rekonstruktionsmetoder vid omedelbar rekonstruktion (evidensnivå III, IV)

Hos patienter som tidigare behandlats med postoperativ strålbehandling mot bröstet bör man undvika omedelbar rekonstruktion med enbart implantat. Risken för kapselkontraktur har rapporterats vara hög, vilket kan ge ett försämrat kosmetiskt resultat och smärta (Ringberg et al. 1999, Clough et al. 2001, Barreau-Pouhaer et al. 1992, Evans et al. 1995, Vandeweyer et al. 2000, Krueger et al. 2001, Kronowitz et al. 2004) och därtill ökad risk för infektion som kan medföra att implantatet måste tas bort (Krueger et al. 2001, Nahabedian et al. 2003). I en jämförande studie av bilaterala implantat-rekonstruktioner förelåg ingen större skillnad vad gäller patienttillfredställelse men högre grad av kapselkontraktur för strålbehandlade jämfört med ostrålade bröst (Cordeiro et al. 2004, McCarthy et al. 2005).

Om postoperativ strålbehandling ska ges bör omedelbar rekonstruktion med implantat endast användas med försiktighet av samma skäl som ovan. Strålbehandling efter autolog rekonstruktion innebär ökad risk för fettnekros, fibros och lambåkontraktur. Detta kan orsaka deformation och asymmetri (Evans et al. 1995, Rogers et al. 2002, Tran et al. 2000, 2001) varför stor försiktighet bör iakttas. Risken för postoperativa komplikationer är något ökad vid omedelbar rekonstruktion med implantat jämfört med sen rekonstruktion [59], men fördröjer inte starten av den adjuvanta behandlingen (Allweis et al. 2002, Mortenson et al. 2004, Taylor et al. 2005).

Långtidsresultaten efter implantatkirurgi har enligt en studie visat successivt försämrad symmetri med tiden (Clough et al. 2001). Implantaten har dock utvecklats till såväl form som ytskikt varför dessa resultat är svårvärderade. Autolog vävnad ger mer bestående symmetri, då form och volym bättre följer kvinnans åldrande och viktförändring (Cough et al. 2001)

Riktlinjer för när omedelbar rekonstruktion vid mastektomi kan tillämpas (rekommendationsgrad B)

- Utbredd DCIS.
- Invasiv cancer (T < 3–4cm).
- Relativt stor tumör i litet bröst där bröstbevarande kirurgi inte kan förväntas ge bra estetiskt resultat (planerad excisionsvolym: högst 10–15 % av bröstvolymen i små till normalstora bröst vid lateral tumör, 5–10 % vid medial eller kaudal tumör) (Cochrane et al. 2003).
- Tumörlokalisering där bröstbevarande kirurgi inte förväntas ge ett gott estetiskt resultat (se punkten ovan).
- Profylaktisk mastektomi på grund av ärftlighet för bröstcancer.

Kontraindikation för omedelbar rekonstruktion:

- Lokalt avancerad bröstcancer, inflammatorisk cancer.
- Psykisk instabilitet.

Relativ kontraindikation:

- Tidigare given strålbehandling (om enbart implantat).
- Planerad strålbehandling (t.ex. vid lymfkörtelmetastaser där lokoregional strålbehandling planeras eller vid risk för osäker radikalitet på grund av stor utbredning/svåravgränsad förändring).

Profylaktisk mastektomi vid ärftlig bröstcancer (rekommendationsgrad B)

En speciell patientgrupp är friska kvinnor med hög risk för att utveckla bröstcancer, i första hand de som har en konstaterad mutation i BRCA 1 eller BRCA 2-generna eller där ärftlighetsträdet visar autosomt dominant nedärvning av bröstcancer utan att man kunnat konstatera en mutation. En del av dessa kvinnor väljer, efter onkogenetisk konsultation, och kanske flera års kontroller med palpation, mammografi, och ultraljud, att utföra bilateral profylaktisk mastektomi och omedelbar rekonstruktion. Detta ingrepp beräknas minska risken för insjuknande i bröstcancer med minst 90 % (se referenserna i kapitlet om ärftlig bröstcancer) (evidensnivå II).

Det är viktigt att vara radikal vid körtelexcisionen. Ingreppet bör inte utföras som en subkutan mastektomi med bevarande av areola–mamill, eftersom det i många fall innebär att man inte avlägsnar tillräckligt med bröstvävnad och ingreppet således inte kan räknas som en mastektomi. Avsteg från dessa principer bör endast göras inom ramen för godkända studier. Dessa ingrepp på friska relativt unga kvinnor bör göras på centraliserade enheter med teamverksamhet och endast efter genomgången utredning på onkogenetisk enhet. Ett nationellt register för dessa patienter är under uppbyggnad.

För ytterligare detaljer samt referenser se kapitlet om ärftlig bröstcancer.

Sen rekonstruktion (evidensnivå III, IV)

Vid sen rekonstruktion efter mastektomi, dvs. efter primäroperation och avslutad adjuvant behandling med cytostatika och/eller strålbehandling, används implantat, enbart kroppsegen vävnad eller en kombination av lambå och implantat. Sen rekonstruktion med enbart implantat är en säker metod utan ökad risk för lokalrecidiv eller fördröjd upptäckt av dessa (se referenser i avsnittet Omedelbar rekonstruktion). Om patienten tidigare fått postoperativ strålbehandling är risken för kapselkontraktur högre vid enbart implantatrekonstruktion och därmed är även risk för ett mindre fullgott estetiskt resultat högre. I sådana fall kan tillförsel av lambå (LD med/utan implantat, TRAM, DIEP) vara ett bra alternativ.

Indikation för senrekonstruktion (rekommendationsgrad B):

Patientens önskan

Kontraindikation för senrekonstruktion:

- Obehandlat bröstcancerrecidiv eller okontrollerad sjukdom.
- Samsjuklighet där betydande narkosrisk föreligger.

Aspekter på val av tidpunkt för rekonstruktion:

- Om RT givits (rekommendationsgrad B) avvaktar man med rekonstruktion till minst ett år efter avslutad RT, i första hand på grund av vävnadstekniska skäl.
- Vid lokalt avancerad cancer/stor risk för lokalrecidiv/generalisering avstår man i första hand från omedelbar rekonstruktion.

Individuell bedömning bör ske vid multidisciplinär bröstkonferens med onkologisk kompetens (avvakta oftast 2–3 år efter avslutad RT-/cytostatikaterapi).

Följande algoritm kan användas som riktlinje:

Stadium	Tidsintervall efter avslutad behandl, inklusive kemo/RT
Tis	Omedelbar eller > 6–12 mån
T1–(2), N0	Omedelbar eller > 6–12 mån
T1–(2), N1(< 4 met)*	≥ 2år – helst individuell bedömning (mammografikonferens)
T1–2, N1(≥ 4 met)* Stadium III (–IV)	>(2)–3år – alltid individuell bedömning (mammografikonferens)

- Vid postop RT: alltid minst 1år för ärmognad!
- Vid planerad rekonstruktion med lambå: avvakta relativt längre (upp till 3 år) än vid rekonstruktion med enbart implantat (minst 2 år) för att inte riskera att upptäckten av lokalrecidiv fördröjs med vetskap om att tidiga recidiv (≤ 2 år) innebär sämre prognos (Fredriksson et al. 2002). Det är inte heller klarlagt om stora rekonstruktiva operationer hos patienter med subkliniska recidiv kan försämra patientens fortsatta förlopp.

Det kontralaterala bröstet

Patienter med stora eller kraftigt hängande bröst som genomgått bröstbevarande kirurgi eller mastektomi med eller utan samtidig rekonstruktion kan ha god nytta av samtidig eller senare förminskning av det andra bröstet för att minska risken för snedbelastning på axlar och nacke. Ett mindre bröst underlättar också utprovning av extern protes och lämplig bh efter mastektomi. Viss risk för sensibiliteitsnedsättning postoperativt måste beaktas. Vid obesitas (BMI ≥ 30) och hos rökare är komplikationsrisken större, vilket påkallar ökad restriktivitet.

Areolamamillrekonstruktion

Patienterna önskar areolamamillrekonstruktion i hälften till tre fjärdedelar av fallen. Detta kan t.ex. utföras med mamilltopp och areolaperiferi från kontralaterala bröstet (s.k. sharing) eller lokal lambå och fullhudstransplantat från ljumsken alternativt tatuering.

Kirurgisk korrektion efter bröstbevarande kirurgi

Korrektion av ett dåligt kosmetiskt resultat efter bröstbevarande kirurgi kan vara tekniskt krävande, särskilt om strålbehandling givits mot kvarvarande bröstvävnad. Z-plastiker, reduktionsplastik eller anpassad latissimus dorsilambå är exempel på tekniker för att korrigera deformiteter efter bröstbevarande kirurgi och strålbehandling(Clough et al. 1999, Berrino et al. 1987, Clough et al. 1998, 2004, Kronowitz et al. 2006). Med tanke på given strålbehandling måste den ökade risken för postoperativa komplikationer beaktas, och avancerad korrektion kräver plastikkirurgisk specialistkompetens.

Sammanfattning

Med plastikkirurgisk teknik går det att få bättre estetiskt resultat vid bröstbevarande kirurgi och att vid behov dessutom öka resektionsmarginalerna och ändå undvika mastektomi. Vid tumörer under 4–5 cm verkar det inte finnas någon ökad risk för lokala recidiv. Vid större tumörer råder osäkerhet. Neoadjuvant behandling kan skapa förutsättningar för bröstbevarande kirurgi genom reducerad tumörstorlek men görs främst inom kontrollerade studier. Patienterna ska få noggrann information och ha realistiska förväntningar på förväntat operationsresultat. Korrigering av det kontralaterala bröstet för att erhålla licksidighet kan göras vid behov. God bröstsymmetri ger bättre kroppsuppfattning och minskad psykosocial morbiditet och ökad livskvalitet.

