



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

NATIONELLA RIKTLINJER FÖR BEHANDLING AV BRÖSTCANCER

Arbetet har genomförts med stöd av Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation (BRO) och 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 webbplats: <http://www.swebcg.se/index.asp?P=Start>.

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: Överläkare Zakaria Einbeigi, onkologkliniken och docent Stig Holmberg, kirurgkliniken, båda Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Södra regionen: Biträdande överläkare Niklas Loman, Skånes onkologiska klinik, Lund, Skånes Universitetssjukhus.

Biostatistik: Docent Pär-Ola Bendahl, Avdelningen för Onkologi, Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund, Lunds Universitet.

Prognostiska och prediktiva faktorer: Professor Mårten Fernö, Avdelningen för Onkologi, Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund, Lunds Universitet.

Cytologi/Patologi: Överläkare Dorthe Grabau, Labmedicin Skåne, Klinisk patologi, Lund.

Rekonstruktiv kirurgi: Överläkare Jonas Lundberg Plastikkirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Mammografi: Docent Edward Azavedo, Mammografiavdelningen, Röntgenkliniken, Karolinska universitetssjukhuset Solna.

Patientrepresentant: Ordförande i BRO, Elizabeth Bergsten Nordström, Sundbyberg.

Bröstsjuksköterskorepresentanter: Chefssjuksköterska Eva Gustafsson, Onkologiska kliniken och Chefssjuksköterska Agneta Eriksson, Bröstenheten, båda Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Bröstkirurgisk förening: Överläkare Irma Fredriksson, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna (adjungerad).

Bröstonkologisk förening: Överläkare Barbro Linderholm, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (adjungerad); Överläkare Henrik Lindman, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala (adjungerad).

Faktagrupperordförande för uppdatering av Socialstyrelsen Nationella Riktlinjer för bröstcancer: Professor Stefan Emdin, Kirurgiska kliniken Norrlands Universitetssjukhus Umeå (adjungerad).

Styrelsen består av följande fyra personer:

Ordförande: Professor Jonas Bergh, Radiumhemmet Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

Vice ordförande: Professor Jan Frisell, Karolinska Institutet; Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, 171 76 Stockholm.

Sekreterare: Docent Lisa Rydén, Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhuset, Lund.

Sekreterare: Docent Per Malmström Skånes onkologiska klinik, Lund, Skånes 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
INNEHÅLL	4
INLEDNING	12
DEFINITION.....	13
EPIDEMIOLOGI.....	14
DESKRIPTIV EPIDEMIOLOGI	14
ETIOLOGI	15
ANATOMI.....	19
INDELNING AV BRÖSTCANCER.....	21
HISTOPATOLOGISK KLASSIFIKATION (OCH GRADERING).....	21
STADIEINDELNING	21
PROGNOSTISKA OCH BEHANDLINGSPREDIKTIVA FAKTORER.....	24
PROGNOSTISKA FAKTORER I KLINISK RUTIN	24
BEHANDLINGSPREDIKTIVA FAKTORER I KLINISK RUTIN	25
KVALITETSSÄKRING	26
NYA UTVECKLINGSLINJER	26
<i>När ska en faktor användas i klinisk rutin?.....</i>	<i>28</i>
INSAMLING AV BIOLOGISKT MATERIAL	28
<i>Målsättning.....</i>	<i>28</i>
<i>Tumörbank.....</i>	<i>28</i>
<i>Prover.....</i>	<i>29</i>
<i>Hur ska tumörbanken användas?</i>	<i>29</i>
DIAGNOSTIK.....	33
KLINIK	33
BILDDIAGNOSTIK.....	33
<i>Mammografisk hälsokontroll</i>	<i>33</i>

<i>Klinisk mammografi</i>	34
<i>Ultraljud</i>	34
<i>Magnetisk resonanstomografi (MR)</i>	34
<i>Galaktografi</i>	34
<i>Preoperativ indikering och preparatröntgen</i>	35
<i>Utvecklingslinjer bilddiagnostik</i>	35
VÄVNADSPROVER.....	35
LEDTIDER	37
RIKTLINJER FÖR KIRURGI VID INVASIV BRÖSTCANCER	40
KIRURGINS ROLL	40
<i>Bröstbevarande kirurgi</i>	40
<i>Mastektomi</i>	41
<i>Kirurgisk behandling av axillen</i>	42
<i>Kirurgi vid metastaserande sjukdom</i>	43
RIKTLINJER FÖR BEHANDLING	44
<i>Riktlinjer för kirurgisk behandling av patienter med invasiv bröstcancer</i>	44
<i>Riktlinjer för kirurgisk behandling av axillen efter sentinel node-biopsi</i>	44
AKTUELL UTVECKLING OCH FORSKNING	44
<i>Nya utvecklingslinjer avseende bröstbevarande kirurgi</i>	44
<i>Utvecklingslinjer, axillkirurgi</i>	45
RIKTLINJER FÖR BEHANDLING AV BRÖSTCANCER IN SITU	53
DCIS	53
FAKTORER AV BETYDELSE FÖR VAL AV BEHANDLINGSSTRATEGI VID DCIS	54
<i>Morfologisk undersökning och klassifikation</i>	54
<i>Kärnatypi, växttyp, nekroser</i>	54
<i>Avstånd till resektionskanten</i>	54
<i>Storlek</i>	54
<i>Bilateralitet</i>	55

<i>Axillutrymning</i>	55
BEHANDLINGSREKOMENDATIONER	55
<i>Mastektomi (rekommendationsgrad A)</i>	55
<i>Bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling (rekommendationsgrad A)</i>	55
<i>Enbart bröstbevarande kirurgi – FoU (rekommendationsgrad C)</i>	55
<i>Behandlingsöversikt för duktal cancer in situ:</i>	56
<i>Biologiska faktorer</i>	56
LCIS.....	60
<i>Behandling (rekommendationsgrad B)</i>	60
POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING	62
STRÅLBEHANDLING EFTER PARTIELL MASTEKTOMI VID INVASIV BRÖSTCANCER	63
<i>Konventionell strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi</i>	63
<i>Boostdos mot operationsområdet som tillägg till konventionell strålbehandling efter partiell mastektomi</i>	64
<i>Alternativ fraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi</i>	64
<i>Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi</i>	65
STRÅLBEHANDLING EFTER MASTEKTOMI VID INVASIV BRÖSTCANCER	65
<i>Konventionell strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 centimeter</i>	65
<i>Konventionell strålbehandling lokoregionalt efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 centimeter m med 1–3 lgl-metastaser</i>	66
<i>Konventionell strålbehandling lokoregionalt efter mastektomi vid fler än 3 lgl-metaster</i>	66
STRÅLBEHANDLING EFTER PARTIELL MASTEKTOMI VID DUKTAL CANCER IN SITU (DCIS)	67
LEDTIDER FÖR RADIOTERAPI.....	3
SAMMANFATTNING POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING	68
REKOMMENDATIONER GÄLLANDE POSTOPERATIV ADJUVANT STRÅLBEHANDLING	69
<i>Indikationer</i>	69
<i>N0 sjukdom</i>	70
<i>N+ sjukdom</i>	70
<i>N+ sjukdom</i>	71

SYSTEMBEHANDLING	74
ADJUVANT SYSTEMBEHANDLING	74
ETABLERADE RESULTAT FRÅN ADJUVANTSTUDIER	75
<i>Adjuvant behandling med aromatashämmare</i>	<i>79</i>
<i>Adjuvant trastuzumab</i>	<i>88</i>
<i>Bisfosfonater vid tidig bröstcancer</i>	<i>90</i>
<i>Adjuvant bisfosfonatterapi vid tidig bröstcancer</i>	<i>90</i>
<i>Samordning mellan adjuvant tamoxifen ± kemoterapi ± radioterapi</i>	<i>91</i>
<i>Prediktion av vilka som har nytta av behandling eller inte</i>	<i>92</i>
<i>Aktuella frågeställningar för optimering av den adjuvanta terapin</i>	<i>95</i>
BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER FÖR ADJUVANT TERAPI	96
<i>Övergripande rekommendation</i>	<i>96</i>
<i>Kemoterapi</i>	<i>96</i>
<i>Endokrin terapi</i>	<i>97</i>
<i>HER2/neu-positiv primär bröstcancer och adjuvant trastuzumabterapi</i>	<i>97</i>
<i>Adjuvant bisfosfonatterapi</i>	<i>98</i>
NEOADJUVANT TERAPI OCH LOKALT AVANCERAD BRÖSTCANCER	98
<i>Bakgrund</i>	<i>98</i>
<i>Aktuella frågeställningar</i>	<i>100</i>
<i>Behandlingsrekommendationer för neoadjuvant terapi av lokalt avancerad och operabel bröstcancer ...</i>	<i>100</i>
METASTATISK SJUKDOM	101
<i>Bakgrund</i>	<i>101</i>
<i>Hormonell terapi vid metastatisk sjukdom</i>	<i>101</i>
<i>Kemoterapi vid metastatisk sjukdom</i>	<i>104</i>
<i>Bisfosfonater vid metastatisk sjukdom</i>	<i>111</i>
<i>Tillväxtfaktorerna erytropoietin och G-CSF/GM-CSF</i>	<i>112</i>
<i>Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom</i>	<i>112</i>
<i>Behandlingsrekommendationer för metastatisk bröstcancer</i>	<i>113</i>

REKONSTRUKTIV KIRURGI.....	137
KÄNSLOMÄSSIGA REAKTIONER RELATERADE TILL BRÖSTBEVARANDE KIRURGI, MASTEKTOMI OCH REKONSTRUKTION (EVIDENSNIVÅ III, IV)	137
ONKOPLASTIKKIRURGI VID BRÖSTBEVARANDE KIRURGI (EVIDENSNIVÅ III, IV).....	137
REKONSTRUKTIVA TEKNIKER VID BRÖSTBEVARANDE KIRURGI	138
<i>Mobilisering av körtelvävnaden +/- lokal lambå (evidensnivå III, IV)</i>	<i>138</i>
<i>Med anpassad reduktionsplastik (OPB-reduktion) +/- kontralateral reduktionsplastik (evidensnivå III, IV) </i>	<i>138</i>
REKONSTRUKTION EFTER MASTEKTOMI	139
REKONSTRUKTIVA TEKNIKER EFTER MASTEKTOMI	139
<i>Rekonstruktion med implantat.....</i>	<i>139</i>
<i>Rekonstruktion med lambå och implantat.....</i>	<i>139</i>
<i>Rekonstruktion med autolog (kroppsegen) vävnad (plastikkirurgisk kompetens krävs).....</i>	<i>140</i>
<i>Omedelbar rekonstruktion (evidensnivå III, IV).....</i>	<i>140</i>
<i>För- och nackdelar med olika rekonstruktionsmetoder vid omedelbar rekonstruktion (evidensnivå III, IV) </i>	<i>141</i>
<i>Riktlinjer för när omedelbar rekonstruktion vid mastektomi kan tillämpas (rekommendationsgrad B)</i>	<i>141</i>
SAMMANFATTNING	144
BRÖSTCANCERBEHANDLING AV ÄLDRE KVINNOR.....	150
BAKGRUND	150
ALLMÄNNA PRINCIPER FÖR PRIMÄRUTREDNING	152
ALLMÄNNA PRINCIPER FÖR KIRURGI.....	152
POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING	153
POSTOPERATIV ENDOKRIN BEHANDLING	154
POSTOPERATIV KEMOTERAPI	155
POSTOPERATIV TRASTUZUMABBEHANDLING	155
UPPFÖLJNING EFTER BEHANDLING.....	155
FERTILITET OCH GRAVIDITET VID BRÖSTCANCER.....	163
UTREDNING.....	163

<i>Metastasutredning</i>	163
KIRURGI.....	163
<i>Sentinel node</i>	164
STRÅLBEHANDLING.....	164
KEMOTERAPI.....	164
<i>Tidpunkt för start av kemoterapi</i>	164
ENDOKRIN BEHANDLING.....	165
GRAVIDITET EFTER BRÖSTCANCERBEHANDLING.....	166
<i>Förlust av fertilitet</i>	166
<i>GnRH-profylax</i>	166
<i>Embryofrysning</i>	167
<i>Äggfrysning</i>	167
<i>Vävnadsfrysning</i>	167
LOKALA ÖSTROGENBRISTSYMTOM	171
PATOGENES.....	171
BEHANDLING.....	171
<i>Lokalbehandling med hormonella preparat</i>	171
<i>Östriol</i>	171
<i>Östradiol</i>	171
LOKALBEHANDLING MED ICKE-HORMONELLA PREPARAT.....	172
TERAPIREKOMMENDATIONER.....	172
<i>Patienter utan behandlings med aromatashämmare</i>	172
<i>Patienter som behandlas med aromatashämmare</i>	172
SAMMANFATTNING VAGINALT ÖSTROGEN.....	172
UPPFÖLJNING	175
PLANERING.....	175
KONVENTIONELL UPPFÖLJNING.....	175
INTENSIVUPPFÖLJNING.....	175

<i>Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare</i>	175
<i>Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall</i>	176
<i>Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare</i>	176
KONTRALATERAL BRÖSTCANCER	176
RIKTLINJER	176
UTREDNING, UPPFÖLJNING OCH OMHÄNDERTAGANDE AV PERSONER MED MISSTÄNKT ÄRFTLIGT ÖKAD RISK FÖR BRÖST- OCH ÄGGSTOCKSCANCER.....	180
BRÖSTCANCER	180
ÄGGSTOCKS-/ÄGGLEDARCANCER	180
CANCERGENETISK UTREDNING	181
<i>När ska man misstänka ärftlig bröst- eller bröst/ovarialcancer?</i>	181
MUTATIONSSCREENING	182
PRESYMTOMATISK TESTNING AV TIDIGARE FRISKA FAMILJEMEDLEMMAR	182
UPPFÖLJNING AV KVINNOR SOM HAR BEHANDLATS FÖR ÄRFTLIG BRÖST- ELLER ÄGGSTOCKS- /ÄGGLEDARCANCER	184
UPPFÖLJNING AV FRISKA KVINNOR SOM HAR GENOMGÅTT RISKREDUCERANDE KIRURGI	185
EPIDEMIOLOGI.....	185
<i>Bröstcancer</i>	185
<i>Epidemiologisk riskbedömning, bröstcancer</i>	186
<i>Äggstocks-/äggledarcancer</i>	186
BRCA1 OCH BRCA2.....	187
<i>Genetisk epidemiologi</i>	187
<i>Sannolikheten för att finna mutationer i BRCA1 eller BRCA2</i>	187
<i>Sjukdomspenetrans vid BRCA1- och BRCA2-mutationer</i>	187
<i>Kontralateral bröstcancer</i>	188
<i>Duktal cancer in situ</i>	188
<i>Annan cancer vid BRCA1 och BRCA2</i>	189
<i>Etiologi och patogenes vid BRCA1- och BRCA2-associerad cancer</i>	189

KLINISK BILD, TUMÖRBIOLOGI OCH PROG NOS	189
<i>Bröstcancer</i>	189
<i>Äggstockscancer</i>	190
ÄRFTLIGA SYNDROM UTÖVER BRCA1 OCH BRCA2	190
BEHANDLING OCH PREVENTION.....	191
<i>Behandling av ärftlig bröst- och äggstockscancer</i>	191
<i>Kemoprevention</i>	192
<i>P-piller och risk för äggstockscancer</i>	192
<i>Bröstundersökningar</i>	193
<i>Effekter av uppföljningsprogram för bröstcancer</i>	194
RISKREDUCERANDE KIRURGI.....	194
<i>Mastektomi</i>	194
<i>Salpingooforektomi</i>	195
HORMONELL ANTIKONCEPTION OCH ENDOKRIN SUBSTITUTION	196
EVIDENSGRADERING.....	196
<i>Medicinsk terapi vid ärftlig bröstcancer</i>	198

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 åldersstandardiserad 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 bröstcancers 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. Ytterliggare intensiv och omfattande forskning på området har dock inte kunnat fastställa några specifika och klart förebyggbara vanliga bakgrundsorsaker till bröstcancer.

Förutom en stark överrisk i vissa släkter, med ibland till och med en specifik genetisk defekt identifierad (se nedan), finns 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 bröstcancergen 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

- Adami, H.O., Adams, G., Boyle, P., Ewertz, M., Lee, N. et al. (1990). Breast cancer etiology. *Int J Cancer*, 5:22–39.
- 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.
- 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.
- Cancer incidence in five continents (1992). Vol.VI. IARC scientific publications. No. 120. Lyon.
- Statistiska centralbyrån (1992). *Dödsorsaker 1992*. Stockholm.
- 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.
- Kelsey, J.L. (1993 a). Breast cancer: Magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev*, 15:7–16.
- Kelsey, J.L. (1993 b). Breast cancer epidemiology: Summary and future directions. *Epidemiol Rev*, 15:256–63.
- Lambe, M. (1995). *Pregnancy and breast cancer*. Diss. Uppsala Universitet.
- 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. & Hirasama, T. (red.). *Genetic epidemiology of cancer*. S. 289–332. Boca Raton: CRC Press Inc.
- McPherson, K., Steel, C.M. & Dixon, J.M. (1994). Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*, 309:1003–6.
- 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.
- Petit, J.Y., Mouriesse, 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.

Pike, M.C., Spicer, D.V., Dahmouh, L. (1993). Press, M.F. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*, 15:17–35.

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.

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 sternocostalleden som längst ned. Medialt når bröstet sternalranden och lateralt sträcker det sig till främre axillarlinjen, men ofta längre, ibland ända till m. latissimus dorsi. Vävnaden i övre laterala kvadranten fortsätter in i axillen och ibland finns aberrant mammarvävnad högt 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 skirrosa 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 pectoralismuskulerna 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 pectoralismuskulerna, 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 gånger 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 bröstcancerogenes.

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 mikroförcalkningar 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 cancer 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 cancer 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 2011

Sammanfattning av rekommendationer i Sverige

Prognostiska och behandlingsprediktiva faktorer: Tumörstorlek, lymfkörtelstatus, fjärrmetastaser, histologisk grad, ålder, östrogenreceptor (ER), progesteronreceptor (PgR), HER2 och proliferationsmarkör (Ki67).

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, även om antalet återfall är störst under de första fem åren efter sjukdomsdiagnosen. Patienter med receptornegativa tumörer får oftast tidiga återfall, medan det motsatta gäller patienter med receptorpositiva tumörer. 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, i synnerhet extra behandling med cytostatika (Dowsett et al. 2007). Detta måste emellertid vägas mot risken att underbehandla patienten. 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 behandlingskänslighet) 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; dels sjukdomens utbredning i armhålan, hur länge sjukdomen har funnits och kan ha haft tid att breda ut sig, dels 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 formationer, grad av kärnatypi och mitosaktivitet (Elston et al. 1991). Förutom histologisk grad rekommenderas i

Sverige följande övriga faktorer: tumörstorlek, ålder, tillväxtfaktorreceptorn HER2 (c-erbB2), PgR och proliferationsmarkören Ki67 (de Azambuja et al. 2007). Ki67 verkar ha störst betydelse för ER-positiv bröstcancer, som är histologisk grad 2 (Klintman et al. 2010, Aleskandarany et al. 2010). Internationellt används också kärlinvasion som prognostisk faktor (Goldhirsch et al. 2009). Kärlinvasion rapporteras också i Sverige enligt KVAST. Involverade resektionsmarginaler innebär en ökad risk för lokala återfall (se kirurgikapitlet). Andra faktorer, som utvärderas i kliniska studier, är invasivitetfaktorer [urokinas-plasminogen-aktivatorn [uPA och dess inhibitor, PAI-1 (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 denna behandling är osäkert baserad på de konventionella faktorerna (Goldhirsch et al. 2011).

Behandlingsprediktiva faktorer i klinisk rutin

Bestämning av 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). Vid metaanalys har man emellertid inte kunnat visa att PgR har något tilläggsvärde (EBCTCG 2011). 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 sätts ofta till > 10 % infärgade cellkärnor. Brytpunkten 50 % används för att ringa in patienter med höga nivåer av ER och PgR (Goldhirsch et al., 2009). Det finns också andra bedömningssystem där man beaktar både andelen positiva kärnor och färgintensitet (Harvey et al. 1999). I detta arbete har man också visat att även patienter med receptornivåer i intervallet 1–10 % kan svara på behandling. En procent, som gräns för positivitet, finns också med i 2009 års rekommendationer från St Gallen och i ASCO guidelines (Goldhirsch et al. 2009, Hammond et al. 2010). Tidigare nämnd metaanalys och en stor studie från Stockholm uttrycker emellertid tvivel mot att endokrin behandling är meningsfull i intervallet 1–10 % positiva kärnor (EBCTCG 2011, Khoshnoud et al. 2010). Mot denna bakgrund rekommenderar Svenska bröstcancergruppen fortfarande > 10 % som gränsvärde för receptorpositivitet.