Vid mastektomi kan bröstet rekonstrueras med implantat och/eller med kroppsegen vävnad i samband med bröstcanceroperationen. Om man planerar strålbehandling bör rekonstruktionen hellre göras vid ett senare tillfälle. Onkoplastikkirurgi vid bröstcancer (OPB) får inte interferera med eller fördröja postoperativ strålbehandling, cytostatikaterapi eller annan adjuvant behandling. Kirurgen får inte heller vara av den karaktären att den döljer eller försvårar upptäckten av recidiv. Hudsparande kirurgi ökar inte risken för recidiv men ska undvikas vid lokalt avancerad bröstcancer. Noggrann preoperativ planering krävs. Liksom vid övrig bröstbevarande kirurgi kräver tekniken att man tar hänsyn till tumörmarginaler och preparatröntgen rekommenderas. Senrekonstruktion, antingen med implantat/expander i kombination med lambåteknik eller med autolog rekonstruktion, är att föredra vid given strålbehandling. Rekonstruktion kan minska den psykiska påfrestningen och höja livskvaliteten hos bröstcancerbehandlade kvinnor. Rekonstruktiv kirurgi kräver erfarenhet och speciell träning. Utvecklingen av olika slags implantat går snabbt. För respektive kirurg bör därför antalet fall per år inte vara för få. I särskilda fall kan omedelbar 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 rökare. Stora material visar att om teknikerna anpassas är komplikationsnivåerna ungefär likvärdiga vid sen respektive omedelbar rekonstruktion. Studier har visat att risken för lokalrecidiv inte är större efter omedelbar rekonstruktion med enbart implantat än ingen eller sen motsvarande rekonstruktion. Onkoplastikkirurgi förutsätter ett nära samarbete mellan bröst- och plastikkirurg och det multidisciplinära teamet, och har numera en given plats i modern bröstcancerbehandling.

Referenser

Alderman, A.K. et al. (2002). Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plast Reconstr Surg*, 109:2265–74.

Al-Ghazal, S.K. et al. (2000). The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol*, 26:17–9.

Al-Ghazal, S.K., Fallowfield, L. & Blamey, R.W. (1999). Patient evaluation of cosmetic outcome after conserving surgery for treatment of primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 25:344–6.

Allweis, T.M. et al. (2002). Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. *Am J Surg*, 183:218–21.

Asgeirsson, K.S. et al. (2005). Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*, 31:817–23.

Asken, M.J. (1975). Psychoemotional aspects of mastectomy: a review of recent literature. *Am J Psychiatry*, 132:56–9.

Aspegren, K., Holmberg, L. & Adami, H.O. (1998). Standardization of the surgical technique in breast-conserving treatment of mammary cancer. *Br J Surg*, 75:807–10.

Back, M. et al. (2004). Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clin Oncol*, 16:12–6.

Bajaj, A.K. et al. (2004). Aesthetic outcomes in patients undergoing breast conservation therapy for the treatment of localized breast cancer. *Plast Reconstr Surg*, 114:1442–9.

Barreau-Pouhaer, L. et al. (1992). Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer*, 70:1145–51.

Berrino, P., Campora, E. & Santi, P. (1987). Postquadrantectomy breast deformities: classification and techniques of surgical correction. *Plast Reconstr Surg*, 79:567–72.

Blondeel, P.N. (1999). One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. *Br J Plast Surg*, 52:104–11.

Bostwick, J. 3rd & Schefflan, M. (1980). The latissimus dorsi musculocutaneous flap: a one-stage breast reconstruction. *Clin Plast Surg*, 7:71–8.

Brandberg, Y., Malm, M. & Blomqvist, L. (2000). A prospective and randomized study, "SVEA", comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life, patient-defined problem areas of life, and cosmetic result. *Plast Reconstr Surg*, 105:66–74, discussion 75–6.

Carlson, G.W. et al. (1997). Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg*, 225:570–5, discussion 575–8.

Chang, D.W. et al. (2002). Autologous breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg*, 110:751–9, discussion 760–1.

Clough, K.B. et al. (2003). Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*, 237:26–34.

Clough, K.B. et al. (1995). Conservative treatment of breast cancers by mammoplasty and irradiation: a new approach to lower quadrant tumors. *Plast Reconstr Surg*, 96:363–70.

Clough, K.B. et al. (1998). Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg*, 41:471–81.

- Clough, K.B. et al. (2001). Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 107:1702–9.
- Clough, K.B. et al. (2001). Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: II. Tram flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 107:1710–6.
- Clough, K.B. et al. (2004). Reconstruction after conservative treatment for breast cancer: cosmetic sequelae classification revisited. *Plast Reconstr Surg*, 114:1743–53.
- Clough, K.B., Kroll, S.S. & Audretsch, W. (1999). An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg*, 104:409–20.
- Cochrane, R.A. et al. (2003). Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg*, 90:1505–9.
- Cordeiro, P.G. et al. (2004). Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg*, 113:877–81.
- Dean, C., Chetty, U. & Forrest, A.P. (1983). Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy. *Lancet*, 1: 459–62.
- Elder, E.E. et al. (2005). Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. *Breast*, 14:201–8.
- Evans, G.R. et al. (2000). Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plast Reconstr Surg*, 96:1111–5, discussion 1116–8.
- Fredriksson, I. et al. (2002). Local recurrence in the breast after conservative surgery--a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer*, 38:1860–70.
- Ganz, P.A. et al. (1992). Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer*, 69:1729–38.
- Gray, J.R. et al. (1991). Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21:347–54.
- Hartrampf, C.R. Jr. & Bennett, G.K. (1987). Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. A critical review of 300 patients. *Ann Surg*, 205:508–19.
- Holmstrom, H. & Lossing, C. (1986). The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 77:933–43.
- Holmstrom, H. (1979). The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 13:423–7.
- Kroll, S.S. et al. (1991). The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 172:17–20.

- Kronowitz, S.J. & Robb, G.L. (2004). Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg*, 114:950–60.
- Kronowitz, S.J. et al. (2006). Determining the optimal approach to breast reconstruction after partial mastectomy. *Plast Reconstr Surg*, 117:1–11, discussion 12–4.
- Krueger, E.A. et al. (2001). Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49:713–21.
- Langstein, H.N. et al. (2003). Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plast Reconstr Surg*, 111:712–20, discussion 721–2.
- Liljegren, G., Holmberg, L. & Westman, G. (1993). The cosmetic outcome in early breast cancer treated with sector resection with or without radiotherapy. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer*, 29A:2083–9.
- Maguire, G.P. et al. (1978). Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *Br Med J*, 1:963–5.
- Matory, W.E. Jr. et al. (1990). Aesthetic results following partial mastectomy and radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*, 85:739–46.
- McCarthy, C.M. et al. (2005). Unilateral postoperative chest wall radiotherapy in bilateral tissue expander/implant reconstruction patients: a prospective outcomes analysis. *Plast Reconstr Surg*, 116:1642–7.
- McCulley, S.J. & Macmillan, R.D. (2005). Planning and use of therapeutic mammoplasty--Nottingham approach. *Br J Plast Surg*, 8:889–901.
- McCulley, S.J., Durani, P. & Macmillan, R.D. (2006). Therapeutic mammoplasty for centrally located breast tumors. *Plast Reconstr Surg*, 117:366–73.
- Medina-Franco, H. et al. (2002). Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg*, 235:814–9.
- Meyer, L. & Aspegren, K. (1989). Long-term psychological sequelae of mastectomy and breast conserving treatment for breast cancer. *Acta Oncol*, 28:13–8.
- Moody, A.M. et al. (1994). The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol*, 33:106–12.
- Morris, T., Greer, H.S. & White, P. (1978). Psychological and social adjustment to mastectomy: a two-year follow-up study. *Cancer*, 40:2381–7.
- Mortenson, M.M. et al. (2004). Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, initiation of adjuvant chemotherapy is not delayed. *Arch Surg*, 139:988–91.

- Moyer, A. (1997). Psychosocial outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy: a meta-analytic review. *Health Psychol*, 16:284–98.
- Munhoz, A.M. et al. (2006). Critical analysis of reduction mammoplasty techniques in combination with conservative breast surgery for early breast cancer treatment. *Plast Reconstr Surg*, 117:1091–103, discussion 1104–7.
- Nahabedian, M.Y. et al. (2003). Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg*, 112:467–76.
- Nava, M.B. et al. (2006). Skin-reducing mastectomy. *Plast Reconstr Surg*, 118:603–10, discussion 611–3.
- Noone, R.B. et al. (1994). Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plast Reconstr Surg*, 93:96–106, discussion 107–8.
- Patel, R.T. et al. (1993). Is immediate postmastectomy reconstruction safe in the long-term? *Eur J Surg Oncol*, 19:372–5.
- Ringberg, A. et al. (1999). Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Eur J Surg Oncol*, 25:470–6.
- Rogers, N.E. & Allen, R.J. (2002). Radiation effects on breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap. *Plast Reconstr Surg*, 109:1919–24, discussion 1925–6.
- Sandelin, K., Wickman, M. & Billgren, A.M. (2004). Oncological outcome after immediate breast reconstruction for invasive breast cancer: a long-term study. *Breast*, 13:210–8.
- Slavin, S.A. et al. (1998). Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg*, 102:49–62.
- Taylor, C.W. & Kumar, S. (2005). The effect of immediate breast reconstruction on adjuvant chemotherapy. *Breast*, 14:18–21.
- Tran, N.V. et al. (2006). Postoperative adjuvant irradiation: effects on tranverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 106:313–7, discussion 318–20.
- Tran, N.V., et al., Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*, 108:78–82.
- Vandeweyer, E. & Deraemaeker, R. (2000). Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg*, 106:56–8, discussion 59–60.
- Vandeweyer, E. et al. (2001). Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome? *Plast Reconstr Surg*, 107:1409–12.

Vrieling, C. et al. (2000). The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. *Radiother Oncol*, 55: 219–32.

Wilkins, E.G. et al. (2000). Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plast Reconstr Surg*, 106:1014–25, discussion 1026–7.

Wilson, C.R. et al. (2004). Immediate breast reconstruction does not lead to a delay in the delivery of adjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*, 30:624–7.

Woerdeman, L.A. et al. (2004). Breast-conserving therapy in patients with a relatively large (T2 or T3) breast cancer: long-term local control and cosmetic outcome of a feasibility study. *Plast Reconstr Surg*, 113:1607–16.

Ärftlig bröstcancer

Niklas Loman, UNDER BEARBETNING

Bröstcancerbehandling av äldre kvinnor

Irma Fredriksson och Göran Liljegren, oktober 2009

Andelen äldre kvinnor som kommer till behandling för nyupptäckt bröstcancer ökar stadigt i och med att vår befolkning blir allt äldre. Av all bröstcancer drabbar 50 % kvinnor > 65 år. Av de primära bröstcancererna diagnostiseras 35 % hos kvinnor > 70 år, och 25 % hos kvinnor > 75 år. År 2006 diagnostiserades primär bröstcancer hos 3 144 kvinnor i åldersgruppen 65 år eller äldre (The national board of health and welfare 2007a).

Risken för bröstcancerdöd ökar med ökande ålder, och den lägsta bröstcancerspecifika överlevnaden ses hos de allra äldsta (The national board of health and welfare 2007b, Eaker et al. 2006, Louwman et al. 2007). Mortaliteten i bröstcancer har under de senaste decennierna minskat dramatiskt i alla åldersgrupper upp till 70 år, men inte för dem över 70 år (Chu et al. 1996, Hughes et al. 2008).

Den lägre bröstcancerspecifika överlevnaden hos äldre är lägre trots att andelen tumörer med gynnsamma karakteristika ökar med åldern. Tumörer hos kvinnor > 65 år är något oftare hormonreceptorpositiva, har oftare låg proliferation, har lägre grad av vaskulär invasion samt Her2-positivitet än tumörer hos yngre kvinnor (Daidone et al. 2003, Gennari et al. 2004). Däremot diagnostiseras de äldre kvinnornas tumörer i senare stadier än hos yngre kvinnor (Eaker et al. 2006, Daidone et al. 2003, Gennari et al. 2004), vilket delvis kan förklaras av att de äldsta kvinnorna inte längre kallas till hälsokontroller med mammografi. Många äldre kvinnor kommer till behandling först när tumörerna nått ett avancerat stadium. Kunskapen om att bröstcancer är en vanlig sjukdom även i högre ålder saknas ofta (Grunfeld et al. 2002, Mah et al. 1992). Äldre undersöker själva sina bröst mer sällan med ökande ålder. Uppmärksamheten på förändringar i den egna kroppen förefaller avta med åldern och en del äldre kvinnor tycker att de är för gamla för behandling och väntar därför med att söka för sina symtom (Grunfeld et al. 2002). I dessa senare fall upptäcks tumören inte sällan av en händelse, t.ex. i samband med att personal i hemtjänsten eller anhöriga vårdar patienten.

Den relativt sett höga mortaliteten i bröstcancer hos äldre kan dock endast delvis förklaras av den sena diagnostiken. Det finns ett massivt vetenskapligt underlag som visar att äldre kvinnor i många fall får en inadekvat behandling under hela vårdkedjan från diagnos till behandling av metastaserande sjukdom (Gennari et al. 2004, Bouchardy et al. 2003, Busch et al. 1996, DeMichele et al. 2003, Enger et al. 2006, Gajdos et al. 2001, Giordano et al. 2005, Herbert-Croteau et al. 1999, Lavelle et al. 2007, Mandelblatt et al. 2000, Wyld et al. 2004, Yancik et al. 2001). En svensk studie baserad på det regionala bröstcancerregistret i Uppsala visar att äldre kvinnor genomgår mindre omfattande diagnostik, opereras med mindre omfattande kirurgi samt undanhålls effektiv behandling i större utsträckning än yngre kvinnor med tumörer i jämförbart stadium (Eaker et al. 2006).

Orsaken till suboptimal behandling av äldre kan förklaras av:

- brist på data från randomiserade studier i denna åldersgrupp
- osäkerhet om tolerans för/ toxicitet av behandling kontra behandlingsvinst
- osäkerhet om behandlingens påverkan på andra sjukdomar och läkemedel (komorbiditet)
- osäkerhet om patientens kvarvarande förväntade livslängd

- brist på data om äldre kvinnors behandlingspreferenser

Komorbiditet i form av hjärtsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, diabetes, hypertoni eller ledbesvär föreligger hos en majoritet av de äldre kvinnorna vid bröstcancerdiagnos (Yancik et al. 2001). Antalet komorbida åkommor ökar med ökande ålder. I studier har dock komorbiditeten inte visat sig påverka valet av behandling (Yancik et al. 2001) eller endast marginellt påverkat valet av behandling (Gennari et al. 2004, Bouchardy et al. 2003).

Många studier påvisar att subjektiva bedömningsgrunder hos patient och behandlande läkare till stor del styr valet av behandling (Gennari et al. 2004, Enger et al. 2006, Hebert-Croteau et al. 1999, Newcombe et al. 1993, Velanovich et al. 2002, Yellen et al. 1994). Det finns t.ex. studier som visat att ju större ålderskillnaden är mellan patient och läkare, desto mindre sannolikt är det att patienten erbjuds adjuvant behandling. Det finns även studier som visar att kvinnliga kirurger oftare erbjuder en aktivare behandling än manliga kollegor (Hershman et al. 2008, Silliman et al. 1999).

Det finns såväl epidemiologiska som randomiserade studier vilka visar att en adekvat kirurgisk och adjuvant behandling kan förbättra den bröstcancerspecifika överlevnaden även för kvinnor > 80 år (Extermann et al. 2004). I studien från Uppsala såg man att den statistiskt säkerställda överdödligheten i bröstcancer hos kvinnor 70–84 år jämfört med kvinnor 50–69 år försvann då analyserna korrigerades för diagnosår, stadium och given behandling (Eaker et al. 2006).

De aktuella nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer omfattar behandling av bröstcancerpatienter i alla åldrar. Den behandling som de facto erbjuds äldre bröstcancerpatienter skiljer sig inte obetydligt från gällande rekommendationer. Behandlingsrekommendationerna för äldre är i lägre utsträckning än i andra åldersgrupper evidensbaserade, och variationerna i den givna behandlingen är stora. Detta tillägg till de nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer är ett försök att förbättra behandlingen av äldre kvinnor med nyupptäckt bröstcancer och att presentera en strategi för att förbättra överlevnaden i bröstcancer i denna åldersgrupp.

Allmänna principer för primärutredning och kirurgi

Utredning och primär behandling med kirurgi skiljer sig inte på någon väsentlig punkt från de principer som gäller för yngre och medelålders kvinnor. Vid misstanke om bröstcancer ska utredningen innefatta klinisk undersökning, mammografi och biopsi. Målet med utredningen ska vara att ställa en klar diagnos.

För majoriteten av kvinnor innebär primärbehandlingen ett operativt ingrepp. Åldern i sig innebär inte ökad risk vid kirurgi – en frisk äldre kvinna har en lika låg risk vid kirurgi som en yngre kvinna (Kemeny et al. 2004, Samain et al. 2003, Vlastos et al. 2001). Bröstkirurgi är generellt förenat med en låg risk för morbiditet och mortalitet. Förekomst av komorbiditet påverkar den perioperativa risken, men de allra flesta äldre kan med moderna anestesilogiska metoder genomgå bröstkirurgi med en låg incidens av perioperativa komplikationer (Samain et al. 2003). Betydelsen av ett adekvat kirurgiskt ingrepp är snarast större för äldre kvinnor. Det beror på att det finns färre alternativ för postoperativ behandling ju äldre kvinnan blir ålder och att bieffekterna av vissa tilläggsbehandlingar också ökar med kvinnans stigande ålder. Målet med kirurgin är att åstadkomma god lokal tumörkontroll.

Ett bröstbevarande ingrepp kan i regel göras om tumören ärr ≤ 3 cm, precis som hos yngre och medelålders kvinnor, och bör därför vara standardingrepp för kvinnor utan allvarlig komorbiditet. Vid allvarlig komorbiditet, vid större tumörer och då kvinnan själv inte anser att en bröstförlust har någon större betydelse för hennes upplevda livskvalitet är dock mastektomi ett bättre alternativ för att om möjligt kunna avstå från strålbehandling. På längre sikt föreligger inga signifikanta skillnader avseende kostnaderna för mastektomi jämfört med bröstbevarande kirurgi i kombination med strålbehandling (Warren et al. 2002).

Armhåleingreppet kan i många fall utföras som en portvaktskörtelbiopsi på samma indikationer som för yngre och medelålders kvinnor. Vid metastas i portvaktskörteln bör en axillarutrymning utföras.

I de fall där tumören är mer avancerad lokalt och regionalt bör modifierad radikal mastektomi utföras. Det är viktigt att göra en ordentlig utrymning av armhålan med exstirpation av minst tio lymfkörtlar. Målet med armhåleingreppet är förutom adekvat diagnostik att åstadkomma en så god lokal tumörkontroll som möjligt.