Tillväxtfaktorreceptorn HER2 är en prediktiv faktor som behöver vara överuttryckt/amplifierad för att behandlingen med HER2-riktad terapi ska vara meningsfull. Innehåll av HER2 analyseras först med immunhistokemisk (IHC) metod i paraffinbäddat material. Metoden är semikvantitativ och graderas 0,1+, 2+, 3+. 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), CISH (chromatogenic ISH) eller SISH (silver ISH). ISH mäter genamplifiering, dvs. antalet kopior av HER2-genen. De som har ≥ 5 HER2-inmärknings per kärna eller en kvot ≥ 2 klassificeras som HER2-amplifierade. Fall som är negativa med IHC (0/1+) behöver inte analyseras med ISH och de klassas som HER2-normala.

Eftersom innehållet av ER, PgR och HER2 inte alltid är detsamma i primärtumör och i metastas, bör valet av behandling vid spridd bröstcancer baseras på analysresultatet från metastas (Lindström et al. 2010, Thompson et al. 2010).

Kvalitetssäkring

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). Den senast publicerade undersökningen visar en något förbättrad överensstämmelse (kappa-värdet har stigit från 0,54 till 0,68 (Boiesen et al. 2000, Fernö et al. 2005).
- reproducerbarheten är god vid bedömning av ER och PgR, IHC-metod, kappa-värden 0,78 och 0,72 (Chebil et al. 2003). Vid utskicket 2011 var kappa-värdena 0,96 (ER) och 0,69 (PgR) (Gaspar et al. 2011)).
- reproducerbarheten av analys och bedömning av HER2 är god (IHC, kappa-värde = 0,77) respektive mycket god (FISH, kappa-värde = 0,96) (Rydén et al. 2009).

Svenska bröstcancergruppen, bröstcancergruppen inom KVASt och SweQA-bröstcancer (Swedish Quality Assurance) har till uppgift att organisera regelbundna kvalitetssäkringar av histologisk grad, ER, PgR, HER2 och Ki67. KVASt-gruppen har upprättat nya standardiserade riktlinjer för analys och bedömning av Ki67. Kappa-värdet för Ki67 har stigit från 0,54 till 0,74 (Gaspar et al. 2011) 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 och/eller prediktiva värde. Alla metodförändringar gällande ER- och PgR-analys ska valideras mot en tidigare kliniskt validerad metod (Hammond et al. 2010). Dessutom ska alla patologavdelningar som utför analyserna ha intern kvalitetskontroll och delta i externa kvalitetssäkringsprogram.

Nya utvecklingslinjer

Dagens prognostiska och behandlingsprediktiva instrument är relativt okänsliga. Enligt dagens prognosinstrument finns det patienter med god prognos 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
- 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 proteomik. Lovande resultat har erhållits på RNA-nivå (med cDNA-mikroarray eller oligonukleotidarray (van't Veer et al. 2002, van de

Vijver et al. 2002, Wang et al. 2005, Pawitan et al. 2005). 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), på liknande sätt som det går att göra med Ki67 (Klintman et al. 2010, Aleskandarany et al. 2010). Betydelsen av stromala genuttryck har också belysts (Finak et al. 2008, Farmer et al. 2009). Ett alternativt tillvägagångssätt är att med RT-PCR (real-time polymerase-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, tumör-DNA och genetiska normalvariationer i blod skulle kunna användas för att få information om tumörspridning samt för att följa 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). Den snabba utvecklingen inom den molekylära diagnostiken avspeglas av att den Södra sjukvårdsregionen satt igång en prospektiv studie för att undersöka betydelsen av genprofilering på samtliga primära bröstcancrar (SCAN-B). En liknande studie planeras i Stockholmsregionen.

Följande 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. 2009). 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.
- *Cyklin A och PPH3*. Andra proliferationsmarkörer som testas är t.ex. cyklin A (Ahlin et al. 2007, Strand et al. 2011) och mitosmarkören PPH3 (Skaland et al. 2009).
- *Cancerceller, tumör-DNA 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. 2005). 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 detektion av cirkulerande tumörceller i blod (Cristofanilli et al. 2004). Betydelsen av cirkulerande tumör-DNA har nyligen också beskrivits (Leary et al. 2010).
- *Tumörsuppressorgen TP53*. Prekliniska modeller har indikerat att bröstcancrar med muterat *TP53* är resistent mot antracykliner men fortfarande känsliga för taxaner. I en neoadjuvant klinisk studie (EORTC 10994/BIG1-00), där patienter randomiserats mellan taxaninnehållande och icke-taxaninnehållande behandling, har betydelsen av *TP53*-status studerats. Även om *TP53*-status var prognostisk för total överlevnad, gav studien inga belägg för att *TP53* kan användas för att välja mellan taxaner och antracykliner (Bonnetfoi et al. 2011).
- *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*). BRCA-mutationsstatus kan vara

en markör för effekt av cisplatin och parpinhiberande terapi (Byrski et al. 2010, Tutt et al. 2010).

- *Omfattande analyser av gener och genuttryck på DNA-, RNA- och proteinnivå.* Initiala lovande studier måste konfirmeras i stora och välkarakteriserade patientmaterial. Analyserna måste också utvärderas kvalitetsmässigt med avseende på reproducerbarhet, tumörheterogenitet, provhantering etc. Det pågår också arbete för att belysa betydelsen av mikroRNA och epigenetiska förändringar. Sekvensering av hela genomet kommer också att ge nya möjligheter att klassificera bröstcancer.
- *Patientrelaterade faktorer.* Förutom ålder vid diagnos, polymorfier och mutationsstatus diskuteras i dag också betydelsen av andra patientrelaterade faktorer såsom BMI (Body mass index; Ewertz et al. 2011), fysisk aktivitet, 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 har visat sig vara lovande men som i andra har 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 studier och/eller i retrospektiva metanalyser (Altman et al. 1998, Hayes et al. 1998). Exempel på faktorer som uppfyller detta är: uPA och PAI-1 (Look et al. 2002). Den nya faktorn måste också utvärderas i förhållande till redan etablerade faktorer. Ger den någon tilläggsinformation? Innan faktorn kan användas rutinmässigt ska man också ha gjort nödvändig kvalitetssäkring 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).

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. Insamlingen 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. Paraffinbäddad vävnad sparas i princip alltid. Att göra vävnadsarray (tissue microarray) kan vara ett praktiskt sätt att samla paraffinbäddat material från många patienter för att sedan, t.ex. med immunohistokemi och *in situ*-hybridisering, utvärdera betydelsen av nya faktorer. Många nya

arraybaserade tekniker 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 både fixerat och 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 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 cyclin A as prognostic factors in early breast cancer. What are the optimal cut-off values? *Histopathol*, 51:491–8.

Aleskandarany, M., Rakha, E., Macmillan, D., Powe, D., Ellis, I. & Green, A. (2011). MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 127:591–9.

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.

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., Piccart, M., Bogaerts, J. et al. (2011). TP 53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 12:527–39.

Braun, S., Vogl F., Naume B., et al. (2005). A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med*, 353:793–802.

Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. (2010). Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 28(3):375-9.

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.
- Dowsett, M., Goldhirsch, A., Hayes, D.F., Senn, H.J., Wood, W. & Viale, G (2007). International web-based consultation on priorities for translational breast cancer research. *Breast Cancer Res*, 9:R81.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378:771–84.
- 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.
- Ewertz M, Jensen M-B, Gunnarsdóttir K, et al. (2011). Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 29:25–31.
- 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.
- Gaspar, V. & Fernö, M. (2011). Reproducibility study of biomarkers in routine clinical use in breast cancer patients in Sweden. *Eur J Pathol*, 459:71.
- Goldhirsch, A., Ingle, J.N., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thurlimann, B., Senn, H.J. & Panel members (2009). Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*, 20:1319–29.
- Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S., Gelber, R.D., Thürlimann, B., Senn, H-J. & Panel members (2011). Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol*, 22:1736–47.
- Hammond, E., Hayes, D., Dowsett, M. et al. (2010). American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for

- immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*, 28:2784–95.
- 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.
- 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.
- Khoshnoud, M.R., Löfdahl, B., Fohlin, H. et al. (2011). Immunohistochemistry compared to cytosol assays for determination of estrogen receptor and prediction of the long-term effect of adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*, 126:421–30.
- Klintman, M., Bendahl, P-O., Grabau, D., Lövgren, K., Malmström, P, Fernö, M., South Sweden Breast Cancer Group (2010). The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Mod Pathol*, 23:251–9.
- Leary, R.J., Kinde, I., Diehl, F. et al. (2010). Development of personalized tumor biomarkers using massively parallel sequencing. *Sci Trans Med*, Feb 24;2(20):20ra14.
- Lindström, L., Howell, S., Åström, G. et al. (2010). Controversies in the management of metastatic breast cancer: biologic evaluation of breast cancer – should metastases be biopsied?
<http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2010/zds001100000e7.pdf>
- 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.
- 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*, 7:953–64.
- Rydén, L., Haglund, M., Bendahl, P-O. et al. Swedish HER2 Analysis Group (2009). Reproducibility of human epidermal growth factor receptor 2 analysis in primary breast cancer – A national wide survey performed at pathology departments in Sweden. *Acta Oncologica*, 48:860–6.

Skaland, I., Janssen, E., Gudlaugsson, E. et al. (2009). Validating the prognostic value of proliferation measured by phosphohistone H3 (PPH3) in invasive lymph node-negative breast cancer patients less than 71 years of age. *Breast Cancer Res Treat*, 114:39–45.

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. & Jirstrom, K (2006). High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 12:4614–8.

Strand, C., Ahlin, C., Bendahl, P-O. et al. (2011). The combination of the proliferative marker cyclin A, histological grade, and estrogen receptor status in a new variable with high prognostic impact in breast cancer. *Breast Cancer Res Treatment*, 2011 Feb 18. [Epub ahead of print]

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.

Thompson, A., Jordan, L., Quinlan, P. et al. (2002). Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast recurrence in tissue study (BRITS). *Breast Cancer Res*, 12:R92.

Tutt A., Robson M., Garber J.E., et al. (2010). Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376(9737):235-44.

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.

Diagnostik

Leif Bergkvist, Dorthe Graubau och Gunilla Svane, juni 2011

Bröstcancer diagnostiseras i dag dels i ett symtomgivande skede efter att kvinnan känt en knuta eller obehag i bröstet, dels i ett icke-kliniskt symtomgivande skede i samband med hälsoundersökning med mammografi. Vid en bröststenhet är drygt hälften av patienterna diagnostiserade via mammografisk hälsokontroll, resten har kliniska symtom. Majoriteten av de senare tillhör åldersklasser som inte omfattas av screening.

Diagnostiken har traditionellt baserats på klinisk undersökning, mammografi och cytologi, s.k. trippeldiagnostik, numera inte sällan kompletterad med en biopsi med grövre nål för histologisk undersökning (ett absolut krav vid planerad neoadjuvant terapi). Den tekniska utvecklingen och kraven på karakterisering av bröstcancer för att kunna erbjuda en anpassad behandling, har gjort att det nu är mer adekvat att tala om bilddiagnostik och vävnadsprov.

Klinik

En anamnes som penetrerar ärftlighet, reproduktion, tidigare symtom och hormonellt status inklusive eventuell hormonell substitutionsbehandling är grundläggande för bedömningen av symtom eller mammografifynd i bröstet. Hos symtomatiska patienter bör man dessutom belysa duration och typ av symtom, Den fysikaliska undersökningen ska omfatta både bröst och regionala lymfkörtelstationer. Palpationsfynd ska beskrivas i termer av konsistens, storlek i millimeter och läge. De kliniska fynden värderas sedan tillsammans med bilddiagnostik och vävnadsprov. Alla bröstcancerfall ska diskuteras på en gemensam multidisciplinär rond (MDT-konferens).

Bilddiagnostik

Mammografisk hälsokontroll

Socialstyrelsen rekommenderar att alla kvinnor mellan 40 och 74 år bjuds in till allmän mammografisk hälsokontroll och föreskriver att alla kvinnor mellan 50 och 69 år ska bjudas in (Socialstyrelsen 1986, 1998). Alla landsting i Sverige följer denna rekommendation. I randomiserade studier har mammografisk hälsokontroll visat sig minska dödligheten i bröstcancer i screenade åldersgrupper. Mortalitetsreduktionen är i storleksordningen 25 % i hela populationen, och ännu högre bland dem som deltagit i screeningen (Nyström et al. 2002, Tabar et al. 2001, Duffy et al. 2002). Effekten av screening har dock ifrågasatts i en Cochrane-analys, där även överdiagnostik diskuterades (Gøtzsche 2006). Tack vare effektivare adjuvant behandling och organisation är storleken på mortalitetsreduktionen sannolikt lägre i dag än när de första screeningstudierna gjordes (Kalager et al. 2010). Detta emotsägs av en nyligen publicerad holländsk studie som snarast visar att mortalitetsreduktionen ökar med tiden (van Schoor et al. 2011). I dag finns det således inget som övertygande motsäger en mortalitetsreduktion genom mammografisk hälsokontroll, varför rekommendationen från Socialstyrelsen står fast.

Det finns inte någon evidens för alternativa metoder för screening. Två stora studier som analyserat självundersökning som screening har inte kunnat visa någon mortalitetsreduktion (Thomas et al. 2002, Gao et al. 2006, Semiglazov et al. 2003). Ultraljud har för låg sensitivitet

och är för tidskrävande. MR har hög sensitivitet men är mycket tidskrävande och kräver injektion av kontrast, eftersom det är en dynamisk undersökning, och den blir därför också många gånger dyrare än en mammografiscreening. MR kan dock vara av värde för selekterade grupper, t.ex. kvinnor med BRCA1- eller BRCA2- mutation, något som det nya programmet för uppföljning av kvinnor med hereditet förordar.

Som ett kvalitetsmått anges att färre än 5 % av de undersökta bör återkallas för komplettering under prevalensscreeningen och färre än 3 % under incidensscreeningen. Utredning av patologiska fynd vid screeningmammografi ställer särskilda krav. Många av de förändringar som detekteras är icke-palpabla och kräver punktion med ultraljudsvägledning eller stereotaxi.

Klinisk mammografi

Mammografi är förstahandsvalet vid utredning av kliniska fynd i bröstet. Det finns inga absoluta kontraindikationer, men under graviditet, pågående amning och om kvinnan är under 30 år kan ultraljudsundersökning vara förstahandsmetod. I Sverige används ett femgradigt kodsysteem sedan mer än 30 år tillbaka: Kod 1 = normalt fynd, kod 2 = benigt fynd, kod 3 = utredningsfall, kod 4 = malignitetsmisstänkt fynd och kod 5 = malignt fynd. Den kliniska mammografiundersökningens sensitivitet uppgår till cirka 85–90 %. Mammografiundersökningen kan alltså visa ett helt normalt fynd trots att patienten har cancer. Stora, diffust växande, framför allt lobulära cancertumörer är svåra att diagnostisera mammografiskt. Bedömningen försvåras också i mammografiskt täta bröst.

Inför riskreducerande kirurgi, profylaktisk mastektomi ska man göra adekvat bilddiagnostik högst tre månader innan operationen. För yngre kvinnor och kvinnor med hög mammografisk densitet bör man överväga MR, i analogi med bilddiagnostiken vid uppföljning av kvinnor med hereditet för bröstcancer, övriga undersöker man med mammografi.

Ultraljud

I många fall kompletteras klinisk mammografi med ultraljudsundersökning. Ultraljud är förstahandsmetod för kvinnor under 30 år, gravida och ammande kvinnor.

Magnetisk resonanstomografi (MR)

MR kan vara av värde för kvinnor med oklara fynd och täta bröst, särskilt kvinnor med ärftlighet för bröstcancer. Det nya vårdprogrammet för ärftlig bröstcancer rekommenderar MR som bilddiagnostisk undersökning för kvinnor med BRCA1- eller BRCA2- mutation. MR har hög sensitivitet och något lägre specificitet, men specificiteten är mycket en fråga om erfarenhet (Mann et al. 2008). Låg specificitet leder ibland till omfattande utredning av oklara fynd och till och med onödiga diagnostiska ingrepp. När det gäller MR-undersökningar i den preoperativa utredningen av patienten har en engelsk randomiserad studie inte visat någon skillnad i reoperationsfrekvens eller återfall (Turnbull 2010a, 2010b). En randomiserad svensk studie pågår.

Galaktografi

Vid serös eller blodig sekretion från bröstvårtan bör man göra en galaktografiundersökning. Kontrast injiceras då i den mjölkgång från vilken sekretionen kommer, varvid man kan

upptäcka gångectasier, papillom och intraduktala epitelproliferationer. Prov för cytologisk diagnostik av sekretvätska kan tas, men sensitiviteten för tumördiagnostik är låg.

Preoperativ indikering och preparatröntgen

Icke-palpabla förändringar kan indikeras med hjälp av ultraljud eller stereotaktisk teknik; man kan använda ståltråd, kol eller färgtatuering i huden. Det är också viktigt att kartlägga tumörens utbredning innan man påbörjar neoadjuvant terapi; tumörens periferi markeras då med kol- eller annan markering. Som regel bör operationspreparatet röntgas för att fastställa att det verkligen finns en diagnostiserad tumör i preparatet. Vid mycket små tumörer eller små foci av duktal cancer in situ kan förändringen märkas ut med nålar för att underlätta patologens utskärning av preparatet. Även formalinfixerat preparat och paraffinklossor kan röntgenundersökas om behov finns, t.ex. i de fall där det föreligger diskrepans mellan mikroskopiskt fynd och bilddiagnostiken.

Utvecklingslinjer bilddiagnostik

”Functional imaging” för primär bröstcancerdiagnostik och utredning av metastatisk sjukdom kommer rimligtvis att få en ökad betydelse, speciellt för analys av behandlingseffekter inklusive utveckling av ”targeted drugs”. Det är viktigt att man alltid söker morfologiska korrelat, biopsier, till olika röntgenfynd och att respektive tekniks sensitivitet och specificitet blir definierad. Som diskuterats ovan är det viktigt att effekten av olika metoder framgår: Minskar risken för recidiv? Förbättras den bröstcancerspecifika överlevnaden? Minskas behovet av reoperation etc. med hjälp av de nya diagnostiska metoderna?

MR kommer troligen att användas mer i framtiden, även om det ännu är oklart vid vilka indikationer undersökningen kommer att vara indicerad. Utveckling av flera andra intressanta metoder pågår, t.ex. tomosyntes, spektralmammografi och kontrastförstärkt ultraljud. Tomosyntes är en metod som innebär att ett flertal bilder exponeras. Dessa kan sedan läggas samman till en tredimensionell presentation där bröstet kan granskas från ena till den motsatta hudytan. Det finns några publicerade studier, men tekniken används ännu inte i klinisk praxis. Spektralmammografi och kontrastförstärkt ultraljud har båda funnits i mer än 10 år, men det har trots det inte framkommit några klara kliniska indikationer för någon av dem.

PET (positronsemissionstomografi) har testats som alternativ till operation för axilldiagnostik, men kan inte mäta sig i sensitivitet med sentinel node-biopsi (Wahl et al. 2004). PET kan vara användbart för att följa behandlingseffekter vid kemoterapi (Jansson et al. 1995), men svaret är troligen beroende av vilken typ av behandling patienten har fått (Schneider et al. 2010), varför ytterligare utvecklingsarbete behövs innan PET kan tas upp i rutinbruk.