Primär endokrin behandling utan efterföljande kirurgi ska endast erbjudas kvinnor med hormonreceptorpositiva tumörer vilka bedömts som icke-operabla vid multidisciplinär konferens. Randomiserade studier har visat en bättre lokal kontroll vid kirurgi än vid enbart tamoxifenbehandling (Fennessy et al. 2004, Fentiman et al. 2003, Gazet et al. 1994, Mustacchi et al. 2003, Robertson et al. 1992). I en av studierna ses också en bättre bröstcancerspecifik överlevnad vid kirurgi än vid enbart tamoxifenbehandling (Fennessy et al. 2004). Vid enbart tamoxifenbehandling fick nära hälften av patienterna tumörprogress, vilken krävde behandling med kirurgi alternativt strålbehandling för att uppnå lokal kontroll (Fennessy et al. 2004, Gazet et al. 1994). Primär behandling med aromatashämmare har i studier visat bättre resultat än behandling med tamoxifen (Ellis et al. 2001). Med aromatashämmare har 75 % av patienterna en kontrollerad sjukdom 2 år efter insatt behandling.

Postoperativ strålbehandling

Postoperativ strålbehandling minskar den relativa risken för lokalt återfall med två tredjedelar och ökar också den bröstcancerspecifika överlevnaden efter såväl bröstbevarande kirurgi som mastektomi (Clarke et al. 2005). Risken för lokalrecidiv förefaller minska med ökande ålder (Fredriksson et al. 2003, Liljegren et al. 1997), och den absoluta vinsten av strålbehandlingen minskar sålunda också med ökande ålder (Clarke et al. 2005). Dock visar alla studier att även äldre har en behandlingstvinst av strålbehandling. Äldre förefaller tolerera strålbehandling lika bra som yngre, utan ökad risk för hudkomplikationer och utan fler behandlingsavbrott (Swanson et al. 1991, Wyckoff et al. 1994, Zachariah et al. 1997). Värde av strålbehandlingen måste dock alltid ställas mot behandlingens potentiella risker för bieffekter på hjärta och kärl. I genomförda studier, med kortare uppföljningstider, ses med moderna strålbehandlingstekniker ingen ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och död (Nixon et al. 1998).

Postoperativ strålbehandling ges således enligt de vårdprogram som gäller regionalt och nationellt. Dessa innebär i korthet att man efter bröstbevarande kirurgi ger postoperativ strålbehandling mot kvarvarande bröstparenkym. Undantaget är de kvinnor med T1 N0-tumörer som uppfyller kriterierna för, och accepterar att delta i, den nationella kohortstudien där man avstår från att ge strålbehandling postoperativt.

Efter mastektomi styrs indikationerna för strålbehandling av regionala och nationella riktlinjer. Dessa innebär i korthet att kvinnor med små tumörer utan spridning till armhålans lymfkörtlar inte rutinmässigt behöver strålbehandlas, medan kvinnor med större tumörer och spridning till armhålans lymfkörtlar i regel rekommenderas sådan behandling.

Postoperativ kemoterapi

Postoperativ kemoterapi kan i regel ges även till äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet (Balducci et al. 2000, Ibrahim et al. 2000). Dokumentationen för effekten av denna behandling är dock dålig för kvinnor > 70 år (EBCTCG 2005). Risken för allvarliga biverkningar på bland annat hjärta och benmärg ökar med stigande ålder och måste vägas mot den individuella risken för återfall (Extermann et al. 2000). Det faktum att de flesta tumörer hos äldre svarar bra på endokrin behandling gör att man bör överväga kemoterapi endast för kvinnor vilkas tumörer är okänsliga för endokrin behandling. En frisk äldre kvinna med en hormonreceptornegativ bröstcancer kan dock förväntas ha en förhållandevis likartad reduktion av recidivrisken som en yngre kvinna vid kemoterapi (EBCTCG 1998).

Eftersom dokumentationen för cellgiftsbehandling hos äldre är svag är det angeläget att de kvinnor som genomgår sådan behandling inkluderas i de studier som görs just på äldre kvinnor. Alltför enkla regimer kan påverka resultaten negativt. Vid ASCO-mötet 2008 redovisade Muss och medarbetare [50] en studie inkluderande 633 kvinnor > 65 år där standardkemoterapi (CMF/AC) jämfördes med singelterapi capecitabine – en behandling som förväntades ha en lägre toxicitet i den äldre åldersgruppen. Vid en medianuppföljning på 2,4 år visade sig standardkemoterapi ge en avsevärt bättre sjukdomsfri- och total överlevnad än capecitabine. Toxiciteten var måttlig oavsett regim .

Postoperativ endokrin behandling

Postoperativ endokrin behandling är väl dokumenterad även hos äldre kvinnor (EBCTCG 1998). De två viktigaste läkemedelsgrupperna är tamoxifen, som funnits i behandlingsarsenalen i över 30 år, och aromatashämmare som funnits på marknaden i snart 10 år. Effekten av dessa läkemedel är nästan likvärdig, men aromatashämmare har i studier visat sig ge en något förbättrad fjärrmetastasfri och sjukdomsfri överlevnad samt en reducerad risk för kontralateral bröstcancer (Coombes et al. 2004, Howell et al. 2005, Jakesz et al. 2005). Hur dessa preparat ska användas styrs av de regionala och nationella vårdprogrammen. Dessa rekommenderar 5 års postoperativ behandling.

Postoperativ trastuzumabbehandling

Dokumentationen för postoperativ behandling med trastuzumab som tillägg till kemoterapi saknas för kvinnor > 70 år, vilka inte är representerade i hittills publicerade randomiserade studier (Joensuu et al. 2006, Piccart-Gebhart et al. 2005, Romond et al. 2005, Smith et al. 2007). Då det inte finns några medicinska skäl att tro att effekten av behandling skulle skilja mellan olika åldersgrupper rekommenderar man således behandling av äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet på samma indikationer som yngre kvinnor.

Uppföljning efter behandling

Hur uppföljningen ser ut efter avslutad primärbehandling bestäms av tumörens allvarlighetsgrad, den givna postoperativa behandlingen och kvinnans övriga hälsotillstånd.

Vid låg risk för återfall räcker det i de flesta fall med årliga mammografikontroller i kombination med möjlighet att kontakta bröstsjuksköterska vid behov. Mammografikontrollerna sköts med fördel via de kallelsesystem som redan finns på landets mammografienheter. Detta är sällan något problem fram till dess att hälsokontrollerna upphör senast vid 74 års ålder varefter lokala lösningar måste sökas.

Vid tumörer med större risk för återfall är det rimligt med kliniska kontroller i kombination med årliga mammografikontroller i 5 år.

Vid förekomst av annan komplicerande sjuklighet kan kontrollerna med fördel överföras till patientens ordinarie läkare.

Utvecklings- och förbättringsmöjligheter

Utrymmet för förbättring av behandlingen av äldre kvinnor med bröstcancer kan delas in i följande områden:

Bättre primärt omhändertagande

Detta består främst i att utreda och behandla äldre kvinnor på samma sätt som yngre och medelålders kvinnor. Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt annan sjuklighet.

Vid kirurgi bör man inte kompromissa med lokal radikalitet i tron att man ger en skonsammare behandling eller att äldre kvinnor inte har nytta av detta på grund av sin ålder.

En kvinna som uppnått 70 års ålder har i dag en förväntad genomsnittlig återstående levnad på cirka 14 år under vilken risken för återfall i vissa fall kan vara betydande, särskilt om inte adekvat primärbehandling ges.

Tidig diagnostik

De landsting som inte ännu erbjuder kvinnor hälsokontroller upp till 74 års ålder bör uppmanas att snarast göra det. Inom ramen för forskningsprojekt bör man också överväga att erbjuda kvinnor mellan 75 och 80 år en ytterligare hälsokontroll.

Fortsatt forskning

Det finns mycket få randomiserade studier rörande behandling av bröstcancer hos kvinnor > 70 år. Professionen bör aktivt arbeta för att inkludera även äldre kvinnor i de randomiserade studier som genomförs.

Förändring av attityder

Det behövs en ökad medvetenhet hos allmänheten om att bröstcancer i högre ålder är vanligt förekommande. Inställningen till behandling av bröstcancer hos äldre kvinnor behöver också förändras. Inte sällan är både kvinnan och hennes anhöriga av uppfattningen att en bröstcanceroperation är en typ av kirurgi som man som äldre har svårt att klara av. Denna inställning finns även i viss utsträckning bland sjukvårdspersonal. Det är därför viktigt att nå ut med information om att det finns en effektiv behandling som nästan alla äldre kvinnor klarar utan större svårigheter.

Referenser

Balducci, L. & Corcoran, M.B. (2000). Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am*, 14:193–212.

Bouchardy, C. et al. (2003). Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol*, 21:3580–7.

Busch, E. et al. (1996). Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer*, 78:101–11.

Chu, K.C. et al. (1996). Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst*, 88:1571–9.

Clarke, M. et al. (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 366:2087–106.

Coombes, R.C. et al. (2004). A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, 350:1081–92.

Daidone, M.G. et al. (2003). Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol*, 45:313–25.

DeMichele, A. et al. (2003). Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer*, 97:2150–9.

Eaker, S. et al. (2006). Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med*, 3:25.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (1998). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 351:1451–67.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.. *Lancet*, 365:1687–717.

- Ellis, M.J. et al. (2001). Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 19:3808–16.
- Enger, S.M. et al. (2006). Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *J Clin Oncol*, 24:4377–83.
- Extermann, M. (2004). Management issues for elderly patients with breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 5:161–9.
- Extermann, M., Balducci, L. & Lyman, G.H. (2000). What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol*, 18:1709–17.
- Fennessy, M. et al. (2004). Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg*, 91:699–704.
- Fentiman, I.S. et al. (2003). Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer*, 9:309–16.
- Fredriksson, I. et al. (2003). Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg*, 90:1093–102.
- Gajdos, C. et al. (2001). The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg*, 192:698–707.
- Gazet, J.C. et al. (1994). Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 20:207–14.
- Gennari, R., et al. (2004). Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*, 101:1302–10.
- Giordano, S.H. et al. (2005). Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol*, 23:783-91.
- Grunfeld, E.A. et al. (2002). Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. *Br J Cancer*, 86:1373–8.
- Hebert-Croteau, N. et al. (1999). Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer*, 85:1104–13.
- Hershman, D.L. et al. (2008). Surgeon characteristics and receipt of adjuvant radiotherapy in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 100:199–206.
- Howell, A. et al. (2005). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 365:60–2.