Vävnadsprover

Finnålsbiopsi (FNA) har länge varit standard i utredning av bröstcancer i Sverige. FNA har mycket hög specificitet och även hög sensitivitet, men metoden är undersökarberoende. Det är i princip omöjligt att med cytologi avgöra om en bröstcancer är invasiv eller inte. Om det finns ett entydigt kliniskt och mammografiskt fynd och patienten primärt ska opereras, räcker FNA i allmänhet som preoperativ utredning. I många fall behöver dock diagnostiken drivas vidare med core-biopsi (mellannål eller grovsnål). Core-biopsi har många fördelar, bland annat kan man oftast avgöra invasivitet och göra en bestämning av östrogen- och progesteronreceptorer, liksom HER2, och man kan även få ett mått på proliferation. I

undantagsfall kan man göra receptorbestämning på finnålspunktat, men metoden är inte helt kvalitetssäkrad och bör därför endast användas vid punktion av metastaser där core-biopsi inte är möjlig av tekniska skäl. Punktioner av palpabla förändringar i bröstet behöver inte assistans av radiolog annat än om det föreligger diskrepans mellan det morfologiska fyndet och kliniken och/eller mammografi – ultraljudsfyndet. Vid icke-palpabla förändringar punkteras dessa antingen ultraljudslett, om det säkert går att verifiera rätt förändring, eller genom stereotaktisk punktion. Den senare metoden måste oftast användas i områden med förkalkningar som kan representera DCIS om ultraljudsundersökningen inte helt säkert kan verifiera området.

Om neoadjuvant behandling planeras är core-biopsi obligat, dels för att fastlägga invasivitet, dels för att bestämma tumörkaraktäristika. I de fall då den neoadjuvanta behandlingen inte är så framgångsrik att den leder till komplett remission, rekommenderar man att receptorbestämning och HER2-bestämning också görs på operationspreparatet, eftersom den neoadjuvanta terapin kan ändra på biomarköruttrycket.

Det är också av värde att få korrekt information om lymfkörtelstatus innan neoadjuvant terapi inleds. Behandlingen kan nämligen eradikera tumörinfiltrat i axillkörtlarna, vilket leder till felaktig klassificering av tumören. Kliniskt eller radiologiskt misstänkta lymfkörtlar ska finnålsbiopsieras med ultraljudsledning. Det pågår en studie kring kliniskt negativ axill där man gör sentinel node-biopsi innan den neoadjuvanta behandlingen påbörjas.

Utredningen av mikrokalk kan ibland vara svår. För att undvika onödiga kirurgiska biopsier för att säkert utesluta cancer, måste man förvissa sig om att ett negativt vävnadsprov är representativt. Det innebär att radiologen röntgenundersöker biopsierna för att bekräfta att de är representativa för det mammografiska området innan de skickas till patologen. Patologen får sedan snitta ner biopsierna för att uppvisa kalk i de histologiska snitten. Det händer att patologen inte kan verifiera kalk i snitten, och då är total nedsnittning ett krav. Trots det händer det att ingen kalk kan påvisas i snitten, och då måste representativiteten grundas på att det finns förkalkningar i vävnadsproven vid röntgenundersökningen av bitarna.

Vakuumbiopsi kan underlätta diagnostiken. Man kan använda nålar upp till 8 gauge, vilket ger en vävnadskolv på 4 mm i diameter. Man kan ta flera biopsier från området med kalk genom att rotera nålen utan att behöva sticka flera gånger. Öppen kirurgisk biopsi av oklara förändringar bör i möjligaste mån undvikas. Ett kvalitetsmål är att 90 % av all bröstcancer ska vara diagnostiserad före operation.

För att säkerställa bedömningen vid den multidisciplinära konferensen använder man samma kodsystém för cytologi (C) och nålbiopsi (B) som radiologerna använder. Bokstaven C respektive B kombineras med den kod som beskriver fyndet: 1 = normalt fynd, 2 = benigt fynd, 3 = utredningsfall, 4 = malignitetsmisstänkt fynd och 5 = malignt fynd.

Vid utredning av misstänkta metastaser ska man alltid eftersträva att histologiskt verifiera metastasen. Dels kan radiologiska förändringar som är benigna misstas för att vara metastaser hos patienter som tidigare haft bröstcancer, dels kan metastaser ha en uppsättning markörer som skiljer sig från ursprungstumören. Det har t.ex. visat sig att det finns en diskordans i receptorinnehåll i 30 % av fallen och i HER2-status i 10 % av fallen och att behandlingsstrategin ändras i vart sjätte fall (Simmons et al. 2009, Thompson et al. 2010, Lindström et al. 2010, Wilking et al. 2010). Det är därför viktigt att karakterisera metastaserna så att man kan ge ändamålsenlig behandling. Vid förekomst av metastaser kan man göra

receptorbestämning och in situ-hybridisering av HER2 på cytologiskt material om det inte går att få vävnadsprov.

Ledtider

Det är ofta omvittnat att patienten upplever den första tiden efter att misstanke om cancer har uppstått tills hon fått en klar diagnos som den mest påfrestande. Det är därför av stor vikt att utredningen företas skyndsamt. Det är däremot mycket lite som talar för att någon/några veckors fördröjning har någon avgörande betydelse för prognosen. Ett rimligt mål för tiden från det att patienten söker för symtom eller från det att patienten selekteras från screeningen, är att 80 % av patienterna ska ha en klar diagnos inom 4 veckor.

Referenser

Duffy, S.W., Tabár, L., Chen, H.H., Holmqvist, M., Yen, M.F., Abdsalah, S., Epstein, B., Frodis, E., Ljungberg, E., Hedborg-Melander, C., Sundbom, A., Tholin, M., Wiede, M., Akerlund, A., Wu, H.M., Tung, T.S., Chiu, Y.H., Chiu, C.P., Huang, C.C., Smith, R.A., Rosén, M., Stenbeck, M. & Holmberg, L. (2002). The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer*, 95:458–69.

Gao, D.L., Hu, Y.W., Wang, W.W., Chen, F.L., Pan, L.D., Yuan, Y., Yu, L.D., Qian, F. (2006). [Evaluation on the effect of intervention regarding breast self-examination for decreasing breast cancer mortality]. [Article in Chinese] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 27:985–90.

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography (2006). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001877.

Jansson, T., Westlin, J.E., Ahlström, H., Lilja, A., Långström, B. & Bergh, J. (1995). Position emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation. *J Clin Oncol*, 13:1470–7.

Kalager, M., Zelen, M., Langmark, F., Adami, H.O. (2010). Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*, 23:1203–10.

Lindström, L., Howell, S., Åström, G., Wilking, U., Lidbrink, E., Armstrong, A., Karlsson, E., Hatschek, T. & Bergh, J. (2010). Controversies in the management of metastatic breast cancer: Biologic evaluation of breast cancer – should metastases be biopsied? *American Society of Clinical Oncology*, 1092-9118/09/1-10.

Mann, R.M., Hoogeveen, Y.L., Blickman, J.G. & Boetes, C. (2008). MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat*, 107:1–14.

Nyström, L., Andersson, I., Bjurstam, N., Frisell, J., Nordenskjöld, B. & Rutqvist, L.E. (2002). Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet*, 359:909–19. Review. Erratum in: *Lancet* 2002, 360:724.

Schneider-Kolsky, M.E., Hart, S., Fox, J., Midolo, P., Stuckey, J., Hofman, M. & Ganju, V. (2010). The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. *Breast Cancer Res*, 12:37.

Semiglazov, V.F., Manikhas, A.G., Moiseenko, V.M., Protsenko, S.A., Kharikova, R.S., Seleznev, I.K., Popova, R.T., Migmanova, NSh., Orlov, A.A, Barash. NIu., Ivanova. O.A. & Ivanov, V.G. (2003). [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. [Article in Russian] *Vopr Onkol*, 49:434–41.

Simmons, C., Miller, N., Geddie, W., Gianfelice, D., Oldfield, M., Dranitsaris, G. & Clemons, M.J. (2009). Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Annals of Oncology*, 20:1499–1504.

Socialstyrelsen (1986). *Allmänna råd om hälsokontroll med mammografi SoS Rapport 1986:3*. Stockholm: Socialstyrelsen

Socialstyrelsen (1998). *Hälsoundersökning med mammografi SoS rapport 1998:17*. Stockholm: Socialstyrelsen.

Swedish Organised Service Screening Evaluation Group (2006). Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15:45–51.

Tabár, L., Vitak, B., Chen, H.H., Yen, M.F., Duffy, S.W. & Smith, R.A. (2001). Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*, 91:1724–31.

Thomas, D.B., Gao, D.L., Ray, R.M., Wang, W.W., Allison, C.J., Chen, F.L., Porter, P., Hu, Y.W., Zhao, G.L., Pan, L.D., Li, W., Wu, C., Coriaty, Z., Evans, I., Lin, M.G., Stalsberg, H. & Self, S.G. (2002). Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*, 94:1445–57.

Thompson, A.M., Jordan, L.B., Quinlan, P., Anderson, E., Skene, A., Dewar, J.A., Purdie, C.A., the Breast Recurrence in Tissues Study Group1 (2010). Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res*, 12:92.

Turnbull, L.W., Brown, S.R., Olivier, C., Harvey, I., Brown, J., Drew, P., Hanby, A., Manca, A., Napp, V., Sculpher, M., Walker, L.G. & Walker, S.; COMICE Trial Group (2010). Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technol Assess*, 14:1–182.

Turnbull, L., Brown, S., Harvey, I., Olivier, C., Drew, P., Napp, V., Hanby, A. & Brown, J. (2010). Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomized controlled trial. *Lancet*, 375:563–71.

Wahl, R.L., Siegel, B.A., Coleman, R.E. & Gatsonis, C.G. (2004). Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: A report of the staging breast cancer with PET study group. *J Clin Oncol*, 22:27–285.

van Schoor, G., Moss, S.M., Otten, J.D., Donders, R., Paap, E., den Heeten, G.J., Holland, R., Broeders, M.J. & Verbeek, A.L. (2011). Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer*, Feb 22. [Epub ahead of print]

Wiling, U., Karlsson, E., Skoog, L., Hatschek, T., Lidbrink, E., Elmberger, G., Johansson, H., Lindström, L. & Bergh, J. (2011). HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. *Breast Cancer Res Treat*, 125:553–61.

Riktlinjer för kirurgi vid invasiv bröstcancer

Leif Bergkvist, Per-Ebbe Jönsson, Jan Frisell, Lars Holmberg, Anita Ringberg, juli 2010

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 .

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.

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).

Det råder dock ingen konsensus beträffande definitionen av lokal radikalitet. En noggrann histopatologisk undersökning av samtliga tumörmarginaler är viktig. Denna underlättas om kirurgen tydligt markerar vad som är olika resektionsytor, och orienterar preparatet så att patologen kan avgöra hur resektionen är gjord. De flesta studier 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 det finns undantag (Peterson et al. 1999). Var gränsen går för tillräcklig marginal går är dock oklart. Olika studier har använt olika definitioner, < 1 mm, < 2 mm och < 5 mm. Man kan dock inte se något tydligt mönster för när risken för lokalrecidiv ökar/minskar. En rimlig konklusion är att indikationen för reexcision är tumörväxt i resektionsranden ("tumour on ink") (Singeltary 2002, Luini et al. 2009, Morrow 2009) (evidensnivå II). Risken för lokala återfall påverkas också av en rad tumörfaktorer, och både risken för och tiden till lokalt återfall påverkas av tillägg av adjuvant behandling (Freedman et al. 1999, Morrow 2009).

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 vid strålbehandling 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.

Betydelsen av resektionsmarginalerna har diskuterats vid såväl partiell mastektomi som mastektomi. Marginalens storlek är också här otydligt definierad och varierar mellan olika studier. Risken för återfall tycks vara ökad om marginalen är snäv, speciellt om radioterapi inte givits. Kompletterande bestrålning av bröstkorgsväggen kan således rekommenderas om det finns tumör i anslutning till resektionsranden och reexcision inte bedöms som möjlig (Rowell 2010).

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, men detta har nu ersatts av sentinel node-biopsi.

Klinisk lymfkörtelstatus har låg sensitivitet och specificitet (Sacre 1986). Tumörkaraktistika och kliniska data om tumören räcker inte för att identifiera patienter med lymfkörtelpositivitet (Ravdin et al. 1994). Inte heller är modern bilddiagnostik tillräckligt säker för att kunna ersätta axillkirurgi. Axillutrymning har en hög sensitivitet, 97–98 %, för att detektera metastaser, men den terapeutiska effekten är inte lika tydligt som för den primära bröstkirurgin. Axillkirurgi är därför 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).

Axillutrymning 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 dock armmorbidity (Iven et al. 1992, Kissin et al. 1986, Liljegren et al. 1997, Yeoh et al. 1986) (evidensnivå II). Uppgifterna om prevalensen armmorbidity hos axillutrymda varierar, men sannolikt har omkring 20–30 % av patienterna subjektiva armbesvär postoperativt. Graden av armbesvär ökar med ingreppet omfattning och ytterligare om strålbehandling ges mot axillen.

Risken för armmorbidity 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.

Sentinel node-biopsi vid bröstcancer är i dag rutin. Metoden utvecklades under slutet av 1990-talet och innebär att den första lymfkörteln som dränerar brösttumören (portvaktskörteln) identifieras med hjälp av en radioaktiv isotop och blå färg och analyseras under operationen. Endast om körteln innehåller metastatiska cancerceller utförs axillutrymning, men 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, Bergkvist et al. 2008). 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, 2008) rekommenderas därför nu sentinel node-biopsi som enda stagingprocedur som standard för patienter med negativ sentinel node och en unifokal primärtumör (evidensnivå II). Vid multifokalitet råder viss osäkerhet om metodens sensitivitet. Våra egna studier har talat för en hög andel falskt negativa fall, men detta motsägs av andra internationella studier. Det pågår en svensk–dansk studie där man inkluderat multifokala tumörer med minst 2 cm avstånd mellan härdarna.

Sentinel node är som regel lokaliserad i axillen, men kan i vissa fall, oftast hos medialt belägna tumörer, förekomma på andra lokaliseringar, 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). Värde av att identifiera parasternala SLN är dock oklart men är sannolikt mycket litet.

Intraoperativ analys av SLN sker med fryssnitt och hematoxylineosinfärgning som uppvisar en sensitivitet på 75–80 % (Brogi et al. 2005, Celebioglu 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.

Värde av mikrometastaser har ifrågasatts, men resultat från den svenska kohortstudien talar för att prognosen vid mikrometastaser kan jämföras med den för makrometastaser. Fynd av mikrometastaser bör därför medföra samma prognostiska bedömning som makrometastaser (Andersson et al. 2010).

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. Värde av kirurgisk tumörreduktion vid fjärrmetastasering är ännu

obevisat, men några studier talar för att man kan ha en viss effekt av att avlägsna primärtumören även när fjärrmetastaser finns redan vid diagnostillfället.

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 (rekommendationsgrad A)	Modifierad radikal mastektomi* (om det finns två tumörer i samma kvadrant kan partiell mastektomi övervägas)
Omöjligt att radikalt exstirpera tumören med bra kosmetiskt resultat vid bröstbevarande kirurgi, med kliniskt fri axill** (rekommendationsgrad B)	Mastektomi* + sentinel node-biopsi
Verifierade 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)	Neoadjuvant kemo-, endokrin och/eller radioterapi enligt vårdprogram. Individuellt anpassad kirurgi.
Fjärrmetastaser vid diagnostillfället (rekommendationsgrad B)	Kirurgin i princip palliativ. Individuellt anpassad kirurgisk strategi

* 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. Om finnålssbiopsin är negativ kan man göra sentinel node-biopsi, men kliniskt misstänkta körtlar ska avlägsnas oavsett om de färgar in eller inte.

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/inklusion i studie
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 se om man kan avstå från strålbehandling mot det opererade bröstet för en definierad lågriskgrupp efter bröstbevarande ingrepp. 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 titt sig för stora för bröstbevarande kirurgi men som krympts ner med hjälp av neoadjuvant endokrin- eller cytostatikabehandling. Andra utvecklingslinjer inom onkoplastikkirurgi finns. Forskning pågår för att fastställa om risken för lokalrecidiv är lika efter primär rekonstruktion och enbart mastektomi. Efterfrågan på rekonstruktiv kirurgi ökar och utförs av både bröstkirurger och plastikkirurger. Efter stora sektorresektioner kan det vara aktuellt att omforma bröstvävnaden lokalt alternativt att tillföra en lambå för att uppnå bättre estetiskt resultat. Vid stora bröst kan en samtidig reduktionsplastik av cancerbröstet och/eller det kotralaterala bröstet förbättra förutsättningarna för ett gott estetiskt resultat och symmetri. Hos patienter med stor byst och bröstcancer underlättas dosplaneringen av den postoperativa strålbehandlingen om bröstet förminsas, med minskad risk för akuta och sena strålbiverkningar (Moody et al. 1994, Back et al. 2004). Se även kapitlet om rekonstruktiv kirurgi.

Utvecklingslinjer, axillkirurgi

En nationell kohortstudie har genomförts inom SweBCG 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 och 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 är etablerat som standardingrepp för unifokala tumörer. Flera frågor kvarstår dock när det gäller denna nya metod. Det saknas bland annat långtidsuppföljning av patienter som opererats med enbart sentinel node. En annan fråga som rests är om man behöver utrymma axillen efter positiv sentinel node-biopsi. Det har gjorts ett amerikanskt försök att belysa denna fråga, men denna studie fick avbrytas i förtid på grund av dålig inklusionstakt. De preliminära resultaten antyder dock att risken för återfall inte är högre i gruppen där axillutrymning inte gjorts än i den grupp där axillen utrymts (Guiliano et al. 2010). Fortsatta analyser av detta är därför högintressanta. Det pågår en EORTC-studie där man jämför strålbehandling mot axillen med axillutrymning efter positiv sentinel node. Även dessa resultat blir intressanta att följa.

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. Det pågår för närvarande ett samarbetsprojekt mellan Sverige och Danmark där man explicit studerar frågan om multifokalitet.

Sentinel node-biopsi har använts både före och efter neoadjuvant behandling. Fördelen med att göra sentinel node-biopsi *före* insatt behandling är att stadieindelningen blir korrekt. Det råder dock viss osäkerhet kring huruvida denna är prediktiv för tillståndet i axillen ett halvår senare då själva bröstoperationen görs. Sentinel node-biopsi *efter* neoadjuvant behandling ger korrekt information om axillstatus vid operationen, men detta kan ha påverkats av cytostatikabehandlingen och därmed avspeglar det inte ursprungligt status. Man har därför påbörjat en prospektiv studie av tillförlitligheten av sentinel node i anslutning till neoadjuvant behandling. Studien är tvådelad och man kan ansluta sig till den ena eller till båda. I den första delen av studien görs sentinel node-biopsi före den neoadjuvanta behandlingen, i den andra finns det möjlighet att göra sentinel node-biopsi även efter avslutad neoadjuvant behandling, dvs. i anslutning till den definitiva operationen, följt av en kompletterande axillutrymning.

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.

Andersson, Y., Frisell, J., Sylvan, M., de Boniface, J. & Bergkvist, L. (2010). Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol*, 10:2868–73.

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.

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.

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.

Bergkvist, L., de Boniface, J., Jönsson, P.E., Ingvar, C., Liljegren, G. & Frisell, J. Swedish society of breast surgeons (2008). Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy

in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Ann Surg*, 247:150–6.

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. & Cronin 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., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P.W., Blumencranz, P., Leitch, A. (2010). Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American college of surgeons oncology group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*, 252:426–33.

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.
- Luini, A., Rososchansky, J., Gatti, G., Zurrada, S., Caldarella, P., Viale, G. et al. (2009). The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat*, 113:397–402.
- 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.
- 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, 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.
- Morrow, M. (2009). Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast*, 3:84–6.
- 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.
- Ponzone, 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.
- Rowell, N.P. (2010). Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *Breast*, 19:14–22.
- 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.

Singeltary, S.E. (2002). Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg*, 184:383–93.

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 mastektomerats 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 låriskgrupp. 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'Allessandro, 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 invasiv 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 passent 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 molekyलगenetiska 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 Malmström, Per Karlsson, Zakaria Einbeigi, Tommy Fornander och Jonas Ahlgren, maj 2012

Postoperativ strålbehandling minskar risken för lokala återfall och ökar den bröstcancer-specifika överlevnaden efter både partiell mastektomi och mastektomi. I EBCTCG:s publikation (2005) med metaanalys omfattande 46 studier omfattande 23 500 patienter kunde man förutom förbättrad recidivfri överlevnad även påvisa en signifikant förbättrad total överlevnad efter postoperativ radioterapi.

År 2010 presenterades i Oxford nya uppdateringar av EBCTCG, av vilka metaanalysen av bröstbevarande kirurgi med och utan postoperativ radioterapi publicerades i Lancet 2011. Med ytterligare fem års uppföljning sedan översikten 2005 påvisades en signifikant minskning av totalantalet recidiv (lokal och fjärrecidiv) och signifikant förbättrad total överlevnad. Analyserna av radioterapi efter mastektomi kommer att publiceras under 2013.

I EBCTCG-publikationen från 2005 påvisade man för alla patientgrupper (23 500 randomiserade patienter) en relativ lokalrecidivminskning med två tredjedelar vid fem år och en bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter femton år, vilken var en fjärdedel av storleken på lokalrecidivminskningen (EBCTCG 2005). Den absoluta vinsten, både avseende lokalrecidiv och överlevnad, blir således helt avhängig av hur stor grundrisk för lokalt återfall som man kan förvänta sig beroende på operationsmetod (bröstbevarande kirurgi 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), kvinnor opererade med mastektomi där tumören är > 50 mm eller med fler än 3 lymfkörtelmetastaser. I dessa situationer kan man förvänta sig en kliniskt relevant överlevnadsförbättring för patienter som fått postoperativ strålbehandling.

I äldre randomiserade studier ses små överrisker för annan dödlighet än i bröstcancer, huvudsakligen beroende på ökad dödlighet i hjärt-kärlsjukdom. En stor metaanalys 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 % (EBCTCG 2005). 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 var den absoluta bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten efter femton år 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 majoriteten av biverkningarna blir manifesterade med minst 10 års latens. Att nyare behandlingstekniker är säkrare bekräftas av EBCTCG-rapporten 2011, i vilken man med längre uppföljning fortfarande inte kunde påvisa någon ökad dödlighet av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi.

Postoperativ strålbehandling kan också leda till andra akuta och sena biverkningar som inte manifesterar sig som försämrad överlevnad. 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 studier pågår inom detta område. Om axillen bestrålas ser man på längre sikt också ökad risk för armlymfödem (Swedborg et al. 1981). Det är framför allt vid höga doser per fraktion, hypofraktionering, som plexus brachialis kan påverkas med nervskadesymtom som följd (Johansson et al. 2002). Vid konventionell fraktionering är dessa symtom mycket sällsynta, och latenstiden för majoriteten av fallen är över tio år. Med tanke på risken för bieffekter gäller det att strikt hålla fast vid indikationerna för strålbehandling samt att begränsa stråldoserna till riskorganen.

Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer

Konventionell strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi

Den senaste publikationen av EBCTCG:s metaanalyser 2011 (EBCTCG 2011) omfattar 17 studier av 10 800 patienter med partiell mastektomi som randomiserats mellan antingen postoperativ strålbehandling mot kvarvarande bröstparekym eller ingen postoperativ behandling. Efter tio års uppföljning fann man i den lymfkörtelnegativa gruppen 22,8 % lokala återfall utan strålbehandling jämfört med 7,3 % med strålbehandling. Frekvensen totala återfall (lokal och fjärrecidiv) var 31,0 % för icke-strålbehandlade patienter och 15,6 % efter radioterapi. Den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten var efter femton år 3,3 % och total mortalitetsvinst 2,8 % för de patienter som fått strålbehandling. I den lymfkörtelpositiva gruppen hade 43,0 % fått lokalt återfall efter tio år bland dem som inte strålbehandlats jämfört med 12,4 % av de strålbehandlade. Totala antalet återfall var 63,7 % i den obehandlade gruppen och 42,5 % för strålbehandlade kvinnor. Motsvarande bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter femton år var 8,5 %, och den totala mortalitetsvinsten var 10,7% till förmån för de strålbehandlade. För hela patientgruppen var minskningen av bröstcancermortaliteten vid femton år en fjärdedel av reduktionen av fjärr- och lokalrecidiv vid tio år (evidensnivå 1). Vid jämförelse av större operativa ingrepp som sektorresektion med lumpektomi var lokalrecidivriskerna både utan och med radioterapi lägre efter sektorresektion.

Även om överlevnadseffekten i totalgruppen är tydlig, varierar överlevnadsvinsten påtagligt beroende på hur stor grundrisken för återfall utan strålbehandling är. I hela patientgruppen minskar återfallen i relativa tal med hälften vid tio år och den bröstcancerspecifika mortaliteten har efter femton år minskat med en sjättedel. Den proportionella riskreduktionen varierar litet mellan olika riskgruppen, medan den absoluta effekten varierar mycket. Detta gör att effekterna av strålbehandling är mindre tydlig i lågriskgrupper. I en svensk randomiserad studie (CW-1) har man 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 skulle kunna vara kvinnor > 60 år, med T1-tumörer utan lobulär eller komedoncancer (Liljegren et al. 1997). I SweBCG RT 91-studien visade man att hög ålder och screeningupptäckt tumör innebar lägre risk för lokalrecidiv (Malmström et al. 2003). Det har dock aldrig prospektivt gått att verifiera en sådan lågriskgrupp. Det saknas således vetenskapligt stöd för att avstå från strålbehandling efter partiell mastektomi i lågriskgrupper (evidensnivå 3).

I sju randomiserade studier har lumpektomi med endokrin behandling (tamoxifen) med och utan radioterapi studerats. Dessa studier har inkluderat 4 004 kvinnor med låg risk för återfall

Av dessa var 3 100 östrogenreceptorpositiva. Uppföljningstiden för det stora flertalet har hitintills endast varit fem år. Riskreduktionen för recidiv är inte signifikant skild från övriga grupper och tioårsrisken för recidiv är 22,0 % utan radioterapi och 8,7 % med radioterapi (EBCTCG 2011).

I en svensk randomiserad multicenterstudie av bröstbevarande kirurgi med och utan radioterapi sågs efter femton år över 20 % recidivrisk i gruppen ER + > 64 år med screeningupptäckta tumörer. Det innebär att endokrin behandling alltid bör ges om man avstår från radioterapi (Malmström et al. 2010). Detta studeras för närvarande i en svensk kohortstudie av utelämnad strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi.

En svensk retrospektiv populationsstudie har gjorts av bröstrecidiv bland cirka 4 700 kvinnor som behandlats med partiell mastektomi (Fredriksson et al. 2001). Den visar risken med att extrapolera information från randomiserade studier till situationer som inte studerats, vikten av att följa etablerade vårdprogram samt att följa upp behandlingsresultaten även utanför studier. 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 selekterats på grund av förmodade lågriskkriterier för bröstcancerrecidiv, hade över 30 % av dem fått bröstcancerrecidiv 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 inkluderade närmare 5 500 patienter minskade risken för återfall med 16 Gy boost. Efter tio års uppföljning noterades 4,3 % lokala recidiv för boostgruppen jämfört med 7,3 % i gruppen som endast fått konventionell strålbehandling. Boost minskade recidivrisken i alla grupper. Vinsten med boost var högst hos yngre kvinnor (≤ 40 år), 23,9 % recidiv jämfört med 13,5 % (Bartelink et al. 2007). Det estetiska resultatet var dock något sämre efter boost.

Någon överlevnadsskillnad kunde inte påvisas i denna studie. En mindre studie (drygt 1 000 patienter) visade liknande resultat (Romestaing et al. 1997). Sammanfattningsvis minskar boostdos lokalrecidivrisken, men den absoluta minskningen är stor endast hos unga kvinnor (< 40 år) (evidensnivå 1).

Alternativ fraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi

Den fraktionering som är mest använd och studerad är 2 Gy. Hypofraktionering har jämförts med konventionell fraktionering, 50 Gy/25 fr, i fyra studier. En metaanalys av dessa fyra studier omfattande 7 095 patienter gjordes av the Cochrane Collaboration 2010 (Owen 2006, START A START B och Whelan et al. 2007). I de randomiserade studierna jämfördes konventionell fraktionering utan och med boost med hypofraktionering, 39–42,5 Gy på 13–16 fraktioner. Patienterna har följts i fem år i två studier och i tio år i övriga två. Man kunde inte påvisa några skillnader avseende lokalrecidiv, total överlevnad, akuta strålreaktioner, sen fibros och kosmetiskt utfall, och för alla utfall var den relativa risken mycket nära 1. Längst

uppföljning hade Whelans studie, från vilken ytterligare uppföljning rapporterats men som inte är inkluderad i metaanalysen (Whelan et al. 2010). Inte heller i denna rapport kunde man påvisa några signifikanta skillnader. Majoriteten av patienterna var över 50 år och hade tumörer i storleken 1–3 centimeter utan lymfkörtelmetastaser. Antalet patienter under 50 var begränsat, och i en studie ingick inte patienter med mycket stor bröstvolym (evidensnivå 1 för patienter över 50 år). Vid hypofraktionering rekommenderas nu 42,5 Gy/16 fraktioner, enligt Whelan, eftersom denna studie har längst uppföljning. Denna fraktionering rekommenderas också i riktlinjer från ASTRO 2011 (Smith BD et al. 2011).

Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi.

Majoriteten av återfall efter partiell mastektomi är lokaliserade i närheten av den ursprungliga tumörsektorn. Detta har gjort att man initierat flera studier som jämfört 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 var resultatet 20 % återfall vid ”limited fields radiotherapy” jämfört med 11 % vid ”wide fields radiotherapy”. I gruppen duktala invasiva cancertumörer var skillnaden endast 15 % (LF) jämfört med 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, brakyterapi eller med modern 3D extern strålbehandling. När volymen begränsas kan man också ge högre doser per fraktion, och på så sätt förkorta behandlingsperioden. Goda resultat har noterats i flera fas 1- och fas 2-studier. En randomiserad studie med TARGIT-teknik med fyra års uppföljning publicerades 2010 (Vaidya et al. 2010). Med denna korta uppföljning sågs inga signifikanta skillnader, men eftersom en stor andel av recidiv i bröstet diagnostiseras år 5–15 är längre uppföljning nödvändig innan det går att ta ställning till om partiell bröstbestrålning kan ersätta radioterapi mot allt kvarvarande bröstparenkym. Flera andra internationella randomiserade studier pågår, 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 centimeter

Enligt flera internationella riktlinjer (Eusoma, ASCO) anses strålbehandling indicerad om risken för lokalt återfall efter enbart kirurgi överstiger 20 % på tio år. Denna risknivå överskrids vid mastektomi av tumörer > 5 cm, oberoende av lymfkörtelstatus (Katz et al. 2000, Recht et al. 1999). Litteraturöversikten från EBCTCG (2005) visar generellt två tredjedelars relativ recidivminskning efter postoperativ strålbehandling och en bröstcancerspecifik överlevnadsvinst som är en fjärdedel så stor. 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 centimeter med 1–3 lgl-metastaser

Behovet av strålbehandling är vetenskapligt oklart efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 cm men med 1–3 lgl-metastaser. Tre randomiserade studier (två danska och en kanadensisk) visar tydlig överlevnadsvinst för patienter med lymfkörtelmetastaser, framför allt i subgruppen med 1–3 lgl-metastaser (Overgaard et al. 1997, Ragaz et al. 1997, Overgaard et al. 1999). Detta kan dock bero på att lokalrecidivnivån i de obestrålade kontrollgrupperna i de danska studierna var hög, 30 % efter tio år, möjligen beroende på utrymning av få lymfkörtlar i axillen (sju i medianantal) och inte standardiserad kirurgi. I patientmaterial från andra 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, Killander et al. 2007). I dessa studier var medianantalet utrymda lymfkörtlar 11–17 stycken. Med den höga nivå av lokala återfall som ses i de danska studierna finns det utrymme för en kliniskt relevant överlevnadsvinst, vilket inte är klarlagt att det gör efter adekvat kirurgi och adekvat systemisk behandling. Enligt ASCOs och Eusomas riktlinjer är rutinmässig strålbehandling inte indicerad vid detta tillstånd, eftersom risken för lokoregionalt återfall inom tio år är < 20 %.

I en analys som gjorts av 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 i följande tre fall: få utrymda fria lymfkörtlar (< 10) eller ålder < 40 år eller vaskulär invasion kring tumören (Karlsson et al. 2007).

Tesen att strålbehandla vid 1–3 positiva körtlar stöds också av den uppdaterade metaanalysen från EBCTCG som presenterades i Oxford 2010 samt MA 20 som presenterades på ASCO 2011 (Whelan 2011). I MA 20 sågs en signifikant bättre fjärrecidivfri överlevnad efter fem år och i metaanalysen påvisades en överlevnadsvinst av RT i denna grupp (evidensnivå 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. Samtliga randomiserade studier avslutades dessutom före introduktionen av sentinel node-teknik för evaluering av axillstatus, vilket skulle kunna medföra en stadiemigration. I gruppen med 1–3 lgl-metastaser varierar recidivrisken mycket, varför det är väsentligt att kunna dela upp dessa patienter i subgrupper med olika risk för återfall. Detta studeras i SUPREMO, en pågående stor internationell multicenterstudie av effekten av radioterapi mot toraxväggen för patienter med 1–3 lymfkörtelmetastaser (www.SUPREMO.com).

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

Mastektomi vid fler än 3 lgl-metaster innebär att risken för lokoregionalt återfall efter tio år är över 20 %. Denna subgrupp skall alltid erbjudas postoperativ radioterapi. I absoluta tal blir lokalrecidivminskningen större än 14 % (EBCTCG 2005) och bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten blir från 4 % och uppåt beroende på grundrisken för lokalt återfall (evidensstyrka 1).

Majoriteten av studier som visat reduktion av lokalrecidiv och förbättrad överlevnad har inkluderat parasternala lymfkörtlar i targetvolymen. Lokalrecidiv i detta område är ovanligt utan radioterapi, och strålning av detta område kan öka risken för kardiovaskulära sena biverkningar. En nyligen fullrekryterad randomiserad EORTC-studie studerar betydelsen av bestrålning av parasternala lymfkörtlar. I avvaktan på resultatet från denna studie rekommenderar den svenska arbetsgruppen för radioterapi vid bröstcancer att dessa lymfkörtelstationer inte inkluderas i strålbehandlingen.

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 jämfört med 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). En stor studie från Svenska bröstcancergruppen med 1 046 patienter och en medianuppföljningstid på 5,2 år visar också den på liknande siffror. Den kumulativa femåriga lokalrecidivfrekvensen var 22 % bland dem som inte strålbehandlats jämfört med 7 % bland de strålbehandlade (Emdin et al. 2006) (evidensnivå 1).

År 2010 publicerades en metaanalys av fyra randomiserade studier av radioterapi vid DCIS (EBCTCG 2010). Denna visar att alla subgrupper av DCIS har signifikant färre lokalrecidiv efter radioterapi; således var det inte möjligt att identifiera någon subgrupp vid vilken radioterapi kunde undvaras. Någon påverkan på överlevnadstid påvisades inte. Precis som vid invasiv cancer är vinsten med behandling beroende av den absoluta risken för recidiv.

Ledtider för radioterapi

Det föreligger inga randomiserade studier av intervall mellan operation och påbörjad radioterapi.

Betydelsen av intervall mellan operation och radioterapi har analyserats med multivariat teknik i studier där denna fråga inte var primär endpoint. Längre intervall var inte signifikant som riskfaktor för recidiv (Benchalal 2005). I en studie från IBCSG kunde man inte heller påvisa någon överrisk för lokalrecidiv upp till tjugo veckor om patienterna erhållit adjuvant endokrin behandling. (Karlsson et al. 2011)

Operationssåret måste läka före strålbehandlingen påbörjas, och således bör intervallet vara minst tre veckor. Ur patientsynpunkt är det väsentligt att väntetiden inte blir för lång. Ledtiderna för radioterapi är också beroende av tillgängliga resurser för radioterapi, något som varierar mellan de olika svenska sjukvårdsregionerna

För patienter som får endokrin terapi bör ledtiden för att påbörja radioterapi efter operation vara högst 6 veckor. Efter avslutad kemoterapi bör ledtiden vara 4–5 veckor. 80 % av patienterna bör påbörja behandling inom dessa tidsintervall (rekommendationsgrad C).

Sammanfattning postoperativ strålbehandling

För invasiv bröstcancer finns det data med evidensstyrka 1 för att postoperativ strålbehandling minskar risken för återfall med hälften och ökar den sjukdomsfria överlevnaden med en sjättedel (EBCTCG 2011). Efter mastektomi finns också data med evidensgrad 1 för att radioterapi minskar lokalrecidiv med två tredjedelar och förbättrar överlevnaden efter 15 år med en fjärdedel av lokalrecidivminskningen för tumörer större än fem centimeter. Den absoluta nyttoeffekten beror på grundrisken utan stålbehandling. Om den lokala återfallsrisken är större än 20 % inom tio år kan man förvänta sig en klinisk 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. (2007). *J Clin Oncol*, 25:3259–65.
- EBCTCG (2005). *Lancet*, 366:2087–106.
- EBCTCG (2011). *Lancet*, 378:1707–16.
- EBCTCG (2005). Overview of the randomised trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 41:162–177.
- Emdin, S.O. et al. (2006). *Acta Oncol*, 45:536–43.
- Fisher, B. et al. (1998). *J Clin Oncol*, 16:441–52.
- Fredriksson, I. et al. (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.
- Karlsson, P. et al. (2011). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80:398–402.
- Katz, A. et al. (2000). *J Clin Oncol*, 18:2817–27.
- Killander, F. et al. (2007). *Eur J Cancer*, 43:2100–8.
- 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.
- Malmström, P. et al. (2010). *Cancer Res* 70 (24 Suppl) 346s 4-10-03 abstract.
- Overgaard, M. et al. (1999). *Lancet*, 353:1641–8.
- Overgaard, M. et al. (1997). *N Engl J Med*, 337:949–55.
- Poortman, P.M. et al. (2008). *Cancer radiother*, 12:565–70.
- Ragaz, J. et al. (1997). *N Engl J Med*, 337:956–62.
- Recht, A. et al. (1999). *J Clin Oncol*, 17:1689–700.
- Ribeiro, 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.
- Smith, B.D. et al. (2011). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81:59–68.
- Swedborg, I. et al. (1981). *Cancer*, 47:877–81.
- Vaida, J.S. et al. (2010). *Lancet*, 376:91–102.
- 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. (2010). *N Engl J Med*, 362:513–20.
- Whelan, T. et al. (2011). *J Clin Oncol*, abstract.

Rekommendationer gällande postoperativ adjuvant strålbehandling

Indikationer

För alla bröstcancerpatienter medför radioterapi minskad risk för lokalrecidiv. Denna positiva effekt måste vägas mot biverkningar av radioterapi. 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.

N0 sjukdom

Efter partiell mastektomi:

Standardbehandlingen är strålbehandling mot kvarvarande del av opererat bröst. 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) (rekommendationsgrad A).

Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. Om det efter denna fortfarande är oklart om tumören är radikalt avlägsnad föreslås boost mot operationsområdet så att slutdosen där blir 66 Gy.

*Alternativ fraktionering vid lägre risk för återfall är 2,66 Gy 5 dagar/vecka till 42,5 Gy (rekommendationsgrad A) Detta fraktioneringsmönster rekommenderas för kvinnor ≥ 50 år.

kvinnor ≥ 65 år med T1-tumör, unifokal, inte lobulär, Grad 1–2, hormonreceptorpositiv som får endokrin terapi kan erbjudas inklusion i SweBG:s kohortstudie av bröstbevarande kirurgi utan postoperativ behandling.

Efter mastektomi:

Vid T1–T2-tumörer (≤ 5 cm) som är radikalt avlägsnade ges ingen strålbehandling (rekommendationsgrad A).

Vid T3–T4-tumörer (> 5 cm) eller vid utbredd multifokal växt ges strålbehandling mot toraxväggen. Dos 2 Gy 5 dagar/vecka till 50 Gy (rekommendationsgrad A).

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 till 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 (evidensnivå 1, rekommendationsgrad A).

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

För kvinnor ≥ 50 år ges hypofraktionerad radioterapi. Dos 2,66 Gy 5 dagar/vecka till 42,6 Gy (16 fraktioner). Denna fraktionering ges inte om boost är indicerad och inte heller vid lokoregional radioterapi (rekommendationsgrad A).

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

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

Strålbehandling mot lymfkörtelstationer bör övervägas om något av nedanstående föreligger (rekommendationsgrad B):

– > 20 % positiva av undersökta lgl

– histologisk grad 3

– ålder ≤ 40 år

– lymfovaskulär invasion ≥ 4 lgl-metastaser

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

* Det finns ingen biologisk klar skiljelinje mellan 3- respektive 4 lgl-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 lgl-metastaser en sådan grupp.

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

N+ sjukdom

Efter mastektomi:

Vid radikalt opererad tumör i bröstet och adekvat axillutrymning, minst åtta utrymda lymfkörtlar, gäller följande avseende bestrålning av toraxvägg och lymfkörtelstationer.

T1–T2-tumörer:

– 1-3 lgl utan riskfaktorer enligt nedan.