- Hughes, S. et al. (2008). Time trends in the outcome of elderly patients with breast cancer. *Breast J*, 14:158–63.
- Ibrahim, N.K. et al. (2000). Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: the M.D. Anderson experience, with long-term follow-up. *Ann Oncol*, 11:1597–601.
- Jakesz, R. et al. (2005). Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*, 366:455–62.
- Joensuu, H. et al. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 354:809–20.
- Kemeny, M.M. (2004). Surgery in older patients. *Semin Oncol*, 31:175–84.
- Lavelle, K. et al. (2007). Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women > or =65 years. *Br J Cancer*, 96:1197–203.
- Liljegren, G. et al. (1997). Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy [see comments]. *Ann Oncol*, 8:235–41.
- Louwman, W.J. et al. (2007). Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*, 43:2242–52.
- Mandelblatt, J.S. et al. (2000). Patterns of breast carcinoma treatment in older women: patient preference and clinical and physical influences. *Cancer*, 89:561–73.
- Muss H, B.D., Cirincione, C. et al. (2008). Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907. *Proc Am Soc Clin Oncol*.
- Mustacchi, G. et al. (2003). Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol*, 14:414–20.
- Newcomb, P.A. & Carbone, P.P. (1993). Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst*, 85:1580–4.
- Nixon, A.J. et al. (1998). No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol*, 16:1374–9.
- Piccart-Gebhart, M.J. et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353:1659–72.
- Robertson, J.F. et al. (1992). Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. *Eur J Cancer*, 28:908–10.

- Romond, E.H. et al. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353:1673–84.
- Samain, E. et al. (2003). Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*, 46:115–20.
- Silliman, R.A., Demissie, S. & Troyan, S.L. (1999). The care of older women with early-stage breast cancer: what is the role of surgeon gender? *Med Care*, 37:1057–67.
- Smith, I. et al. (2007). 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 369:29–36.
- Swanson, R.S., Sawicka, J. & Wood, W.C. (1991). Treatment of carcinoma of the breast in the older geriatric patient. *Surg Gynecol Obstet*, 173:465–9.
- The National Board of Health and Welfare. (2007a). *Cancer incidence in Sweden 2005*, in *Official Statistics of Sweden*. Stockholm..
- The National Board of Health and Welfare: (2007b). *Causes of Death 2005*, in *Official Statistics of Sweden*. Stockholm.
- Velanovich, V. et al. (2002). Causes for the undertreatment of elderly breast cancer patients: tailoring treatments to individual patients. *J Am Coll Surg*, 194:8–13.
- Vlastos, G. et al. (2001). Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly. The M.D. Anderson experience. *Cancer*, 92:1092–100.
- Warren, J.L. et al. (2002). Costs of treatment for elderly women with early-stage breast cancer in fee-for-service settings. *J Clin Oncol*, 20:307–16.
- Wyckoff, J. et al. (1994). Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *J Am Geriatr Soc*, 42:150–2.
- Wyld, L. et al. (2004). Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer*, 90:1486–91.
- Yancik, R. et al. (2001). Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*, 285:885–92.
- Yellen, S.B., Cella, D.F. & Leslie, W.T. (1994). Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst*, 86:1766–70.
- Zachariah, B. et al. (1997). Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 39:1125–9.

Fertilitet och graviditet vid bröstcancer

Charlotta Dabrosin, 2007

Bröstcancer är en av de vanligaste cancerdiagnoserna under pågående graviditet med en uppskattad incidens av 1 per 3 000 graviditeter. Denna incidens beräknas öka på grund av att kvinnor i västvärlden har en allt högre ålder vid första graviditeten. Behandling av bröstcancer under pågående graviditet ställer stora krav på ett multidisciplinärt samarbete för optimal behandling av mamman med minsta möjliga risk för fostret.

Utredning

Adekvat trippeldiagnostik gäller även vid utredning av gravida kvinnor. Tvåbildsmammografi med abdominal avskärmning ger en beräknad stråldos av 0,004 Gy till fostret (Nicklas et al. 2000), men sensitiviteten är lägre än hos icke-gravida kvinnor och har uppskattats till 63–87 % . Ultraljud är sannolikt ofarligt för fostret och har i små serier visats ha en bättre sensitivitet än mammografi vid graviditet (Lieberman et al. 1994, Ahn et al. 2003, Ishida et al. 1992). Finnålsaspiration (FNA) kan användas vid graviditet, men diagnostiken kan försvåras av de förändringar som normalt sker i bröstet vid graviditet och amning och bör tolkas med försiktighet (Novotny et al. 1991). På grund av den lägre sensitiviteten vid FNA rekommenderas i stället mellan- eller grovnålsbiopsi (Loibl et al. 2006). Risken för att utveckla mjölfistelgångar efter mellannålsbiopsi är liten, men sker utredningen post partum rekommenderar man att avbryta amningen för att ytterligare minska risken (Barker et al. 2006, Schackmuth et al. 1993).

Metastasutredning

Alla tekniker med joniserande strålning innebär risk för fostret: dosen och vävnadsdistributionen av strålningen liksom graviditetens längden spelar roll. Under den första veckan efter befruktningen, implantationsstadiet, kan strålningen orsaka embryodöd. Under de första åtta veckorna, organogenesen vilken är fostrets mest känsliga stadium, föreligger störst risk för fosterskador. Dessa kan uppkomma efter stråldoser om 0,05 Gy eller mer (Greskovich et al. 2000). Vid senare graviditetens längd föreligger risk för tillväxthämning, mikrocefali och mental retardation. En stråldos om 0,06–0,31 Gy kan orsaka svår mental retardation hos foster i vecka 8–25 då det sannolikt är det högre intervallet, omkring 0,30 Gy, som krävs för svår mental retardation hos foster i vecka 16–25 (Otake et al. 1996).

Under graviditeten bör man undvika datortomografi av buk och bäcken samt skelettskintigrafi eftersom de kan ge stråldoser om 0,0036–0,089 Gy till fostret (Loibl et al. 2006, Osei et al. 1999). Kunskaperna om risker för foster vid MRT under graviditet är ännu inte tillräckliga för att man ska kunna ge generella rekommendationer. Kontrastmedlet gadolinium passerar placenta och bör undvikas under första trimestern (Nicklas et al. 2000). Lungröntgen med abdominal blyavskärmning och ultraljudsundersökning av lever anses säker och kan utföras under graviditeten (Loibl et al. 2006, Osei et al. 1999).

Kirurgi

Den kirurgiska behandlingen av bröstcancer vid graviditet bör följa de generella kirurgiska riktlinjerna och baseras på stadium och kvinnans önskemål. Kirurgi kan utföras under

graviditeten oavsett graviditetslängd. Risken för spontanabort är störst före 12:e veckans utgång. Beroende på graviditetslängd kan man tillsammans med obstetiker. Överväga fostermonitorering och eventuell värkhämmande medicinering under kirurgin.

Sentinel node

Sentinel node är inte systematiskt utvärderat för bröstcancer under graviditet. Då det finns begränsade data av risker vid graviditet med isosulfanblått och möjliga teratogena effekter av metylenblått avråder man behandling med dessa substanser vid graviditet. Vad gäller teknetiumisotop vid graviditet är det i dag endast små serier av patientundersökningar utförda och det finns inga säkra data vad gäller eventuella fosterskadande effekter (Loibl et al. 2006). Innan säkerhetsdata finns bör sentinel node undvikas vid graviditet.

Strålbehandling

Extern strålbehandling är kontraindicerad vid pågående graviditet och ska därför skjutas upp till efter förlossningen. Stråldoser om 0,1–0,9 Gy under första trimestern ökar risken för mental retardation och doser om mer än 1 Gy kan orsaka embryodöd (Mayr et al. 1998). Stråldosen till fostret är beroende av närheten till strålfältet. I ett rapporterat fall uppmättes stråldosen till fostret, som var i första trimestern, till 0,085 % av tumörens stråldos (Antypas et al. 1998). På en fantommodell av en gravid i kvinna som i första, andra och tredje trimestern utsattes för tangetiell strålbehandling om 50 Gy mot bröst och bröstkorgsvägg har man visat att stråldosen till fostret blir 0,002–0,008 Gy i första trimestern, 0,002–0,24 Gy i andra trimestern och 0,002–0,58 Gy i tredje trimestern (Mazonakis et al. 2003).

Kemoterapi

Bröstcancer under graviditet är ovanligt och därför saknas stora randomiserade studier av kemoterapibehandling till gravida kvinnor. Kunskapen baseras i dag på retrospektiva studier och fallrapporter. Riskerna för fostret är beroende av graviditetslängd. Registerdata visar att risken för missbildning och/eller abort efter kemoterapi som givits i första trimestern är 10–20 % (Loibl et al. 2006, Ebert et al. 1997, Doll et al. 1989). Kemoterapi under första trimestern bör därför undvikas. I andra och tredje trimestern, då organogenesen är avslutad, är risken för fosterskador liten.

Tidpunkt för start av kemoterapi

Indikationer för kemoterapi bör följa de standardprinciper som fastställts i vårdprogram.

I en nyligen publicerad artikel har man i ett gått igenom ett patientmaterial om 2 594 kvinnor med bröstcancer i stadium I och II. Man har tittat på total överlevnad och återfallsfri överlevnad och hur denna påverkats av starttiden för adjuvant kemoterapi efter kirurgi. Man fann att kemoterapi var lika effektivt oavsett starttidpunkt upp till 12 veckor efter kirurgi. Kemoterapi given mer än 12 veckor efter kirurgi minskar däremot överlevnaden signifikant, HR 1,6 (95 % CI, 1,2–2,3, $p = 0,005$) (Lohrisch et al. 2006). Andra retrospektiva studier har inte heller visat någon skillnad i utfallet av given kemoterapi upp till 13 veckor efter kirurgi (Shannon et al. 2003, Cold et al. 2005).