– Ingen radioterapi (rekommendationsgrad A).

T1–T2-tumörer:

– 1–3 lgl-metastaser (rekommendationsgrad B).

Strålbehandling mot lymfkörtelstationer bör övervägas om något av nedanstående föreligger:

- > 20 % positiva av undersökta lgl
- histologisk grad 3
- ålder ≤ 40 år
- lymfovaskulär invasion

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

≥ 4 lgl-metastaser:

Strålbehandling mot thoraxvägg (oavsett primärtumörens storlek då risken för lokalrecidiv är 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 (rekommendationsgrad A).

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

Tabell 1. Adjuvant radioterapi.

Adjuvant radioterapi			
N-status	T-status (mm)	Operation	Strålbehandlingsområde
0	0–50	Bröstbev.	Bröst*#
	0–50	Mastektomi	Inte strålbehandling (Inte SB)
	>50	Mastektomi	Toraxvägg
1–3 met.,	0–50	Bröstbev.	Bröst*#, alt. bröst+ regional**
	0–50	Mastektomi	Inte SB alt. thoraxvägg + regional **
	> 50	Mastektomi	Toraxvägg + regional
≥ 4 met.	0–50	Bröstbev.	Bröst *+ regional
	0–50	Mastektomi	Toraxvägg + regional
	> 50	Mastektomi	Toraxvägg + regional
<p>* Boost mot operationsområdet efter bröstbevarande kirurgi om kvinnan ≤ 40 år</p> <p>** Strålbehandling mot regionala lymfkörtelstationer övervägs vid något av följande föreligger:</p>			

≥ 20 % lymfkörtelratio (positiva/undersökta), histologisk grad 3, ålder ≤ 40 eller lymfovaskulär invasion.

Hypofraktionering vid vänster- och högersidiga tumörer, ålder ≥ 50. Ges inte när boost är indicerad.

Se riktlinjer för teknik vid radioterapi vid bröstcancer.

Systembehandling

Huvudansvarig författare Johan Ahlgren med bistånd av professor Jonas Bergh som ansvarat för tidigare versioner.

Bidrag till tidigare versioner har lämnats av Charlotta Dabrosin, Per Karlsson, Per Malmström och Lisa Rydén, december 2010

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 IIs-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

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. De prediktiva faktorer som används i dag är hormonreceptorpositivitet, som indikerar effekt av endokrin behandling, och HER2-positivitet som indikerar effekt av trastuzumab. Hög proliferation uppmätt med Ki-67 är en oberoende prognosfaktor, medan det är mer oklart om denna faktor även har prediktivt värde för nytta av kemoterapi (Yerushalmi et al. 2010).

Om risken för återfall är i nivån 5–10 % med tio års uppföljning utan adjuvant behandling anser de flesta att den absoluta effekten av kemoterapi är för liten för att vara motiverad. Däremot kan man överväga adjuvant hormonell behandling av receptorpositiv bröstcancer vid motsvarande risknivå. Om risken för återfall är större, som för lymfkörtelnegativa patienter med riskfaktorer och alla lymfkörtelpositiva patienter, är det allmänt accepterat att ge adjuvant behandling. För dessa är risken för återfall 20–30 % eller högre. Biologisk ålder och allmäntillstånd är också viktiga parametrar att ta med i diskussionen med patienten.

Cirka 145 000 kvinnor har ingått i olika randomiserade studier med syftet att utvärdera värdet av adjuvant 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 randomiserade studier inom området för adjuvant bröstcancerterapi.

Etablerade resultat från adjuvantstudier

Nedanstående slutsatser är baserade på resultaten av EBCTCG:s översiktsartiklar.

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 1998b). Motsvarande mortalitetsreduktion med postoperativ tamoxifenterapi i ett år är 12 %, två år 17 % och fem år 26 %. För bröstcancermortalitet 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) oavsett lymfkörtelstatus (EBCTCG 2005). Bröstcancermortaliteten 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).

Kunskapen om biverkningar av adjuvant tamoxifen i 5 år baseras till stor del på den senaste metaanalysen (EBCTCG 2005) som omfattar 7 512 behandlade och 7 000 kvinnor som ingått i obehandlad kontrollgrupp. Tamoxifen ökar risken för endometrie-cancer med en faktor 3 (1,9 mot 0,6/1 000 kvinnor) Incidensen av venös tromboembolism är också ökad hos de behandlade, men man har inte kunnat påvisa någon statistiskt signifikant ökad mortalitet i vare sig endometrie-cancer eller venös tromboembolism (EBCTCG 2005). Den totala dödligheten av annan sjukdom än bröstcancer visade ingen skillnad, 0,8 %, i båda grupperna. I en analys av vaskulär mortalitet i tamoxifen- respektive kontrollgruppen fann man fler dödsfall i tamoxifengruppen, 189 mot 169 (EBCTCG 2005), vilket motsvarar 0,27 % i absoluta tal. Detta kan förklaras av att den sammanlagda observationstiden är längre i tamoxifengruppen på grund av minskad bröstcancermortalitet.

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. 2005). Detta är potentiellt mycket viktig information när man överväger valet mellan adjuvant tamoxifen- och adjuvant aromatashämmande 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). Observera att enbart 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 bröstcancermortalitet. 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 bröstcancermortalitetsreduktion 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 erhöll 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. Estimaterna utgår också 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 (AI) verkningsmekanism är att minska cirkulerande östrogener genom att blockera omvandlingen av bland annat androstendion till estradiol, vilket framför allt sker perifert i fettvävnad. AI 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 aromatisering och 20 % i testes. Produktionen i testes tycks inte blockeras med AI, varför AI 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 AI jämfört med fem års behandling med tamoxifen
- Två till tre års behandling med tamoxifen följt av 2–3 års behandling med AI till en total behandlingstid på fem år samt den omvända sekvensen
- Förlängd behandling där man studerat nyttan av AI insatt efter cirka fem års behandling med tamoxifen

Fem års direkt behandling med aromatashämmare

Nyligen publicerades en metaanalys av studier där man jämfört AI med tamoxifen (Dowsett et al. 2010). Artikelnen innehöll en sammanslagning av data från de två stora studier som jämfört AI i fem år med tamoxifen i fem år, dvs. ATAC-studien (anastrozol vs. tamoxifen) och BIG1-98-studien (letrozol vs. tamoxifen). Denna analys omfattade 9 856 patienter med i medeltal 5,8 års uppföljning, 7,1 år i ATAC studien och 4,3 år i BIG1-98-studien. I studierna exkluderades patienter med ER-negativitet och patienter med okänt ER-status. Resultaten visar att AI är effektivare än tamoxifen; AI ger nämligen en signifikant minskning av risken

för recidiv där den relativa riskminskningen för de första 5 åren var 23 % (SE 5 %) och den absoluta riskreduktionen vid 5 år var 2,9 % (SE = 0,7 %). Vid 8 år var skillnaden 3,9 % (SE = 1,0 %). Vinsten av aromatashämmare avseende bröstcancerdödlighet var inte signifikant, vid 5 år och 8 år var skillnaden 1,1 % respektive 0,5 %. För död av annan orsak utan bröstcancerrecidiv såg man en icke-signifikant försämring med AI på 0,2 % respektive 0,5 %. Följaktligen var det heller inte någon skillnad i total överlevnad med en icke-signifikant vinst av aromatashämmare, 0,85 % vid 5 år och 0,2 % vid 8 år. En orsak till att AI, trots en klar minskning av recidivrisk, inte ger någon säkerställd överlevnadsvinst kan vara att effekten på fjärrmetastaser tycks vara något mindre än effekten på isolerade lokala recidiv och kontralateral cancer (relativ riskminskning med 16 % för metastaser och 30 % för lokala/kontralaterala). Denna heterogenitet var dock inte formellt signifikant ($p = 0,08$) (Dowsett et al. 2010). Andra tänkbara orsaker är dels den relativt korta uppföljningstiden, dels att BIG1-98-studien försvagas på grund av att 25 % av dem som randomiserades till 5 års tamoxifen bytte till letrozol efter det att tidiga data visat en fördel för letrozol (Mouridsen et al. 2009). Metaanalysen kunde inte påvisa någon skillnad i effekt mellan olika åldersgrupper, lymfkörtelstatus eller differentieringsgrad. Däremot fanns det en statistiskt signifikant högre effekt av AI bland PgR-negativa jämfört med PgR-positiva (test för heterogenitet $2p = 0,02$). Denna skillnad härrörde dock uteslutande från ATAC-studien varför fyndet måste tolkas försiktigt (Dowsett et al. 2010).

Tidigare publikationer har beskrivit skillnader i biverkningsprofilen mellan AI och tamoxifen. Från ATAC-studien rapporterade Howell och medarbetare (2005a) 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. I en artikel om livskvalitet (Fallowfield et al. 2004) gav anastrozol signifikant mer besvär med torra slemhinnor än tamoxifen, 16,3 % vs. 8,4 %, även dyspareuni var vanligare hos anastrozolgruppen, 17,8 % vs. 7,5 %. För letrozol har man sett en ökad frekvens av frakturer, artralgi och hyperkolesterolemi jämfört med tamoxifenarmen (Coates et al. 2007). Samtidigt såg man fler trombemboliska händelser, vaginalblödningar, värmevallningar och nattsvettningar i tamoxifenarmen. Antalet dödliga händelser var 11 i letrozolearmen jämfört med 5 i tamoxifenarmen ($p = 0,48$). För grad 3–5 hjärtevents var p -värdet $< 0,01$ (Coates et al. 2007).

Sekventiell behandling med tamoxifen följt av aromatashämmare eller vice versa

I metaanalysen av AI jämfört med tamoxifen (Dowsett et al. 2010) ingick även en kohort med 9 015 patienter som ingått i studier med 2–3 års behandling med tamoxifen följt av AI till totalt fem års behandling. I tre av studierna, ARNO, ABCSG VIII och ITA, bytte man till anastrozole ($n = 4 973$) (Boccardo et al. 2006, Jakesz et al. 2005) och i en studie, IES, ($n = 4 042$) undersökte man sekventiell behandling med byte till exemestan (Coombes et al. 2004). I metaanalysen var medeluppföljningstiden 3,9 år räknat från tidpunkten för byte av terapi. Uppföljningstiden från diagnos var cirka 2 år längre. Man fann en relativ riskminskning på 29 % (SE = 6 %) motsvarande en absolut minskning på 3,1 % (SE = 0,6%) cirka 5 år efter diagnos och 3,6 % (SE = 1,1 %) cirka 8 år efter diagnos. Sekventiell behandling var också signifikant mer effektiv med avseende på bröstcanceröverlevnad, relativ riskreduktion 22 % (SE = 9 %) med en absolut vinst på 0,7 % (SE = 0,3 %) cirka 5 år efter diagnos och 1,7 % (SE = 0,8 %) vid cirka 8 år. Motsvarande siffror för total överlevnad visade en signifikant vinst för sekvensbehandling 1,1 % (SE = 0,5) samt 2,2 % (SE = 1,0). Denna del av metaanalysen kunde inte påvisa någon skillnad mellan olika åldersgrupper, PgR-status, lymfkörtelstatus eller tumörgrad. Att sekvensbehandling med AI → tamoxifen

visar en överlevnadsvinst jämfört med tamoxifen i 5 år medan AI i 5 år inte givit någon bevisad överlevnadsvinst kan delvis bero på att sekvensstudierna (med undantag för ABCSG VIII) randomiserade patienter som var recidivfria efter 2–3 års behandling med tamoxifen. Detta kan ha selekterat fram en population som varit mer lämpad för behandling med AI.

Biverkningsbilden för exemestan jämfört med tamoxifen har tidigare rapporterats med signifikant färre gynekologiska symtom, muskelkramper och trombemboliska händelser för exemestan men samtidigt signifikant mer artralgi och diarréproblem (Coombes et al. 2004). Det fanns även en trend till mer frakturer för sekventiell behandling med exemestan.

Den enda publicerade studien som innehåller den omvända sekvensen är BIG-1 studien som förutom de två monoterapiarmarna innehöll två olika sekvensarmar: letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år samt tamoxifen i 2 år följt av letrozole i 3 år (Mouridsen et al. 2009). Sammanlagt 6 182 kvinnor med en medianuppföljning på 71 månader ingick i analysen. Primärt gjorde man jämförelser mellan tre av armarna, letrozol, letrozole→tamoxifen och tamoxifen→letrozole. Dessa tre armar omfattade sammanlagt 4 634 patienter med 68 månaders medianuppföljning (Mouridsen et al. 2009). Fem års sjukdomsfri överlevnad för letrozol var 87,9 %, för letrozole→tamoxifen 87,6 % samt 86,2 % för tamoxifen→letrozole. HR för jämförelsen letrozole→tamoxifen jämfört med letrozole var 0,96 (95 % CI 0,76–1,21) och motsvarande för tamoxifen→letrozole vs. 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 7,3 % recidiv i de båda grupperna letrozole→tamoxifen och letrozole fem år (Mouridsen et al. 2009). Studiens upplägg var att testa om sekvensbehandling var bättre än monoterapi i 5 år. Utifrån detta måste studien betraktas som negativ. Toxicitetsdata var förenliga med läkemedlets redan tidigare kända biverkningsprofiler (Coates et al. 2007).

Aromatshämmare efter cirka fem års behandling med tamoxifen

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 5 år jämfört med placebo (Goss et al. 2003) (evidensnivå II). Studien inkluderade 5 187 patienter och medianuppföljningen var 2,5 år. Studien avbröts vid den första interimanalysen då man fann en förbättrad sjukdomsfri överlevnad med letrozol jämfört med placebo, 93 % respektive 87 %. Studiens blindning bröts i oktober 2003, varvid placebogruppen erbjöds byte till aktiv behandling. Drygt 60 % av placebogruppen sattes då på letrozole. En uppdaterad publikation som bygger på alla händelser fram till oktober 2003 har publicerats (Goss et al. 2005). Man fann en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad med HR 0,58 (95 % CI 0,45–0,76). För fjärrmetastafri överlevnad sågs också en vinst: HR 0,60 (0,43–0,84). Den absoluta förbättringen för sjukdomsfri överlevnad var 4,6 % vid 4 år och för fjärrmetastafri överlevnad 2,9 %. Total överlevnad visade ingen signifikant skillnad: HR 0,82 (0,57–1,19). I en predefinierad subgruppsanalys fann man dock att lymfkörtelpositiva patienter hade en signifikant överlevnadsvinst med HR 0,61 (0,38–0,98). Som förväntat gav letrozole biverkningar såsom artralgi, vallningar och alopeci. I en ny rapport från MA-17, som presenterades på San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS 2009 (goss 2009), analyserade man resultat för de 889 kvinnor som var premenopausala vid det primära diagnostillfället, alltså cirka 5 år innan de togs in i studien. I denna grupp var den absoluta riskreduktionen för recidivfri överlevnad med förlängd endokrin behandling 10,1 %,

motsvarande HR 0,25 ($p < 0,0001$). Motsvarande effekt bland de primärt postmenopausala var 3,3 % respektive HR 0,69 ($p = 0,0008$). För overall survival (OS) var förbättringen i överlevnad 2,8 % för de premenopausala (inte signifikant).

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 som ledde till en snedfördelning mellan armarna, 387/856 patienter ingick i anastrozolearmen.

Vid flera centra i Sverige pågår en randomiserad studie, SOLE-studien, där man inkluderar patienter efter 4–6 års initial adjuvant behandling med AI eller tamoxifen. Patienterna randomiseras mellan letrozole kontinuerligt i 5 år och letrozole givet intermittent med fyra stycken 3 månader långa uppehåll under 5 års behandling.

Sammanfattning av endokrin behandling av postmenopausala kvinnor

Som framgår av översikten ovan är det klart visat att 5 års behandling med AI jämfört med 5 års tamoxifen ger en statistiskt minskad risk för återfall med en absolut riskminskning på cirka 4 % vid ER-positiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor (Dowsett et al. 2010) (evidensnivå I). 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 med en absolut riskminskning på 3–4 % samt en förbättring av total överlevnad med 1–2 % (Dowsett et al. 2010 (evidensnivå I). Den omvända sekvensen AI följt av tamoxifen stöds inte av samma grad av evidens, men resultaten från en stor randomiserad studie ger ändå sett stöd för att använda letrozole följt av tamoxifen (Mouridsen et al. 2009) (evidensnivå II). Med tanke på biverkningsprofilen för aromatashämmare, (osteoporos, ledvärk samt ökad incidens av hyperkolesterolemi i jämförelse med tamoxifen) respektive tamoxifen (endometrie cancer, venös tromboembolism) är det en tilltalande tanke att behandla en stor del av de postmenopausala ER-positiva patienterna med sekventiell endokrin terapi.

Patienter med ER-positiv bröstcancer som primärt är premenopausala men som under 5 års behandling med tamoxifen blir postmenopausala bör erbjudas förlängd adjuvant behandling med letrozole. Sådan behandling är självklart behäftad med biverkningar, varför förlängd endokrin terapi i första hand rekommenderas för kvinnor med riskfaktorer såsom lymfkörtelmetastaser.

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 även hos postmenopausala. En individuell bedömning där man väger in det lämpligaste läkemedlet med hänsyn till individens sjukhistoria och riskprofil för andra sjukdomar ska alltid göras. Patienter som utvecklar biverkningar av tamoxifen ska informeras om möjligt byte till aromatashämmare och vice versa.

Faktaruta 2.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">* Adjuvant behandling med AI är endast dokumenterad för den postmenopausala gruppen.* Primär adjuvant behandling med AI ger efter åtta års uppföljning cirka 4 % absolut reduktion av bröstcancerrelaterade händelser. När det gäller bröstcancermortaliteten ser |
|--|

man en icke-signifikant reduktion på 0,3 % efter åtta år, i stort sett samma bild för totalöverlevnad, reduktion 0,2 % som är icke-signifikant.

- * Två till tre års tamoxifen följt av två till tre års aromatashämmarbehandling ger en absolut reduktion av bröstcancerrelaterade händelser med 3,5 %, medan totala mortaliteten reduceras med cirka 2 % efter åtta år.
- * Två års letrozole följt av tamoxifen i tre år har i en studie indikerat likvärdiga resultat med letrozole i fem år.
- * Receptorpositiva cancrar med hög proliferation anses representera luminal B-typ av bröstcancer. Dessa har sämre prognos och bör erbjudas kemoterapi.

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 kemoterapin påbörjats är mycket svårbedömda vad gäller menopausalstatus 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. I en nyligen publicerad dansk-svensk studie var frekvensen amenorré 77 % efter FEC × 7. Bland kvinnor upp till 40 år var frekvensen 38 %, och för dem > 40 år var den 89 % (Rosendahl et al. 2009). Motsvarande resultat från andra studier har varit 22–61 % för kvinnor under 40 år och 61–97 % för kvinnor över 40 år (Del Mastro et al. 1997, 2006). Olika regimer har rapporterats ge något olika risk för amenorré: CMF i 6 cykler i 20–75 % av fallen (Bines et al. 1996), men när det gäller taxaninnehållande regimer tycks dessa i stort sett ligga inom samma risknivåer som rena antracyclinregimer (Abusief et al. 2010, Berliere et al. 2008, Davis et al. 2005, Martin et al. 2005, Tham et al. 2007).

Aromatashämmare (AI) till den pre- och perimenopausal 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 perimenopausal kvinnan ökar detta i sin tur risken för att den kvarvarande funktionen i ovarierna ska få en extra skjuts och återuppta hormonproduktionen. Därmed kan folliklarna utvecklas, vilket i sin tur leder till en ökad produktion av androgen och östrogen från ovarierna. 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 postmenopausal 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 postmenopausal 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 kemoterapin. Det finns en risk för att AI kan framkalla östrogenproduktion i perimenopausala ovarier, vilket kan leda till att man inte uppnår en adekvat antiöstrogen effekt. 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.

Faktaruta

- Före AI-behandling ska postmenopausalt status vara säkerställt genom:
 - bilateral ooforektomi eller
 - ålder > 60 år eller
 - ≤ 60 år och menopaus minst 12 månader innan cancerbehandling och i frånvaro av annan hormonell behandling
- Postmenopausalt status kan inte kontrolleras med FSH och LH hos kvinnor som nyligen behandlats med kemoterapi eller tamoxifen.

Dosintensiv adjuvant kemoterapi

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, 1997a). 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).

Värdet av gruppvis doseskalation av doxorubicin studerades också 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).

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 jämfört 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 høgdoskemoterapi har studerats i femton randomiserade studier med totalt 5 589 patienter (Basser et al. 2006, Coombes et al. 2005) (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 mærgstød 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 mærgstødde 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 mærgstød høgdoskemoterapi. Metaanalyser må påvisa en överlevnadsvinst i storleksordningen enstaka procent, men man bør 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 mærgstød høgdoskemoterapi.

Faktaruta 3.

- * Epirubicin i dosen 100 mg/m² jämfört med 50 mg/m² ger 12 % absolut överlevnadsvinst för den högre epirubicindosen.
- * Benmærgstød høgdoskemoterapi 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 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 såg man vid en medianuppföljning på 69 månader en statistisk 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 %). 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.

Effekten av docetaxel stöds av studien TAC mot FAC med 1 491 patienter som 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). Man såg även 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. 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 (De Laurentiis et al. 2008). Effekten av taxaner vid lymfkörtelnegativ bröstcancer har säkerställts i och med att 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 > 20 mm, G2–3, ER-negativ, ålder < 35 år). Randomiseringen skedde mellan TAC $\times 6$ och FAC $\times 6$. Den sjukdomsfria överlevnaden var bättre i TAC-armen, HR 0,67 (95 % CI 0,48 \times 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 amendment 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)..

En direkt jämförande studie mellan paclitaxel och docetaxel givet efter AC $\times 4$ omfattar även en jämförelse mellan dosering veckovis och var tredje vecka för båda substanserna (Sparano et al. 2008). Denna fyrarmade 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 bör nämnas att en stor ($n = 4 162$) randomiserad studie (TACT) som jämförde FE₆₀C $\times 4 \rightarrow$ docetaxel₁₀₀ $\times 4$ vs. FE₆₀C $\times 8$ /FE₆₀C $\times 4 \rightarrow$ iv CMF $\times 4$, efter en medianuppföljning på 62 månader rapporterades som negativ med avseende på sjukdomsfri överlevnad HR 0,95 (95 % CI 0,85–1,08) (Ellis et al. 2009). Tänkbara orsaker till detta oväntade fynd diskuteras i en brevkommentar i den aktuella.

I en nyligen publicerad finsk–svensk studie (Joensuu et al. 2009) där 1 500 kvinnor med lymfkörtelpositiv eller lymfkörtelnegativ bröstcancer randomiserades mellan docetaxel₈₀ $\times 3$ följt av FE₇₅C $\times 3$ och en experimentarm med 3 cykler av docetaxel₆₀ + capecitabin följt av 3 cykler E₇₅C + capecitabine fann man en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad i capecitabinarmen, HR 0,66 (95 % CI 0,47–0,94). I absoluta tal sågs en förbättring från 89 % till 93 % vid 3 år. På grund av biverkningar fick behandlingen oftare avbrytas i capecitabinarmen jämfört med kontrollarmen (24 % respektive 3 %).

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 var 168 jämfört med 202, med fördel för den dostäta armen. Den totala överlevnaden var statistiskt signifikant bättre för tvåveckorsregimen ($p = 0,049$). Även en tysk studie med dostät och sekventiell dosering av epirubicin, paclitaxel och cyklofosamid har visat bättre effekt med denna strategi jämfört med konventionell kemoterapi. (Möbus et al. 2010). I den dostäta armen var femårsöverlevnaden 77 % jämfört med 82 % i den konventionella, vilket motsvarar en riskreduktion på 24 % ($p = 0,0285$). Man såg dock även mer toxicitet i den dostäta armen, bland annat 4 fall av myeloisk leukemi/MDS jämfört med inget fall i standardarmen. Strategin behöver 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 %.
- * Paclitaxel givet veckovis är mer effektivt än paclitaxel givet var tredje vecka.
- * Dostät taxaninnehållande kemoterapi har i två studier visat bättre 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. Resultat från fyra 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 påbörjas efter paclitaxel. I FinHer-studien gavs nio veckors trastuzumab samtidigt med antingen docetaxel eller vinorelbin. Patienterna fick därefter tre cykler med FE₆₀C (Joensuu et al. 2006).

Samtliga studier har visat en signifikant effekt på antalet 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). 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. Detta innebär att resultaten i HERA och i de tidigare rapporterade sammanslagna amerikanska studierna är signifikanta med avseende på total överlevnad, men detta fynd saknas i FinHer-studien, sannolikt beroende på låg styrka.

I en uppdatering av N9831 på San Antonio BCS 2009 med femårsuppföljning rapporterades separata resultat för de två armarna med trastuzumab (Perez et al. 2009). I jämförelsen AC→paclitaxel vs. AC→paclitaxel→tzmb visade trastuzumabarmen bättre sjukdomsfri överlevnad med HR 0,70 (95 % CI 0,57–0,86). Resultaten för sekventiell vs. samtidig trastuzumabstart tillsammans med taxan (AC→paclitaxel+tzmb→tzmb) visade en fördel för sistnämnda med HR på 0,75 (0,60–0,94). Beroende på multipla analystillfällen var inte p-värdet formellt signifikant. För total överlevnad sågs en icke-signifikant förbättring med trastuzumab tillsammans med taxan jämfört med sekventiell behandling, HR 0,79 (0,5–1,08).

I HERA-studien utvecklade 0,6 % av patienterna allvarlig hjärtsvikt, och systolisk dysfunktion noterades hos 3 % (Suter et al. 2007). I NSABP B31-studien rapporterades hjärtsvikt eller hjärtdöd hos 4,1 % i trastuzumabarmen (Tan-CHiu et al. 2005) och i N9831-studien var motsvarande data 2,8 % och 3,3 % för sekventiell behandling respektive trastuzumab tillsammans med taxan (Perez et al. 2008). Man bör dock vara försiktig med jämförelser mellan olika studier, bland annat då olika kemoterapiregimer använts, t.ex. kan risken för hjärtsvikt vara större när trastuzumab ges efter doxorubicin jämfört med epirubicin. Även 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 19 % 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. Denna studie uppdaterades i San Antonio 2009 med 65 månaders uppföljning (Slamon et al. 2009). Totalt 3 222 patienter ingick i studien som var trearmad: AC × 4 → docetaxel × 4 (A) vs. AC × 4 → docetaxel × 4 + tzmb i ett år med start tillsammans med docetaxel (B) vs. Docetaxel + carboplatin × 6 + tzmb i ett år med start tillsammans med cytostatika (C). Sjukdomsfri överlevnad var signifikant bättre för arm B och C jämfört med kontrollarmen med HR 0,64 (0,53–0,78) respektive 0,75 (0,63–0,90). Absolut skillnad var 9 % respektive 6 % vid 5 år. Man såg även en signifikant överlevnadsvinst för både B och C i jämförelse med A: HR 0,63 (0,48–0,81) respektive 0,77 (0,60–0,99). Förekomsten av hjärtsvikt grad 3–4 var signifikant mer vanlig i arm B i 21 fall. Motsvarande siffror för arm A och C var 7 respektive 4 fall.

Sammantaget föreligger alltså evidensnivå I för den primära endpointen sjukdomsfri överlevnad för de nu publicerade studierna av antracyclinnehållande kemoterapi 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-taxaninneåll och trastuzumab.
- * Den totala behandlingstiden med trastuzumab är ett år. Trastuzumab bör påbörjas samtidigt med taxanbehandling, men trastuzumab ska inte ges parallellt med antracyklinterapi.
- * Docetaxel + carboplatin i kombination med trastuzumab är ett alternativ för patienter med förhöjd risk för hjärtsjukdom.

Bisfosfonater vid tidig bröstcancer

Adjuvant bisfosfonatterapi 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 & Stockler 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 givna peroralt.

Det har funnits en förhoppning att mer potenta bisfosfonater givna intravenöst skulle kunna minska risken för återfall i bröstcancer. Detta studerades i en österrikisk fyraarmad studie (ABCSG 12) som inkluderade 1 800 premenopausala kvinnor med ER-positiv och/eller PR-positiv bröstcancer. Dessa randomiserades till tamoxifen + LHRH-analog eller anastrozole + LHRH-analog (Gnant et al. 2009). De endokrina behandlingarna gavs med eller utan zoledronat (Z). Studien har 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 %. Den nyligen rapporterade AZURE-studien visar dock negativa resultat (Coleman et al. 2010). Studien rekryterade 3 360 patienter, varav 3 208 behandlades med kemoterapi med eller utan endokrin terapi och 152 enbart fick endokrin terapi. Patienterna randomiserades mellan enbart standardbehandling och tillägg med Z 4 mg intravenöst givet som 6 doser med 3–4 veckors intervall, 8 doser med 3 månaders intervall och sedan 5 doser med 6 månaders intervall till totalt 5 års behandling. Medianuppföljningen var 58,6 månader. Sjukdomsfri överlevnad, som var den primära effektvariabeln, visade ingen skillnad (HR 0,98, 95 % CI 0,85–1,13). Bland patienter som var premenopausala och ER-positiva (motsvarande patienterna i ABCSG 12) sågs inte heller någon effekt av Z. Däremot sågs en överlevnadsvinst i den postmenopausala subgruppen (Coleman et al. 2010). Sammanfattningsvis saknas alltså klara evidens för att använda Z som adjuvant terapi vid bröstcancer

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. 2009). Vid behandling av osteoporos hos kvinnor utan bröstcancer men med hög frakturrisik är förstahandsalternativet bisfosfonater med tillskott av 1 g kalcium och 800 IE D-vitamin

dagligen, andrahandsalternativet är HRT/SERM. Det sistnämnda är dock kontraindicerat vid bröstcancer. Behandling med bisfosfonater bedöms minska risken för kotfrakturer med cirka 50 %, i absoluta tal cirka 5 % (Läkemedelsverket 2009). 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, och en allt större andel ges aromatashämmare som har 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. I AZURE-studien angav riskerna till 0,8 % vid 5 års behandling med Z (Coleman et al. 2010). Dåligt tandstatus är en riskfaktor för osteonekros, varför tandläkare ska bedöma patienter med dålig munhygien. Invasiva tandingrepp ska undvikas under behandlingen med zoledronat.

Patientens behov av bisfosfonatterapi baseras på en individuell bedömning där bentäthetsmätning bör utgöra grund för beslutet. Ett annat alternativ är att använda sig av beräknad risk för osteoporosbetingad fraktur där > 15 % risk inom 10 år vilket är den gräns som tillämpas. Det riskberäkningsformulär som rekommenderas av WHO är tillgängligt på Internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Ett tredje alternativ är att ge bisfosfonatterapi mer rutinmässigt 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 ges till patienter som har en förhöjd risk för osteoporosbetingad fraktur, t.ex. T-score < -2, tidigare osteoporosfraktur, steroidbehandling, aromatashämmar- eller GNRH-behandling.

Samordning mellan adjuvant tamoxifen ± kemoterapi ± radioterapi

Det finns inga helt konklusiva data om hur kemoterapin ska integreras med tamoxifenbehandling. De flesta anser dock att tamoxifen bör ges efter avslutad kemoterapi;

bland annat därför att tidigare data har visat en risk för antagonism mellan tamoxifen och kemoterapi. Den viktigaste studien i sammanhanget (SWOG-8814, INT-0100) har nyligen uppdaterats och publicerats med en medianuppföljning på 8,9 år (Albain et al. 2009). Studien omfattade 1 477 postmenopausala patienter med lymfkörtelpositiv ER-positiv bröstcancer. Den innehöll tre armar: tamoxifen i fem år vs. CAF × 6 följt av tamoxifen i 5 år samt CAFT där 5 års tamoxifen påbörjades samtidigt med kemoterapi. Studien visade dels att de två kemoendokrina armarna gav signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad med HR 0,76 (95 % CI 0,64–0,91) motsvarande en absolut förbättring från 48 % till 57 %. Skillnaden i total överlevnad var näst intill signifikant med HR 0,83 (0,68–1,01, p = 0,057). För de två kemoendokrina armarna fanns det en trend mot bättre sjukdomsfri överlevnad med den sekventiella armen, HR 0,84 (0,70–1,01, p = 0,061) och tioårsestimaten var 60 % respektive 53 %. För total överlevnad såg man en numerisk skillnad på 10 % vid 10 år till fördel för sekventiell terapi, men den skillnaden var inte signifikant (p = 0,30) (Albain et al. 2009) (evidensnivå II). Den starka trenden mot en fördel för sekventiell behandling har lett till att de flesta stora vårdprogramgrupper rekommenderar sekventiell terapi när tamoxifen används. Det finns inga data när det gäller hur aromatashämmare ska kombineras med kemoterapi.

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 & Yarnold 2005). Det finns retrospektiva studier som visar att man möjligen får en ökad risk för lungfibros om man samtidigt ger radioterapi och tamoxifen (Bentzen et al. 1996). Dessa observationer har dock inte kunnat styrkas i andra undersökningar (Lind et al. 2002). För aromatashämmare är data avseende sekvensen i förhållande till radioterapi mycket knapphändiga, endast en liten randomiserad fas 2-studie med 150 kvinnor finns rapporterad (Azria et al. 2010). Hälften av patienterna fick starta med letrozole 3 veckor innan radioterapi, och hälften fick börja 3 veckor efter. Studien visade ingen skillnad avseende akut dermatit och inte heller subkutan fibros efter 2 års uppföljning. Livskvalitetsjämförelsen visade heller ingen skillnad

Faktaruta 7.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">* Adjuvanta terapier bör i princip ges i sekvens, dvs. kemoterapi följt av radioterapi/endokrin terapi.* Adjuvant trastuzumabterapi bör påbörjas parallellt med taxaninnehållande terapi och ges sedan parallellt med eventuell radioterapi och efterföljande endokrinbehandling. |
|--|

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 stora patientmaterial och att data ska valideras (Eden et al. 2004, Michiels et al. 2005). Exempel på en analysmetod som redan är kommersiellt tillgänglig för klinisk verksamhet är en 21-geners assay som visat sig kunna ge prediktiv information om den potentiella behandlingsnyttan av cytostatika. I en studie (Paik 2006) där man utnyttjade paraffinbäddat arkiverat tumörmaterial från en tidigare kontrollerad studie omfattande kvinnor med lymfkörtelnegativ ER-positiv bröstcancer, delades tumörerna in i tre grupper med avseende på genexpressionen. Man fann att de med en hög ”recurrence score” (RS) fick en markant förbättrad fjärrmetastastfri överlevnad om man la till cytostatika av typen CMF till tamoxifen (Paik 2006). Förbättringen motsvarade HR 0,26 (0,13–0,53) och i absoluta tal 27,6 % (SE 8,0 %). Bland de kvinnor som hade en tumör med låg RS sågs ingen säker vinst med tillägg av CMF, HR 1,31 (0,46–3,78). Data har nu publicerats från en studie med motsvarande upplägg men där lymfkörtelpositiva patienter med ER-positiv tumör ingick (Albain et al. 2010). Man undersökte interaktionen mellan RS och behandling i form av tamoxifen eller CAF följt av tamoxifen. Det primära effektmåttet var sjukdomsfri överlevnad, och man fann en signifikant interaktion ($p = 0,029$). De med låg RS hade ingen nytta av tillägget med CAF, HR 1,02 (0,54–1,93), medan de med hög RS hade nytta av CAF med HR 0,59 (0,35–1,01) och tioårsestimaten för sjukdomsfri överlevnad var 55 % respektive 43 % (Albain et al. 2010).

Urokinas-type plasminogen activator (uPA) och dess plasminogen activator inhibitor (PAI-1) är en validerad prognosfaktor som anses ha högsta möjliga vetenskapliga evidens angående klinisk användbarhet för bröstcancer (Harbeck et al. 2002a, 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.

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. 2009). Behandlingsstrategier och riskfaktoranalys i enlighet med St Gallen-kriterierna kan detaljstuderas i tabell 2 och 3 (Goldhirsch et al. 2009). 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.

Tabell 2. *Treshholds^a for treatment modalities.*

Treatment modality	Indication	Comments
Endocrine therapy	Any ER staining ^b	ER-negative and Pg- positive are probably artefactual [73]
Anti-HER2 therapy	ASCO/CAP HER2-positive [< 3096 intense and complete staining (IHC) or FISH $< 2.2+$] ^b	May use clinical definitions
Chemotherapy In HER2-positive disease (with anti-HER2 therapy)	Trial evidence for trastuzumab is limited to use with or following chemotherapy ^b	Combined endocrine therapy + anti-HER2 therapy without chemotherapy in strongly ER- positive, HER2-positive is logical but unproven
In triple-negative disease	Most patients ^{b, c}	No proven alternative: most at elevated risk
In ER-positive, HER2-negative disease (with endocrine therapy)	Variable according to risk ^b	Se tabell 3

- a) Most factors are continuous but a binary decision needs to be made at some level.
- b) Patients with tumours of < 1 cm in size without axillary nodal involvement and without other features indicating increased metastatic potential (e.g. vascular invasion) might not need adjuvant systemic therapy. If the tumour is, however, endocrine responsive, endocrine therapy should be considered.
- c) Medullary carcinoma, apocrine carcinoma, and adenoid cystic carcinoma do not require chemotherapy due to low risk despite being triple negative (provided that, as is usually the case, they have no axillary node involvement and no other signs of increased metastatic risk).

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologist; IHC, immunohistochemistry

Tabell 3. Chemodocrine therapy in patients with ER-positive HER2-negative disease.

	Relative indications for chemoendocrine therapy	Factors not useful for decision	Relative indications for endocrine therapy alone
Clinicopathological features			
ER and PgR	Lower ER and PgR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation	High ^a	Intermediate ^a	Low ^a
Nodes	Node positive (four or more involved nodes)	Node positive (one to three involved nodes)	Node negative
PVI	Presence of extensive PVI		Absence of extensive PVI
pT size	< 5 cm	2.1–5 cm	≤ 2
Patient preference	Use all available treatments		Avoid chemotherapy-related side-effects

Multigene arrays			
Gene signatur ^b	High score	Intermediate score	Low score

- a) Conventional measures of proliferation include assessment of Ki67-labelling (e.g. low, ≤ 1596 ; intermediate, 1696–3096; high, < 3096 [77] and pathological description of the frequency of mitoses. The reliability of these measures will vary in different geographic settings. First-generation genetic signatures contain genes sampling the ER, HER2, and proliferative pathways [78, 79]. Meta-analysis indicates that much of the prognostic information in these signatures resides in their sampling of proliferative genes [80], but their respective total scores may be the only form in which information is provided at present and could be used in this component of assessment of relative indications for chemotherapy.
- b) The panel agreed that validated multigene tests, if readily available, could assist in deciding whether to add chemotherapy in cases where its use was uncertain after consideration och conventional markers.

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; pT, pathological tumour size (i.e. size of the invasive component); PVI, peritumoral vascular invasion.

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 data för både adjuvant kemoterapi och endokrin terapi med tamoxifen/anastrozole som indikerar sämre effekt av behandlingen för patienter som har mindre biverkningar (Cuzick et al. 2008, Rosendahl et al. 2009). Ett exempel på detta koncept är den färdigrekryterade men ännu inte rapporterade SBG 2000-1-studien som undersöker värdet av doseskalering av FEC-terapi på basis av leukocytotoxicitet jämfört med konventionellt doserad FEC. Individuell dosadaptation ingår också som frågeställning i den pågående PANTHER-studien (SBG 2004-1/ABCSG 25/GBG 53-studien) som studerar värdet av dostät E₉₀₋₁₂₀C₆₀₀₋₁₂₀₀ följt av docetaxel₇₀₋₁₀₀ jämfört med standarddoserad antracyklin-taxanbaserad terapi, FE₁₀₀C × 3 följt av docetaxel₁₀₀ × 3. För patienter som har HER2/neu-positiv sjukdom rekommenderas att trastuzumab ges samtidigt med docetaxel.

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 följt av trastuzumab × 14 var tredje vecka till en total behandlingstid på ett år. En internationellt mycket uppmärksam studie som pågår är den fyrmådelade ALTTO-studien där man prövar adjuvant lapatinib i ett år vs. trastuzumab sekventiellt följt av lapatinib vs. kombinationen trastuzumab + lapatinib under ett år. Kontrollarmen består av konventionell adjuvant terapi med trastuzumab under ett år.

För ER-positiv bröstcancer finns det allt mer data som talar för att hormonell behandling kan vara ett alternativ till viss 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. Vi måste tyvärr fortfarande 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. 2009). 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 klarlagd. För endokrin känslighet rekommenderas dock att både estrogen- och progesteronreceptorer uttrycks i mer än 50 %, vilket alltså är utöver vad som anges i ovanstående tabeller. Receptorpositiva cancrar med hög proliferation anses representera luminal B-typ av bröstcancer. Dessa har sämre prognos och bör erbjudas kemoterapi. HER2/neu-positivitet är den andra behandlingsprediktiva faktorn som styr valet av terapi.