Den gravida kvinnan har en fysiologisk förändrad plasmavolym, levermetabolism, renalt plasmaflöde och förändrad plasmaproteinbindning. Allt detta påverkar såväl farmakokinetik

som farmakodynamik vilket i sin tur försvårar doseringen av kemoterapi. Vad gäller passage av kemoterapi över placentabariären förefaller metotrexat och 5-FU att passera, medan doxorubicin och epirubicin passerar placenta i begränsad omfattning (Ring et al. 2005a). Metotrexat är särskilt förknippat med fosterskador då det givits i första trimestern (Ring et al. 2005b). I en nyligen publicerad översiktartikel beskrivs 50 kvinnor behandlade med epirubicin under graviditet, 3 behandlades i första trimestern och 47 i andra och tredje trimestern. Av de tre som behandlades i första trimestern fick två spontanabort och den tredje förlöstes prematurt. Av de 47 behandlade senare i graviditeten förelåg en intrauterin fosterdöd, ett neonatalt dödsfall och ett barn med föddes med missbildning (Mir et al. 2008a). I en retrospektiv översikt av 160 gravida kvinnor som behandlats med doxorubicin vid olika typer av maligniteter fann man låg toxicitet för fostret efter första trimestern vid doser mindre än 70 mg/m² (Germann et al. 2004). Studier har visat liknande passage över placenta av både doxorubicin och epirubicin, cirka 3 % av given dos (Grohard et al. 1989, Gaillard et al. 1995). I en prospektiv studie om 24 patienter fann man inga signifikanta komplikationer hos varken mammor eller barn behandlade med FAC i andra och tredje trimestern (Berry et al. 1999). Sammantaget förefaller det som de kortsiktiga biverkningarna är acceptabla för antracyklinbaserad kemoterapi till kvinnor i andra och tredje trimestern given i samma dosering som till icke-gravida (Loibl et al. 2006, Han et al. 2006). Långsiktiga biverkningar hos barn födda efter exponering av kemoterapi in utero saknas fortfarande. Förlossning bör undvikas inom tre veckor efter given kemoterapi och då prematurbörd är vanligare hos dessa kvinnor bör behandlingen ske i tätt samarbete med obstetiker.

Vad gäller säkerhet för paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, trastuzumab och lapatinib vid graviditet är kunskapen i dag mycket begränsad. I en översiktsartikel av Mir och medarbetare (2008) sammanfattas de enstaka gravida patienter som behandlats med dessa läkemedel. Nio kvinnor med olika typer av maligniteter har behandlats med paklitaxel i kombination med annan cytostatika under andra och tredje trimestern. Inget av barnen uppvisade missbildningar och de var dessutom friska vid uppföljningen vid 3–36 månaders ålder. Sex kvinnor hade behandlats med singeldrog docetaxel i andra och tredje trimestern. Ett barn hade redan vid kemoterapistart hydrocefalus som inte förändrades under behandlingstiden och inga andra barn uppvisade missbildningar. Av sex kvinnor som behandlats med vinorelbin i kombination med annan cytostatika förlöstes en 4 dagar efter första behandlingen på grund av respiratorisk svikt, inget barn uppvisade missbildningar. Anti-HER-2 gavs till sju gravida kvinnor, sex behandlade med trastuzumab och en med lapatinib. Oligohydramnios förelåg hos tre kvinnor, men denna reverserades efter utsättning hos en kvinna (Mir et al. 2008b). HER-2 har betydelse för utvecklingen av njurfunktionen hos foster vilket kan förklara den minskade fostervattenmängden. Anti-HER-2-behandling bör undvikas under graviditeten.

Antiangiogen terapi kan förutom att ge svåra missbildningar hos foster (välkända efter talidomidskandalen på 1960-talet) även orsaka proteinuri och preeklampsi hos mamman. Bevacizumab och annan anti-angiogen behandling ska därför undvikas under graviditet.

Endokrin behandling

All endokrin behandling ska skjutas upp till efter förlossningen. Tamoxifen har teratogena effekter och ska inte ges under graviditet eller amning (Barthelmes et al. 2004). Aromatashämmare har visat sig ge fosterskador i djurmodeller (Tiboni 2004). Erfarenheten av GnRH-analoger under graviditet är mycket liten och ska därför undvikas (Gelber et al. 2001).

Graviditet efter bröstcancerbehandling

Flera studier har visat att en graviditet efter genomgången behandling för bröstcancer inte påverkar prognosen (Gelber et al. 2001, Kroman et al. 1997, 2008). I detta sammanhang har man diskuterat en selektionsbias i form av att det är den friska kvinnan som väljer att bli gravid (Sankila et al. 1994). I ett danskt material, där man samlat populationsbaserade data sedan 1977, har man följt över 10 000 kvinnor med bröstcancer och identifierat 371 kvinnor som blivit gravida efter bröstcancerbehandling. I en multivariat analys inkluderande ålder vid diagnos, sjukdomsstadium och paritet före diagnos fann man en reducerad risk för död hos kvinnor genomgick graviditet efter bröstcancerdiagnos jämfört med kvinnor med bröstcancer utan efterföljande graviditet, RR 0,73, 95 % CI 0,54–0,99). Varken inducerad eller spontan abort hade heller någon påverkan på prognosen (Kroman et al. 2008).

Förlust av fertilitet

Nästan 20 % av alla kvinnor som drabbas av bröstcancer är 49 år eller yngre och 4 % är 39 år eller yngre (Cancerregistret 2003). I den yngre ålderskategorin kan förlusten av fertilitet till följd av bröstcancerbehandlingen påverka kvinnans val av behandling. Incidensen av kemoterapiinducerad menopaus varierar i litteraturen mellan 22 % och 61 % hos kvinnor under 40 års ålder till mellan 61 % och 97% hos kvinnor över 40 års ålder (Del Mastro et al. 1997, Simon et al. 2005). De olika regimerna har rapporterats ge något olika risk för amenorré; CMF i 6 cykler ger amenorré i 20–75 % av fallen (Bines et al. 1996), FEC × 6 ger amenorré i mellan 50 % och 64 % av fallen (Venturini et al. 2005), för AC × 4 är siffran 34 % (Bines et al. 1996), medan den för FAC × 6 är 51 % och för TAC × 6 är 61 % (Martin et al. 2005).

För fertila kvinnor kan det bli aktuellt att ta ställning till assisterad befruktning innan man påbörjar bröstcancerbehandlingen. Assisterad befruktning har betydligt större chans att lyckas om behandlingen påbörjas före kemoterapi än om den påbörjas efter då eventuella skador på äggstocksfunktionen redan uppkommit (Dolmans et al. 2005). Vid all assisterad befruktning finns det en tidsfaktor som bör bedömas innan man påbörjar behandlingen av patientens cancersjukdom. Det är också rimligt att diskutera lyckandefrekvensen vid de olika typerna av interventioner. Vad gäller assisterad befruktning är betraktar man i dag frysning av embryon som etablerad behandling. Äggdonation är numera tillåten även i Sverige.

GnRH-profylax

Genom att nedreglera äggstocksfunktionen med GnRH-analog samtidigt eller helst före kemoterapi påbörjas kan man förhoppningvis minimera de permanenta skadorna på äggstockfunktionen. Det finns mycket få studier som verifierar detta antagande och verkningsmekanismen är oklar. En icke-randomiserad fas 2 studie publicerades nyligen där 29 kvinnor fått goserelin tillsammans med kemoterapi. Av 17 kvinnor 40 år eller yngre återfick 16 menstruationen, och av de 12 över 40 år återfick 5 menstruation. Studien inkluderade ingen kontrollgrupp utan goserelinbehandling (Del Mastro 2006). I en annan nyligen publicerad studie fick 51 kvinnor yngre än 45 år (medianålder 34 år) goserelin 0–14 dagar före kemoterapistart. Av dessa fick 50 kvinnor amenorré och 90 % återfick sin menstruation inom ett år efter avslutad behandling (Urruticoechea et al. 2008). Kontrollgrupp saknades. Prospektiva randomiserade studier saknas men pågår för närvarande.

Embryofrysning

För att embryofrysning ska vara aktuellt måste kvinnan befinna sig i en parrelation där mannen har fungerande spermier. Embryofrysning föregås av en stimulering av ägglossning. Beroende på menstruationstidpunkten tar denna stimulering 2–6 veckor. Stimulering av ägglossning innebär en period med mycket höga östrogennivåer. En onkolog bör bedöma om hormonexponeringen och/eller tidsförskjutningen är lämplig för den individuella patienten. Chansen att bli gravid är 25–30 % och andelen förlossningar per återfört pre-embryo är cirka 16 % (Socialstyrelsen statistik 2004:12, Assisterad befruktning 2002). Enligt svensk lagstiftning måste kvinnan även i detta fall ha en fast partner.

Äggfrysning

För att frysa ägg måste man oftast stimulera ägglossning på samma sätt som vid embryofrysning. Kvinnans onkolog bör ta ställning till om detta är lämpligt ur bröstcancersynpunkt innan detta alternativ diskuteras med kvinnan. För frysta/tinade ägg är ”take home baby rate” omkring 15 %, men den varierar med kvinnans ålder: 3,7 % för kvinnor äldre än 42 år och 28,6 % för kvinnor under 24 år (Socialstyrelsen – EPC 2005).

Vävnadsfrysning

Frysning av äggstocksvävnad för senare transplantation är fortfarande en rent experimentell behandling. Äggstocksvävnaden kan tas ut via laparoskopi och kräver inte någon förbehandling. Efter bröstcancerbehandling planteras vävnaden in subkutant eller på plats vid kvarvarande äggstock. Precis som vid vanlig IVF-behandling krävs en hormonell stimulering för äggplockning. Det finns i dag två rapporterade fall av barn som fötts levande efter att man reimplanterat fryst vävnad i kvinnans kvarvarande äggstock (Donnez et al. 2004). Om den efterföljande graviditeten var ett resultat av av den kvarvarande äggstockens återupptagna funktion eller av den återförda vävnaden är dock oklart.