I första hand bör patienterna givetvis erbjudas behandling inom ramen för en klinisk 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 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 samt eventuell komorbiditet noggrant analyseras visavi det förväntade tilläggsvärdet av taxaner till antracyklinnehållande 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 AI i fem år eller tamoxifen i cirka två år följt av AI i tre år (rekommendationsgrad A). AI i två år följt av tamoxifen i tre år kan också ges (rekommendationsgrad B).

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

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

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

AI 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+) eller FISH/CISH-positivitet 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 ges i första hand simultant med taxanbehandling i enlighet med de två amerikanska samanalyserade studierna. Om patienten bedöms ha förhöjd risk för hjärtsjukdom kan docetaxel + carboplatin kombineras med trastuzumab. Det finns ingen dokumentation av adjuvant trastuzumabbehandling utan tillhörande kemoterapi. Data från metastaserad bröstcancer indikerar också relativt tydligt en sämre effekt då aromatashämmare 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 ska bisfosfonater ges till patienter med känd 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. 1997b, 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. 1997b, 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 visar kvarvarande åtta studier inte någon 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, cyklofosamid (Bear 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 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 2003). Detta har bekräftats 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 cyklofosamid, 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 en uppdatering av studien av studien rapporterades 3 recidiv bland dem som enbart fick kemoterapi jämfört med inga recidiv gruppen som fick kemoterapi + trastuzumab, DFS 3 år $p = 0$, (Buzdar et al. 2007). Den tyska GeparQuattro-studien är ytterligare en studie där trastuzumab givits samtidigt med både epirubicin och taxan. Av studiens 1 509 patienter var 445 HER2-positiva. Studiens primära frågeställning var tilläggsvärdet av capecitabin till EC/docetaxelbaserad terapi, vilket utföll negativ (von Minckwitz et al. 2010). Av intresse var däremot att hjärtoxiciteten för de HER2-positiva inte skiljde sig från de HER2-negativa som inte fått trastuzumab (Untch et al. 2010).

Värdet av taxan har även studerats i EORTC:s p53- studie där mer än 1 850 patienter randomiserades fram till 2006, varav 237 i Sverige. Behandlingsarmarna bestod av docetaxel i tre kurer följt av docetaxel + epirubicin jämfört med en dosintensiv FEC-regim som var antingen FE₁₀₀C eller skraddarsydd och doseskalerad FEC-behandling. Huvudfrågeställningen var att undersöka p53-status betydelse som prediktiv markör för taxanbaserad terapi. 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 har nu analyserats och kommer att publiceras.

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 högtintressant 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 taxaninnehåll (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 kemoterapin kan övervägas för dem som är yngre än 40-år.

Täta responsbedömningar ska göras under behandlingstiden, och tumören progredierar bör fallet 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 studier 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 pågår en fas II-studie (PROMIX-studien) där man ger preoperativ behandling med epirubicin/docetaxel (ET) i totalt sex cykler. Tillägg av bevacizumab ges from cykel 3 om inte komplett remission uppnåts. Studien innehåller upprepade vävnadsprovtagningar för att undersöka tumörbiologiska faktorer samt funktionell bilddiagnostik. Syftet är att med dessa procedurer tidigt upptäcka behandlingssvar på ET samt undersöka effekten av bevacizumab. 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 första hand bör erbjudas hormonell terapi. För patienter med receptorpositiva recidiv ansåg man tidigare att tamoxifen (toremifen) var förstalinjespreparat (evidensnivå I). Flera randomiserade studier som har publicerats visar att tiden till sjukdomsprogress är längre för dem som behandlas med aromatashämmare än för dem som fått tamoxifen i första linjens terapi (Bonnetterre et al. 2000, Mouridsen et al. 2001, Nabholz et al. 2000, Paridaens et al. 2008) (evidensnivå I).

I den största av studierna som omfattande 907 patienter förlängdes tiden till progress 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 också uppdaterad (Mouridsen et al. 2003) där man för total överlevnad såg en icke-signifikant trend för bättre överlevnad med letrozole ($p = 0,07$ enligt Wilcoxon), medan log-rank-test var negativt.

En förlängd tid till sjukdomsprogress sågs i den mindre av studierna med anastrozole (n = 353) (Nabholtz et al. 2000) (evidensnivå II). Däremot såg man i den internationella anastrozolestudien (n = 668) ingen skillnad alls 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) (evidensnivå II).

Även för den steroidala aromatashämmaren exemestan finns dokumentation som tyder på bättre effekt än tamoxifen vid första linjens behandling av avancerad hormonreceptorpositiv bröstcancer. I en randomiserad studie (Paridaens et al. 2008) som inkluderade 371 kvinnor fann man en förlängd progressionsfri överlevnad för exemestan, 9,9 månader jämfört med 5,8 månader med tamoxifen. På samma sätt som i letrozole-studien var skillnaden signifikant vid användande av Wilcoxon-analys ($p = 0,028$). Log-rank-testet, som mer återspeglar långtidseffekten, var däremot negativt, $p = 0,121$. Någon skillnad i total överlevnad kunde inte påvisas, men man såg en större andel objektiva responser exemestangruppen, 46 % vs. 31 %, oddsratio 1,85 (95 % CI 1,21–2,82).

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 postmenopausala patienter som tidigare fått tamoxifen mot sin metastatiska sjukdom är andrahandslinjen en aromatashämmare (anastrozole, letrozole)/aromatasinaktivator (exemestan). I en sammanslagning och analys av de två separata anastrozolstudierna, 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. 1998) (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, Letrozole 2,5 mg var signifikant bättre än letrozole 0,5 mg ($p = 0,002$) (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) är exemestan ett möjligt alternativ (Lonning & Geisler 2000) (evidensnivå III). Flera studier har visat varierande responsrat mellan 0–20 %.

Den största enskilda studien (Lonning et al. 2000) med 241 patienter visade 6,6 % objektiva responser. Om man räknade in patienter med stabil sjukdom > 6 månader ("clinical benefit rate") är det 24–55 % av patienterna som har nytta av exemestan vid svikt på icke-steroidal AI (Lonning & Geisler 2008). En annan möjlighet är behandling med progesteronpreparat av typen megestrolacetat eller medroxiprogesteron som tredje linjens terapi.

Fulvestrant är ett specifikt antiöstrogen som kan användas vid postmenopausal bröstcancer. I tidigare studier användes dosen 250 mg intramuskulärt var fjärde vecka. Man har samanalyserat två randomiserade studier där denna dosnivå av fulvestrant jämfördes med anastrozole som andra linjens terapi för totalt 851 patienter med metastaserad bröstcancer (Howell et al. 2005b). Man fann i stort sett identiska resultat med en överlevnad på cirka 27 månader i båda grupperna (evidensnivå II). Man noterade signifikant mindre besvär av ledbiverkningar med fulvestrant jämfört med anastrozole ($p = 0,0234$). Fulvestrant 250 mg var fjärde vecka har också jämförts med tamoxifen som förtsa linjens terapi 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. Objektiv respons var 31,6 % med fulvestrant och 33,9 % med tamoxifen (Howell et al. 2004) (evidensnivå II).

I en nyligen publicerad randomiserad fas-2 studie (Robertson et al. 2009) använde man dosen 500 mg intramuskulärt var fjärde vecka jämfört med anastrozole vid avancerad hormonreceptor positiv bröstcancer som första linjens behandling. Studiens primära effektvariabel "clinical benefit rate" visade ingen skillnad (36 vs. 35,5 %), medan tid till progression visade en signifikant fördel för fulvestrant i den högre dosen (evidensnivå III). Data som stödjer att fulvestrant 500 mg/fjärde vecka tycks vara effektivare än 250 mg/fjärde vecka har nyligen publicerats (Di Leo et al. 2010). Studien rekryterade 736 kvinnor med receptorpositiv metastaserad bröstcancer som tidigare behandlats med adjuvant endokrinterapi och/eller första linjens terapi för metastatisk sjukdom. Studien visade signifikant längre tid till progression med den högre dosen, 6,5 vs. 5,5 månader (HR = 0,80; 95 % CI 0,68–0,94) (evidensnivå II). Av intresse var också en förlängd responsduration för den högre dosen, 16,6 jämfört med 13,9 månader. Den totala överlevnaden var 25,1 månad för den högre dosen och 22,8 för den lägre, skillnaden var alltså inte statistiskt signifikant. Sammantaget talar detta för att om man ska använda fulvestrant så bör man använda dosen 500 mg/fjärde vecka (Howell & Bergh 2010).

En nyligen avslutad svensk studie som jämfört anastrozole + fulvestrant med enbart anastrozole som första linjens behandling för receptorpositiv bröstcancer har nyligen rapporterats som ett mötesabstract (Bergh et al. 2009). Huvudfyndet var att kombinationen inte gav högre effekt än enbart anastrozole. Notabelt är att denna studie använde 500 mg som initial laddningsdos, medan underhållsdosen av fulvestrant var den lägre dosen 250 mg/fjärde vecka.

För premenopausala kvinnor har värdet av LHRH-analogbehandling klarlagts i en metaanalys av fyra randomiserade studier med totalt 506 patienter med avancerad bröst cancer (Klijn et al. 2001). Man jämförde enbart LHRH-analog med LHRH + tamoxifen. Kombinationen visade då en signifikant överlevnadsvinst med en HR på 0,78 (95 % CI 0,63–0,96). Även den progressionsfria överlevnaden var bättre med kombinationen, HR 0,70 (95 % CI 0,58–0,85) (Klijn et al. 2001) (evidensnivå I). Aromatashämmare ska inte användas vid premeno- eller perimenopausal bröstcancer eftersom de inte sänker perifera östrogennivåer på samma sätt

som hos postmenopausala kvinnor. Om aromatashämmare ges till premenopausala ska de ges i kombination med LHRH-analog. Denna kombination används troligen ofta i klinisk praxis trots att formell evidens är mycket sparsam. I en liten fas 2-studie gavs goserelin + anastrozole till 16 premenopausala kvinnor som progredierat på goserelin + tamoxifen (Forward et al. 2004). Av dessa kvinnor uppnådde 75 % objektiv respons eller stabil sjukdom i minst 6 månader (evidensnivå III), medianeffektdurationen var mer än 17 månader.

Faktaruta 9.

- * Vid första återfallet av verifierad endokrint känslig bröstcancer är förstalinjens behandling 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 gestagener (megestrolacetat och medroxiogesteron).
- * För premenopausala kvinnor med recidiverande hormonreceptorpositiv bröstcancer är tamoxifen + LHRH-analog förstahandsalternativet. Om patienten redan behandlats med tamoxifen kan man ge aromatashämmare i kombination med LHRH-analog.

Kemoterapi vid metastatisk sjukdom

Allmänna principer

En patient som har ett receptornegativt recidiv eller som progredierat på tidigare terapi bör alltid erbjudas kemoterapi om hans eller hennes medicinska tillstånd tillåter. Kemoterapi bör även starkt övervägas hos receptorpositiva patienter vid kliniskt snabb progress, i synnerhet då risken för organsvikt bedöms som stor. Det saknas idealiska studier som svarar på om man ska ge cytostatika som monoterapi sekventiellt eller kombinationskemoterapi, men konklusionen i en nyligen publicerad översiktsartikel (Cardoso et al. 2009) konkluderar att monoterapi sekventiellt i regel är att föredra. Visserligen ger kombinationsbehandling i regel högre responsfrekvens och även längre tid till progression men mer toxicitet. Däremot finns det inga entydiga bevis för att polykemoterapi leder till förlängd total överlevnad (Cardoso et al. 2009). Tidigare metaanalyser har indikerat att polykemoterapi kan leda till förlängd överlevnad, men värdet av dessa resultat kan ifrågasättas då de ingående studierna till stor del omfattar omoderna cytostatika (Fossati et al. 1998). Bland relativt sentida studier som visat förlängd överlevnad kan detta oftast förklaras av att patienterna inte konsekvent har korsats över till det experimentella läkemedlet vid progress (Jassem et al. 2001, Nabholz et al. 1999, O'Shaughnessy et al. 2002). Om det bedöms som väsentligt att optimera chansen till en objektiv respons, t.ex. vid svåra eller livshotande symtom, bör dock polykemoterapi övervägas i första hand. Metaanalyser har vidare visat en måttlig överlevnadsvinst för längre duration jämfört med kortare samt för högre dosintensitet jämfört med lägre (Fossati et al. 1998). Vid studier av metastaserad bröstcancer anses livskvalitet vid sidan av överlevnad vara det viktigaste effektmåttet, varför toxicitetsprofilen för en viss behandling alltid måste vägas mot patientens tillstånd vid valet av läkemedel.

Första linjens kemoterapi

Som första linjens kemoterapi rekommenderas i regel antracyklininnehållande polykemoterapi som ger en signifikant förbättrad medianöverlevnad jämfört med CMF-baserad terapi (Fossati et al. 1998) (evidensnivå I). I Sverige ges vanligen epirubicin kombinerat med cyklofosfamid och 5-FU (FEC). Skälet till detta är att FEC är en väl

dokumenterad regim med måttlig och i regel förutsägbar toxicitet, även om det saknas formell evidens för att FEC-regimen i längden ger en bättre överlevnad än epirubicinmonoterapi (French epirubicin study group 1991). För patienter som tidigare behandlats med antracyklinbaserad terapi i den adjuvanta situationen är förstahandsvalet paclitaxel eller docetaxel. Doxorubicin (75 mg/m^2) har jämförts med paclitaxel (200 mg/m^2) i en randomiserad studie med 331 patienter. Signifikant bättre respons sågs i doxorubicinarmen, 41 % jämfört med 25 % ($p = 0,003$). Det medianprogressionsfria intervallet 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 (Paridaens et al. 2000) (evidensnivå II). I en annan studie avseende första linjens cytostatika randomiserades 326 patienter mellan $75 \text{ mg doxorubicin/m}^2$ och docetaxel 100 mg/m^2 , båda givna var tredje vecka (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).

Pegylerat liposomalt doxorubicin har viss användning vid behandling av metastaserad bröstcancer på grund av mindre grad av hjärtbiverkningar än konventionell antracyklinbehandling, något som är visat i jämförelse med doxorubicin (O'Brien et al. 2004). I studien som inkluderade 509 patienter var även alopeci, kräkningar, illamående och neutropeni mindre vanligt med den pegylerade drogen. Hand-fotsyndrom och mukositis var däremot mer vanligt. Man såg inga signifikanta skillnader för responsfrekvens, progressionsfri överlevnad eller överlevnad, 21 vs. 22 månader (O'Brien et al 2004). Det har publicerats ytterligare en randomiserad studie med pegylerat doxorubicin kombinerat med cyklofosfamid jämfört med epirubicin och cyklofosfamid för antracyklinnaiva kvinnor i första linjens situation. Totalt randomiserades 160 patienter och den primära effektvariabeln responsfrekvens visade ingen signifikant skillnad, däremot sågs en ökad förekomst av neutropeni samt mukositis för armen med pegylerat doxorubicin (Chan et al. 2004). En tredje randomiserad studie av 751 tidigare antracyklinbehandlade patienter har nyligen publicerats (Sparrano et al. 2009). Patienterna randomiserades mellan pegylerat doxorubicin 30 mg/m^2 kombinerat med docetaxel 60 mg/m^2 jämfört med docetaxel 75 mg/m^2 , intervallet var 3 veckor i båda armarna. Tiden till progress var signifikant längre med kombinationsbehandlingen, 9,8 jämfört med 7,0 månader ($p = 0,000001$). Man såg ingen skillnad i överlevnad. Notabelt är att 34 % av patienterna i kombinationsarmen avbröt behandlingen på grund av toxicitet jämfört med 9 % i armen med enbart docetaxel (Sparrano et al. 2009).

Paclitaxel har jämförts med CMFP i en randomiserad studie med 209 patienter (Bishop et al. 1999) (evidensnivå II). Paclitaxel gavs i dosen 200 mg/m^2 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 allvarig leukopeni, trombocytopeni, mukositis och sjukdomsvård på grund av allvariga 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 även två studier som visat överlevnadsvinst av docetaxel kombinerat med antracyclin som första linjens kemoterapi, i dessa fall docetaxel (Bonnetterre et al. 2004, Bontenbal et al. 2005). I dessa studier ingick 142 respektive 216 patienter som randomiserades mellan ET och FEC respektive AT och FAC (Bonnetterre et al. 2004, Bontenbal et al. 2005). Medianöverlevnaden för den taxaninnehållande regimen var 34 jämfört med 28 månader respektive 22,6 jämfört med 16,2 månader (Bonnetterre et al. 2004, Bontenbal et al. 2005) (evidensnivå I). Utöver dessa finns det fyra ytterligare studier som inte har kunnat påvisa någon överlevnadsvinst genom taxantillägg (Biganzoli et al. 2002, Langlev et al. 2005, Luck et al. 2000, Nabholtz et al. 2003). Genomgående visar dock också dessa studier en något högre responsfrekvens för den taxaninnehållande armen (evidensnivå I).

Inom ramen för Cochrane-samarbetet har man identifierat 20 studier avseende taxaninnehållande behandling. Av dessa har 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.

Andra och tredje linjens kemoterapi vid metastatisk sjukdom

För patienter som tidigare behandlats med antracyclininnehållande terapi är vanligen en taxan förstahandsvalet. I en direkt jämförande studie omfattande 449 patienter som randomiserades mellan docetaxel 100 mg/m² och paclitaxel 175 mg/m² gav docetaxel en längre överlevnad, 15,4 månader jämfört med 12,7, HR 1,41 (95 % CI 1,15–1,73) (Jones et al. 2005). Även responsfrekvens och tid till progress var bättre för docetaxel.

I en studie av 392 patienter som tidigare fått antracyclinbaserad terapi jämfördes docetaxel med mitomycin + vinblastin. Responsfrekvensen var signifikant högre i docetaxelgruppen ($p < 0,0001$) (Nabholtz et al., 1999). Tiden till sjukdomsprogress var signifikant bättre för docetaxelarmen, 19 jämfört med 11 veckor ($p = 0,001$) (evidensnivå II). Medianöverlevnaden var också den förlängd, 11,4 jämfört med 8,7 månader till förmån för docetaxel ($p = 0,0097$) (Nabholtz et al. 1999). I en liknande, huvudsakligen skandinavisk studie med cross over-design deltog 283 patienter. Här jämförde man docetaxel med 5-FU + methotrexat och gjorde samma principiella observationer av en signifikant förbättrad tid till progression till förmån för docetaxel, 6,3 jämfört med 3 månader ($p < 0,001$) (Sjöström et al. 1999) (evidensnivå II). I denna studie såg man dock ingen medianöverlevnadsskillnad, sannolikt beroende på studiens cross over design.

Man kan dock inte dra slutsatsen att docetaxel alltid är att föredra framför paclitaxel. I de tre studierna ovan där docetaxel givit förlängd överlevnad har den genomgående dosen varit 100 mg/m². På grund av biverkningsprofilen är denna dos svår att tolerera för många patienter

med metastaserad bröstcancer. I praktiken använder man därför ofta dosnivåer kring 75 mg/m² givet var tredje vecka. I en randomiserad studie gav detta mindre biverkningar (neutropen feber, perifera ödem, asteni), men även lägre responsfrekvens, 23 % jämfört med 36 % för 75mg/m² vs. 100 mg/m² (Harvey et al. 2006). För docetaxel är veckovis behandling inte effektivare än behandling med tre veckors intervall, något som styrks av en färsk metaanalys (Mauri et al. 2010). Däremot får det anses visat att veckovis behandling med paclitaxel är effektivare än paclitaxel var tredje vecka (Seidman et al. 2008) (evidensnivå II). Seidman och medarbetare rapporterade förlängd total överlevnad, 24 respektive 12 månader, för veckovis behandling. Både responsfrekvensen (42 % respektive 29 %) och tiden till progress (9 respektive 5 månader) förbättrades. Det bör dock påpekas att denna studie omfattade 735 patienter varav 158 var historiska kontroller från en tidigare studie. Samtidigt stöds resultatet av att man visat förbättrad överlevnad i den adjuvanta situationen i en stor randomiserad studie av paclitaxel veckovis jämfört med var tredje vecka (Sparano et al. 2008) samt av en metaanalys i den metastatiska situationen (Mauri et al. 2010). Den sistnämnda sammanställningen präglas dock av stor heterogenitet i de ingående studiernas 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 ($p = 0,01$) på 13,7 månader jämfört med 11,1 månader för enbart docetaxel (O'Shaughnessy et al. 2002) (evidensnivå II). I denna studie var dock båda behandlingarna belastade med hög frekvens av grad 3-biverkningar, 71 % för docetaxel/capecitabin och 49 % för enbart docetaxel.