Referenser

- Ahn, B.Y., Kim, H.H., Moon, W.K., Pisano, E.D., Kim, H.S., Cha, E.S. et al. (2003). Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med*, 22:491–7, quiz 8–9.
- Antypas, C., Sandilos, P., Kouvaris, J., Balafouta, E., Karinou, E., Kollaros, N. et al. (1998). Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40:995–9.
- Barker, P. (1988). Milk fistula: an unusual complication of breast biopsy. *J R Coll Surg Edinb*, 33:106.
- Barthelmes, L. & Gateley, C.A. (2004). Tamoxifen and pregnancy. *Breast*, 13:446–51.
- Berry, D.L., Theriault, R.L., Holmes, F.A., Parisi, V.M., Booser, D.J., Singletary, S.E. et al. (1999). Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*, 17:855–61.

- Bines, J., Oleske, D.M. & Cobleigh, M.A. (1996). Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 14:1718–29.
- Cold, S., Duing, M., Ewertz, M., Knoop, A. & Moller, S. (2005). Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer*, 93:627–32.
- Del Mastro, L., Catzeddu, T., Boni, L., Bell, C., Sertoli, M.R., Bighin, C. et al. (2006). Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol*, 17:74–8.
- Del Mastro, L., Venturini, M., Sertoli, M.R. & Rosso, R. (1997). Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat*, 43:183–90.
- Doll, D.C., Ringenberg, Q.S. & Yarbrow J.W. (1989). Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*, 16:337–46.
- Dolmans, M.M., Demylle, D., Martinez-Madrid, B. & Donnez, J. (2005). Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertil Steril*, 83:897–901.
- Donnez, J., Dolmans, M.M., Demylle, D., Jadoul, P., Pirard, C., Squifflet, J. et al. (2004). Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 364:1405–10.
- Ebert, U., Loffler, H. & Kirch, W. (1997). Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*, 74:207–20.
- Gaillard, B., Leng, J.J., Grellet, J., Ducint & D., Saux, M.C. [Transplacental passage of epirubicin]. (1995). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 24:63–8.
- Gelber, S., Coates, A.S., Goldhirsch, A., Castiglione-Gertsch, M., Marini, G., Lindtner, J. et al. (2001). Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 19:1671–5.
- Germann, N., Goffinet, F. & Goldwasser, F. (2004). Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol*, 15:146–50.
- Greskovich, J.F., Jr. & Macklis, R.M. (2000). Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol*, 27:633–45.
- Grohard, P., Akbaraly, J.P., Saux, M.C., Gimenez, S., Robert, J., Brachet-Liermain, A. et al. [Transplacental passage of doxorubicin]. (1989). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 18:595–600.
- Hahn, K.M., Johnson, P.H., Gordon, N., Kuerer, H., Middleton, L., Ramirez, M. et al. (2006). Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 107:1219–26.
- Ishida, T., Yokoe, T., Kasumi, F., Sakamoto, G., Makita, M., Tominaga, T. et al. (1992). Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with

pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*, 83):1143–9.

Kroman, N., Jensen, M.B., Melbye, M., Wohlfahrt, J. & Mouridsen, H.T. (1997). Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet*. 350:319–22.

Kroman, N., Jensen, M.B., Wohlfahrt, J. & Ejlersen, B. (2008). Pregnancy after treatment of breast cancer – a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*, 47:545–9.

Lieberman, L., Giess, C.S., Dershaw, D.D., Deutch, B.M. & Petrek, J.A. (1994). Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology*, 191:245–8.

Lohrisch, C., Paltiel, C., Gelmon, K., Speers, C., Taylor, S., Barnett, J. et al. (2006). Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 24:4888–94.

Loibl, S., von Minckwitz, G., Gwyn, K., Ellis, P., Blohmer, J.U., Schlegelberger, B. et al. (2006). Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*, 106:237–46.

Martin, M., Pienkowski, T., Mackey, J., Pawlicki, M., Guastalla, J.P. & Weaver, C. et al. (2005). Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 352:2302–13.

Mayr, N.A., Wen, B.C. & Saw, C.B. (1998). Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 25:301–21.

Mazonakis, M., Varveris, H., Damilakis, J., Theoharopoulos, N. & Gourtsoyiannis, N. (2003). Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55:386–91.

Mir, O., Berveiller, P., Ropert, S., Goffinet, F., Pons, G., Treluyer, J.M. et al. (2008b). Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol*, 19:607–13.

Mir, O., Berveiller, P., Rouzier, R., Goffinet, F., Goldwasser, F. & Treluyer, J.M. (2008a). Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? *Ann Oncol*, 19:1814–5.

Molckovsky, A. & Madarnas, Y. (2008). Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*, 108:333–8.

Nicklas, A.H. & Baker, M.E. (2000). Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol*, 27:623–32.

Novotny, D.B., Maygarden, S.J., Shermer, R.W. & Frable, W.J. (1991). Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol*, 35:676–86.

Osei, E.K. & Faulkner, K. (1999). Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol*, 72:773–80.

Otake, M., Schull, W.J. & Lee, S. (1996). Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. *Int J Radiat Biol*, 70:755–63.

Ring, A.E., Smith, I.E. & Ellis, P.A. (2005a). Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol*, 16:1855–60.

Ring, A.E., Smith, I.E., Jones, A., Shannon, C., Galani, E. & Ellis, P.A. (2005b). Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*, 23:4192–7.

Sankila, R., Heinavaara, S. & Hakulinen, T. (1994). Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol*, 170:818–23.

Schackmuth, E.M., Harlow, C.L. & Norton, L.W. (1993). Milk fistula: a complication after core breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*, 161:961–2.

Shannon, C., Ashley, S. & Smith, I.E. (2003). Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol*, 21:3792–7.

Simon, B., Lee, S.J., Partridge, A.H. & Runowicz, C.D. (2005). Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin*, 55:211–28; quiz 63–4.

Socialstyrelsen – EPC. (2005). *Assisterad befruktning 2002*. Statistik och sjukdomar 2004:12. Stockholm: Socialstyrelsen.

Tiboni, G.M. (2004). Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertil Steril*, 81:1158–9; author reply 9.

Urruticoechea, A., Arnedos, M., Walsh, G., Dowsett, M. & Smith, I.E. (2008). Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). *Breast Cancer Res Treat*, 110:411–6.

Venturini, M., Del Mastro, L., Aitini, E., Baldini, E., Caroti, C., Contu, A. et al. (2005). Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 97:1724–33.

Lokala östrogenbristsymtom

Charlotta Dabrosin, februari 2007

Torra slemhinnor är ett vanligt symtom vid såväl kemoterapi som vid antihormonell behandling för bröstcancer. Det har rapporterats drabba upp till 50 % av alla kvinnor som fått bröstcancerbehandling (Couzi et al. 1995). Torra slemhinnor ger urinvägsproblem, samlagssmärta och har en negativ effekt på livskvalitet. Kvinnor som står på AI (aromatshämmare) och GnRH-analoger drabbas i större utsträckning av torra slemhinnor än dem som står på tamoxifen (Couzi et al. 1995, Fallowfield et al. 2004).

Patogenes

Sänkta östrogennivåer efter klimakteriet leder till flera förändringar i vaginalslemhinnan, t.ex. minskat blodflöde, minskat kollageninnehåll, minskat tjocklek av slemhinnan och ökat pH. Detta kan leda till torra slemhinnor, klåda, samlagssmärta och återkommande underlivsinfektioner som bakteriell vaginos och svampinfektioner. ATAC-studien av postmenopausala kvinnor visade att flytningar och klåda var signifikant vanligare hos kvinnor som behandlats med tamoxifen, medan torra slemhinnor och samlagssmärta var signifikant vanligare hos kvinnor som fått anastrozole (Fallowfield et al. 2004).

Behandling

Lokalbehandling med hormonella preparat

Lokal östrogenbehandling är en effektiv behandling av närmare 90 % av de lokala östrogenbristsymtomen efter klimakteriet (Henriksson et al. 1996). I Sverige finns två olika typer av lokal östrogenbehandling, medelpotenta och lågpotenta östrogen. Någon skillnad mellan den terapeutiska effekten har inte kunnat påvisas, däremot har man funnit eventuella skillnader i biverkningar.

Östriol

Östriol är ett lågpotent östrogen. Den biologiska aktiviteten är minst tio gånger lägre än östradiol (Jozan et al. 1981, Melamed et al. 1997). Vaginalkräm (Ovesterin) reducerar signifikant dyspareuni och klåda jämfört med placebo (Suckling et al. 2003). Preparatet har inte associerats med systembiverkningar. Vaginal resorption har visats även efter 56 dagars behandling vid daglig användning av Ovesterin (Haspels et al. 1981). Den normala doseringen är två gånger/vecka

Östriol i peroral tablettform (Ovesterin) kan orsaka endometrieblödning och har associerats med en högre risk för endometrie cancer. Det förekommer sannolikt systemiska östrogeneffekter som även kan innefatta bröstet.

Östradiol

Vagifem vaginaltablett innehåller naturligt 17beta-östradiol, ett medelpotent östrogen. I en liten studie av kvinnor som står på AI har man visat upp till premenopausala nivåer av östradiol efter vaginalt applicerat östrogen även efter flera veckors behandling (Kendall et al.

2006). I större studier har man också visat att vaginal resorption av östradiol sker även efter lång tids behandling (12, 36 och 52 veckor) med Vagifem doserat två gånger/vecka till kvinnor i menopaus utan bröstcancer (Notelovitz et al. 2002, Akrivis et al. 2003, Mettler et al. 1991). Kvinnor som står på AI har efter vaginalt applicerat östradiol uppvisat ha lika höga plasmanivåer av östradiol som premenopausala kvinnor, även efter flera veckors behandling (Kendall et al. 2006). Preparatet har god effekt på lokala besvär.

Lokalbehandling med icke-hormonella preparat

Hormonfri vaginalgel, Replens

En hormonfri gel, Replens, binder sig till vaginalepitelet i slemhinnan och fuktar densamma. En liten randomiserad studie har visat samma effekt på klåda, irritation och dyspareuni som östriolkräm (Bygdeman et al. 1996). Inga systembiverkningar har påvisats.

Underlivsinfektioner (vulvovaginit) behandlas beroende av agens. En gynekologisk undersökning behövs för diagnostik. Vanligen rör det sig om återkommande symtom av bakterell vaginos och candidainfektioner. Vid klåda och flockig fluor kan receptfria lokala antimykotika rekommenderas i första hand. Vid terapivikt på dessa bör gynekologisk bedömning rekommenderas.

Terapirekommendationer

Patienter som inte behandlas med aromatashämmare ska i första hand erbjudas lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin). Perorala beredningar bör undvikas.

För patienter som behandlas med aromatashämmare rekommenderas följande så länge som det saknas bevis för att vaginala östrogener inte minskar effekten av aromatshämmare:

Hormonfri vaginalgel, t.ex. Replens är förstahandsalternativ mot vaginal torrhet för patienter som behandlas med AI. Vid samlagssmärta kan vanligt glidmedel rekommenderas. Vidare kan också barnolja i stället för tvål rekommenderas vid underlivstvätt samt vattenexponering högst en gång dagligen. Naturmaterial i underkläder och löst sittande plagg är att föredra.

Vid terapivikt på hormonfri gel och där compliance av aromatashämmare är dålig på grund av vaginal torrhet rekommenderas, ett åtminstone tillfälligt, terapibyte till tamoxifen med tillägg av lågpotent lokalt östrogenpreparat (Ovesterin) för de patienter som behandlas adjuvant.

För patienter med metastaserad bröstcancer kan lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin) prövas. Förnyad remissionsbedömning bör göras inom tre månader efter det att preparatet sattes in.

Sammanfattning vaginalt östrogen

Kvinnor som behandlas med aromatashämmare:

- ska undvika samtidig behandling med vaginalt applicerat östrogen
- ska i första hand använda östrogenfri vaginalgel, t.ex. Replens

- rekommenderas använda glidmedel vid samlag
- och som drabbas av klåda ska tänka på svampinfektion och bakteriell överväxt (remiss till gynekolog vid behov), om besvären fortsätter bör man överväga byte till tamoxifen och i så fall välja ett lågpotent vaginalt östrogen i första hand

Referenser

- Akrivis, C., Varras, M., Thodos, A., Hadjopoulos, G., Bellou, A. & Antoniou, N. (2003). Action of 25 microg 17beta-oestradiol vaginal tablets in the treatment of vaginal atrophy in Greek postmenopausal women; clinical study. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 30:229–34.
- Bygdeman, M. & Swahn, M.L. (1996). Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*, 23:259–63.
- Couzi, R.J., Helzlsouer, K.J. & Fetting, J.H. (1995). Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol*, 13:2737–44.
- Fallowfield, L., Cella, D., Cuzick, J., Francis, S., Locker, G. & Howell, A. (2004). Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol*, 22:4261–71.
- Haspels, A.A., Luisi, M. & Kicovic, P.M. (1981). Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas*, 3:321–7.
- Henriksson, L., Stjernquist, M., Boquist, L., Cedergren, I. & Selinus, I. (1996). A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol*, 174:85–92.
- Jozan, S., Kreitmann, B. & Bayard, F. (1981). Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 98:73–80.
- Kendall, A., Dowsett, M., Folkerd, E. & Smith, I. (2006). Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*, 17:584–7.
- Melamed, M., Castano, E., Notides, A.C. & Sasson, S. (1997). Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estriol. *Mol Endocrinol*, 11:1868–78.
- Mettler, L. & Olsen, P.G. (1991). Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas*, 14:23–31.
- Notelovitz, M., Funk, S., Nanavati, N. & Mazzeo, M. (2002). Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 99:556–62.
- Suckling, J., Lethaby, A. & Kennedy R. (2003). Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD001500.

Uppföljning

Stefan Emdin, UNDER OMARBETNING

Efter den primära behandlingen av bröstcancer brukar vanligen någon form av organiserad uppföljning av den behandlade kvinnan ta vid. Uppföljningens utformning och omfattning verkar snarast spegla den lokala/nationella sjukvårdorganisationen och traditionen än 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 man dock försökt sammanställa riktlinjer för uppföljning av kvinnor som opererats för bröstcancer. Goda och läsvärda exempel finns från Storbritannien (Guidelines for surgeons 1995), Australien och Nya Zeeland (Breast cancer management guidelines 1998) och Kanada (A Canadian consensus document 1998).

Varför ett uppföljningsprogram?

De skäl som brukar anges för regelbundna kontroller är följande:

För patientens skull

- För att tidigt fånga upp lokoregionala 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 (Maguire et al. 1995).
- För att tidigt upptäcka och åtgärda kontralateral bröstcancer. För denna grupp kvinnor är riskökningen 3–6 gånger. Regelbunden mammografi av det kontralaterala bröstet bör göras med 18–24 månaders intervall upp till 75–80 års biologisk ålder. Denna verksamhet förväntas leda till tidig upptäckt och bättre bot av kontralateral bröstcancer. Den absoluta risken anges till knappt 1 % 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 (Liljegren et al. 1999).
- För att etablera en trygg och snabb kontakt för patienten att vända sig till vid problem. Detta är sannolikt en mycket viktig livskvalitetsfråga för patienten.

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 inte vill följas upp bör lämpligen informeras om ovanstående och uppmanas till självundersökning och regelbunden mammografi.

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

Patienter med symtom ska utredas utan dröjsmål och på vida indikationer eftersom dessa patienter är oroliga.

Vem ska sköta kontrollerna och hur ofta?

Det är den som har tillräckligt kunskap om sjukdomen i dess aktuella fas och som kan omhänderta hela patienten på ett för henne bra sätt som ska 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 bröstsjuksköterskor 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 vårdkedjan är tydlig och intakt, dvs. informationen om patienten ska vara känd av alla i laget. Ur resurssynpunkt är det önskvärt att använda lägsta effektiva kompetensnivå utan att göra avkall på ovanstående.

En randomiserad studie som jämförde specialistuppföljning med allmänläkaruppföljning visade inga kvalitetsskillnader avseende diagnostik av återfall, oro och ängslan hos patienterna. Allmänläkaruppföljningen var mindre kostsam för sjukvården (Grunfeld et al. 1999). En brittisk randomiserad studie som jämförde en mer intensiv uppföljningsregim med en som var kopplad till vanlig mammografiscreening varje eller vartannat år kunde inte rapportera någon nytta med täta kontroller (Gulliford et al. 1997). En Cochrane-analys av fyra randomiserade studier inkluderande sammanlagt 3 204 patienter visade inte några skillnader avseende överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad när följande frågeställningar studerades: mer tidsmässigt intensiv uppföljning samt mer interventionell uppföljning kontra konventionell uppföljning. Inte heller påverkades resultaten om uppföljningen gjordes av sjukhusspecialist eller av allmänläkare. Rapporten fastslog behovet av forskning om ”sparsam” uppföljning och värdet av regelbunden mammografi i uppföljningsprogrammen.

Riktlinjer

Eftersom den medicinska nyttan med regelbundna kontroller är obevisad måste det vara rimligt att begränsa uppföljningarna till ett minimum och utföra på dem 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. När en uppföljningsrutin bryts förefaller det rimligare att informera patienten om att man inte kunnat visa någon nytta av kontroller men att självundersökning och screening till och med 75 års ålder via de nationella programmen är det väsentliga. Om uppföljningen avbryts är det viktigt att patienten snabbt kan erbjudas ett besök vid nytillkomna symtom.

Nedanstående rutiner är att betrakta som tumregler, men utifrån patientens önskemål och patientens prognosfaktorer kan man göra avsteg från dem. 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 ska följas enligt studieprotkoll och patienter som behandlas enligt nya rutiner kräver ofta tätare kontroll och längre uppföljning.

Tabell 4.

År efter behandling						
	0,5	1	2	3	4	5
Bröstbevarande Stadium CIS-II						
Klinisk undersökning	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej
Mammografi	Nej	Klinisk	Klinisk	Klinisk	Åter till screening	
Mastektomi Stadium CIS-II						
Klinisk undersökning	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej
Mammografi	Åter till screening					

Referenser

A Canadian consensus document. Follow-up after treatment for breast cancer (1998). *Can Med Assoc J*, 158:65–70.

Breast Cancer Management Guidelines (1998). *Aust N Z J Surg*, 68:1–27.

Grunfeld, E., Gray, A., Mant, D., Yudkin, P., Adewuyi-Dalton, R., Coyle, D., Cole, D., Stewart, J., Fitzpatrick, R. & Vessey, M. (1999). Follow-up of breast cancer in primary care vs specialist care: results of an economic evaluation. *Br J Cancer*, 79:1227–33.

Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the United Kingdom (1995). *Eur J Surg Oncol*, 21:1–13.

Gulliford, T., Opomu, M., Wilson, E., Hanham, I. & Epstein, R. (1997). Popularity of less frequent follow up for breast cancer in a randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ*, 314:171–7.

Liljegren, G., Holmberg, L., Bergh, J., Lindgren, A., Tabár, L., Nordgren, H., Adami, H.O. 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 (1999). *J Clin Oncol*, 17:1–8.

Maguire, P., Hopwood, P., Tarrier, N. & Howell, T. (1995). Treatment of depression in cancer patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 320:81–84.