Gemcitabin i kombination med taxan har också undersökts i en studie av totalt 529 kvinnor som tidigare fått antracyclinbehandling (Albain et al. 2008). Man gav paclitaxel 175 mg/m² var tredje vecka i båda armarna med tillägg av gemcitabin 1 250mg/m² dag 1 och 8 i experimentarmen. Responsfrekvensen var högre i kombinationsarmen 41 % respektive 26 % ($p = 0,0187$), och man såg även förlängd tid till progression och förlängd överlevnad för paclitaxel-gemzar-kombinationen, 6,1 respektive 4,0 månader samt 18,6 respektive 15,8 månader (Albain et al., 2008) (evidensnivå II). Mer neutropenier, trötthet och neuropati sågs i kombinationsarmen. Gemcitabin har även testats som första linjens terapi hos 397 kvinnor > 60 år med metastaserad bröstcancer där man gav 1 200 mg/m² dag 1, 8, och 15. Kontrollarmen innehöll epirubicin 35 mg/m² dag 1, 8 och 15. Resultaten för enbart gemcitabin var nedslående, endast 16 % responser jämfört med 40 % för epirubicin. Även överlevnaden visade fördel för epirubicin, 19 respektive 12 månader ($p = 0,0004$) (Feher et al. 2005).

För kvinnor med metastaserad bröstcancer som progredierar efter tidigare behandling med både antracykliner och taxaner är capecitabin det bäst dokumenterade alternativet. Det finns dock endast data från studier av fas 2-design, men fyra studier med totalt 500 patienter visar ändå konsistenta resultat med responsfrekvenser på 15–26 % och en medianöverlevnad på 10–15 månader samtidigt som toxiciteten är tolererbar, grad 3–4 diarréer och handfotsyndrom hos 12 % respektive 15 % av patienterna (Seidman & Aapro 2002) (evidensnivå III)

Även pegylerat liposomalt doxorubicin har studerats i en studie av tidigare taxanbehandlade kvinnor där majoriteten även hade fått antracyklinbehandling (Keller et al. 2004). Totalt 301 patienter randomiserades mellan pegylerat doxorubicin och vinorelbin respektive mitomycin C kombinerat med vinblastin. Resultatet visade jämförbar effekt mellan grupperna med en medianöverlevnad för liposomalt doxorubicin på 11 månader jämfört med 9 månader i kontrollarmarna (Keller et al. 2004).

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 (Crump et al. 2008, Lotz et al. 2005, Stadtmauer et al. 2000) (evidensnivå I). Sammantaget visar dessa studier ingen överlevnadsvinst för de patienter som fått högdos kemoterapi som konsolidering. Det finns alltså inget stöd för att använda sig av konsoliderande högdoskemoterapi med märkegod efter konventionellt doserad kemoterapi (Bergh 2000) (evidensnivå I).

Faktaruta 10.

- * För patienter med påvisat receptornegativ cancer eller med biologiskt aggressivt bröstcanceråterfall bör man erbjuda kemoterapi med hänsyn till tidigare given adjuvant terapi. Behandlingen omfattar oftast en antracyklin-/taxankombination i första linjens behandling.
- * Ytterligare droger med god dokumentation vid kemoterapi av metastaserad bröstcancer är capecitabin, vinorelbin och gemcitabin tillsammans med paclitaxel.

Trastuzumab, lapatinib och bevacizumab vid metastatisk sjukdom

För mer än ett decennium sedan publicerades de första resultaten från en fas 2-studie som omfattade 222 kvinnor med tungt förbehandlad metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Resultatet visade att trastuzumab singelbehandling kunde ge objektiv respons hos cirka 15 % av fallen (Cobleigh et al. 1999) (evidensnivå III). Hos dem med starkt överuttryck, 3+, 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).

I en randomiserad studie undersökte man tilläggsvärdet av trastuzumab till kemoterapi med enbart kemoterapi hos 469 utvärderingsbara patienter (Slamon et al. 2001). För inklusion krävdes mätbar sjukdom hos kvinnor som hade metastatisk bröstcancer, samtidigt överuttryck av c-erbB-2 (HER2/neu) och som fått antingen antracyklin, 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. Patienter som tidigare fått antracykliner fick paclitaxel i dosen 175 mg/m². Den objektiva responsfrekvensen för enbart kemoterapibehandlade var 32 %, 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 trastuzumab + kemoterapi respektive 4,6 månader för enbart kemoterapi ($p < 0,001$). 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.

I ytterligare en prospektiv randomiserad studie med trastuzumab gavs docetaxel i båda armarna, även här med cross over-design (Marty et al. 2005). Genom tillägg av trastuzumab till docetaxel fick man en medianöverlevnadsförlängning på 8,5 månader ($p = 0,0325$) (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 och trastuzumab. Medianöverlevnaden för den första gruppen var 16,6 månader, medan den för den andra var 31,2 månader. 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).

Det är också visat att patienten kan ha nytta av fortsatt trastuzumab vid progress under pågående trastuzumabbehandling. I en randomiserad studie där 156 patienter med progredierande HER2-positiv metastaserad bröstcancer fick antingen enbart capecitabin eller capecitabin tillsammans med fortsatt trastuzumab, såg man en förlängd tid till progression för kombinationen, 8,2 månader jämfört med 5,6 månader för enbart capecitabin, HR 0,69, $p = 0,0169$ (von Minckwitz et al. 2009). Även responsraten var högre hos dem som fick fortsätta med trastuzumab, 48,1 % jämfört med 27,0 %, $p = 0,0115$. För den totala överlevnaden var det däremot inte någon signifikant skillnad mellan grupperna.

Endokrin behandling i kombination med trastuzumab har undersökts i en randomiserad studie (Kaufman et al. 2009). Tvåhundra sju postmenopausala kvinnor med metastaserad ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer randomiserades mellan anastrozole med och utan trastuzumab. Det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad var signifikant bättre för kombinationsbehandlingen, 4,8 jämfört med 2,4 månader (HR 0,63; 95 % CI 0,47–0,84). Medianöverlevnaden var dock inte signifikant bättre, 28,5 jämfört med 23,9 månader. Den relativt korta tiden till progress i båda armarna stödjer hypotesen att ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer är generellt mindre känslig för endokrin terapi. Ett intressant fynd som dock delvis kan förklara den korta progressionsfria överlevnaden var att 21 % av patienterna hade ER/PgR-negativ tumör vid centraliserad kontroll av receptorstatus.

Lapatinib är en liten molekyl som hämmar tyrosinkinasaktiviteten i HER2-receptorn och även har effekt på HER1, dvs. EGFR. Lapatinib har studerats i en randomiserad studie av 399 patienter som sviktat på antracyclin/taxanbehandling/trastuzumabbehandling (Cameron et al 2008). Patienterna randomiserades mellan enbart capecitabin och lapatinib + capecitabin. Studiens primära effektvariabeltid till progression visade en signifikant skillnad till fördel för lapatinib-kombinationen, 6,2 jämfört med 4,3 månader (HR 0,57; 95 % CI 0,43–0,77). För total överlevnad sågs ingen signifikant skillnad (HR 0,78; 95 % CI 0,55–1,12). I denna studie kunde man inte se någon korrelation till behandlingresultatet med avseende på EGFR-status, medan förbättrad effekt av lapatinib endast sågs hos patienter med HER2-positivitet (FISH + el IHC 3+). Det kan noteras att analyserna gjordes på material från primärtumören i 84 av fallen. Ett intressant fynd i studien var att hjärnmetastaser som första progredierande lokal var ovanligare bland dem som fått lapatinib, 4 jämfört med 13 patienter ($p = 0,045$). Detta är inte oväntat eftersom Lapatinib är en liten molekyl som kan penetrera blod–hjärnbarriären. En fas 2-studie av 242 patienter med hjärnmetastaser visade dock en låg aktivitet av enbart lapatinib (6 % objektiva responser) (lin et al. 2009). I samma studie gav man tillägg av capecitabin till lapatinib till patienter som progredierat i CNS på enbart lapatinib. Denna kombinationsbehandling visade högre aktivitet med en responsfrekvens på 20 % (95 % CI:

3,0–34%). I en brittisk sammanställning av behandlingsresultatet av kombinationen capecitabine + lapatinib ingick 34 patienter med hjärnmetastaser, bland dessa noterades en responsrat på 21 % (95 % CI: 9–39) (Sutherland et al. 2010).

Hur ska då HER2-positiv metastaserad bröstcancer behandlas vid progress på första linjens trastuzumabinnehållande terapi? Frågan kan inte ges något enkelt svar eftersom det inte existerar någon direkt jämförelse mellan å ena sidan fortsatt behandling med trastuzumab med tillägg av capecitabin och å andra sidan lapatinib plus capecitabin. En sådan studie med deltagande av svenska kliniker pågår dock för närvarande. I väntan på studiens resultat kan man tentativt föreslå fortsatt trastuzumabbaserad behandling om patienten har en pågående behandling med trastuzumab utan påtagliga biverkningar. Förrekomst av CNS metastaser eller önskan om en helt peroral medicinerings talar dock för lapatinibalternativet. Data som gör valet än mer komplicerat är en ny randomiserad studie där man jämfört enbart lapatinib med lapatinib samt fortsatt trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer som progredierat på tidigare trastuzumabbehandling (Blackwell et al. 2010). Studien inkluderade 296 kvinnor och den progressionsfria överlevnaden var signifikant längre för kombinationsgruppen: 12,0 jämfört med 8,1 veckor med HR 0,73 (95 % CI 0,57–0,93), medan skillnaden i överlevnad (51,6 vs. 39,0 veckor) inte var signifikant. Frekvensen allvarliga hjärtbiverkningar var 5,4 % för kombinationen och 2,1 % för singelbehandling med lapatinib (Blackwell et al. 2010). I denna studie hade patienterna i median haft tre tidigare linjers terapi för metastatisk sjukdom, vilket skiljer studien från lapatinibs registreringsstudie där lapatinib plus capecitabin gavs som andra linjens behandling (Cameron et al. 2008). Konklusionen blir förstås att det föreligger ett stort behov av fortsatta studier avseende optimal behandlingsalgoritm för HER-2 positiv metastaserad bröstcancer.

Även för lapatinib finns det data som stödjer kombinationsbehandling med aromatashämmare. I en placebokontrollerad randomiserad studie som rekryterade 219 patienter med ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer såg man en förbättrad progressionsfri överlevnad på 8,2 jämfört med 3,0 månader för letrozole + lapatinib respektive placebo + lapatinib (Johnston et al. 2009), HR för PFS var 0,71 (95 % CI: 0,53–0,96). För den totala överlevnaden såg man ingen skillnad utan den var 33 månader i båda grupperna.

Den monoklonala antikroppen bevacizumab är riktad mot VEGF (vascular endothelial growth factor). Sammanlagt har det publicerats tre randomiserade studier av metastatisk sjukdom (Miles et al. 2010), Miller et al. 2007, Miller et al. 2005a). Den tidigaste studien undersökte effekten av bevacizumab tillsammans med capecitabin jämfört med enbart capecitabin hos 462 patienter som progredierat på tidigare linjers antracyclin/taxanbehandling. Man såg ingen skillnad i den progressionsfria överlevnaden (HR 0,98, $p = 0,857$) (Miller et al. 2005a) (evidensnivå II). Som första linjens terapi har man också undersökt bevacizumab med paclitaxel jämfört med enbart paclitaxel (Miller et al., 2007). Denna behandlingsstrategi gav en förbättrad progressionsfri överlevnad 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 ($p < 0,001$). Proteinuri, huvudvärk, cerebrovasculär ischemi och infektioner var vanligare i kombinationsarmen (Miller et al. 2007) (evidensnivå II). I en trearmad studie (AVADO) gavs första linjens docetaxel₁₀₀ med placebo eller bevacizumab 7,5 mg/kg var tredje vecka eller bevacizumab 15 mg/kg var tredje vecka (Miles et al. 2010). Studien inkluderade 736 kvinnor med metastaserad bröstcancer. Tillägg av bevacizumab 15 mg/kg gav en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad

(10,1 vs. 8,2 månader; $p = 0,06$), medan bevacizumab 7,5 mg/kg inte resulterade i förbättrade resultat. Den totala överlevnaden låg på cirka 31 månader i samtliga armar. Grad 3–4-biverkningar var något vanligare i bevacizumabgrupperna (neutropeni, febril neutropeni och hypertension). Sammanfattningsvis tycks tillägg av bevacizumab ha måttliga effekter vid metastaserad bröstcancer. Av tre publicerade studier visar två förlängd progressionsfri överlevnad, medan ingen studie har visat förlängd överlevnad. Ett stort problem är att det ännu inte finns några etablerade prediktiva markörer för bevacizumab även om genetiska polymorfismer i VEGF har rapporterats ha ett potentiellt prediktivt värde (Schneider et al. 2008).

En nyligen genomförd (2010-07-20) genomgång inom FDA (www.fda.gov) av ODAC (Oncology Drug Advisory Group) har visat att långtidsuppföljningen av de taxaninnehållande studierna visar en trend till sämre överlevnad. Ytterligare utredningar har genomförts där den viktigaste frågeställningen är om bevacizumab har en fortsatt positiv nytta–risk-balans. Till följd av detta beslutade FDA i december 2010 att påbörja avregistreringen av bevacizumab, medan EMA för Europa (www.ema.europa.eu) har beslutat att kombinationen med docetaxel bör förlora marknadsgodkännande. Det är alltså av stor vikt att finna behandlingsprediktiva markörer för bevacizumab så att man får en positiv nytta–risk-balans. PROMIX är ett exempel på en sådan studie och ytterligare studie planeras för metastassituationen.

Faktaruta 11.

- * För patienter med verifierat HER2/neu-positiv sjukdom och som fått återfall bör kemoterapi med taxaner ges i kombination med trastuzumab.
- * För ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer ger tillägg av HER2-receptorblockad till endokrin terapi (trastuzumab + anastrozole, lapatinib + letrozole) förlängd progressionsfri överlevnad, men effekten syns underlägsen kombination med kemoterapi.
- * För HER2/neu-positiva patienter som sviktat på kemoterapi + trastuzumab kan fortsatt behandling med trastuzumab i kombination med capecitabin rekommenderas. Lapatinib i kombination med capecitabine kan också övervägas vid progress på trastuzumabbaserad terapi, särskilt vid CNS metastasering. Lapatinib + capecitabine har även fördelen att vara en helt peroral regim.
- * För patienter som sviktat på flera linjers trastuzumabinnehållande terapi har kombinationen trastuzumab + lapatinib visat sig ha bättre effekt än enbart lapatinib.
- * 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, $p < 0,00001$) (Pavlakakis & Stockler. 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, $p = 0,03$) (Pavlakakis & Stockler 2002) (evidensnivå I). Utöver ovanstående visar en annan randomiserad studie en bättre effekt för zoledronat jämfört med pamidronat (Rosen et al. 2003) (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. Behandlingen ges tills det inte längre är meningsfullt med utgångspunkt från patientens allmäntillstånd.

Enligt Cochrane-översikten har man i fyra studier också noterat en reduktion av smärta samt i två studier förbättrad livskvalitet (evidensnivå I) (Pavlakakis & Stockler 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 $p > 0,9$) (Pavlakakis & Stockler 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. Däremot har en metaanalys av studier avseende erytropoietin givet i samband med cancerassocierad anemi visat ökad mortalitetsrisk samt ökad förekomst av tromboembolism hos erytropoietinbehandlade patienter (Bennett et al. 2008). I dagsläget bör man därför vara mycket försiktig vid användandet av erytropoietin.

Använder man G-CSF/GM-CSF kan man ge högre kemoterapidoser/högre dosintensitet, men i allmänhet ger det inte någon överlevnadsvinst (Bergh et al. 2001). I ett par adjuvanta bröstcancerstudier har G-CSF-stödd kemoterapi resulterat i färre bröstcanceråterfall och förbättrad överlevnad (Citron et al. 2003, Moebus et al. 2010) (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 skraddarsyddade 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 skräddarsydda 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 (Fossati et al. 1998) (rekommendationsgrad A). För patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer ska HER2-blockerande läkemedel ingå i behandlingen så länge nyttan överväger i relation till eventuella biverkningar.

Då behandlingen av metastaserad bröstcancer till stor del styrs av prediktiva faktorer som ER, PR och HER2 bör biopsi av metastas utföras rutinmässigt, eftersom man visat att minst en tredjedel av alla patienter har olika hormonreceptorstatus i metastas jämfört med primärtumör. För HER2 är cirka 10 % av fallen diskordanta (Lindström et al. 2010). Förutom detta är morfologisk verifikation motiverad för att säkerställa att de kliniska och/eller radiologiska fynden är av malign genes samt att det inte rör sig om en annan malignitet än bröstcancer.

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 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 övervägas som ett alternativ till

megestrolacetat. Om första eller andra linjens behandling innehållit en icke-steroidal aromatashämmare kan en steroida aromatashämmare ges som ytterligare ett alternativ i tredje linjens situation.

Kemoterapi vid metastatisk sjukdom

Första linjens terapi: Antracyklinbaserad 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). Vid progress på första linjens trastuzumabbaserade terapi, som i regel inkluderar en taxan, rekommenderas fortsatt behandling med trastuzumab där taxanen byts mot capecitabin alternativt mot lapatinib i kombination med capecitabin. Det sistnämnda rekommenderas i synnerhet då effekt mot CNS metastasering är önskvärd eller om det finns önskemål om helt peroral behandling.

Patienter med immunohistokemiskt 2+ och 3+ bör testas med FISH-teknik för konfirmering av HER2-status. 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 dessa kan ha ett annorlunda HER2-status jämfört med sysprimärtumören. 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 skelettmastaser 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

Abusief, M.E., Missmer, S.A., Ginsburg, E.S., Weeks, J.C. & Partridge A.H. (2010) The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer *Cancer*, 116:791–8.

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.

Albain, K.S., Barlow, W.E., Ravdin, P.M., Farrar, W.B., Burton, G.V., Ketchel, S.J., Cobau, C.D., Levine, E.G., Ingle, J.N., Pritchard, K.I. et al. (2009). Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial, *J Clin Oncol*, 23:17–23.

Albain, K.S., Barlow, W.E., Ravdin, P.M., Farrar, W.B., Burton, G.V., Ketchel, S.J., Cobau, C.D., Levine, E.G., Ingle, J.N., Pritchard, K.I. et al. (2009). Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 374:2055–63.

Albain, K.S., Barlow, W.E., Shak, S., Hortobagyi, G.N., Livingston, R.B., Yeh, I.T., Ravdin, P., Bugarini, R., Baehner, F.L., Davidson, N.E. et al. (2010). Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 11:55–66.

Albain, K.S., Nag, S.M., Calderillo-Ruiz, G., Jordaan, J.P., Llombart, A.C., Pluzanska, A., Rolski, J., Melemed, A.S., Reyes-Vidal, J.M., Sekhon, J.S. et al. (2008). Gemcitabine plus

Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*, 26:3950–7.

Antman, K.H, Rowlings, P.A., Vaughan, W.P., Pelz, C.J, Fay, J.W., Fields, K.K., Freytes, C.O., Gale, R.P, Hillner, B.E., Holland, H.K. et al. (1997). High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol*, 15:1870–9.

Azria, D., Belkacemi, Y., Romieu, G., Gourgou, S., Gutowski, M., Zaman, K., Moscardo, C.L., Lemanski, C., Coelho, M., Rosenstein, B. et al. (2010). Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*, 11:258–65.

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. et al. (2006). Multicycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. *J Clin Oncol*, 24:370–8.

Bear, H.D. (2003). Earlier chemotherapy for breast cancer: perhaps too late but still useful. *Ann Surg Oncol*, 10:334–5.

Bennett, C.L., Silver, S.M., Djulbegovic, B., Samaras, A.T., Blau, C.A., Gleason, K.J., Barnato, S.E., Elverman, K.M., Courtney, D.M., McKoy, J.M. et al. (2008). Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama*, 299:914–24.

Bentzen, S.M, Skoczylas, J.Z., Overgaard, M. & Overgaard, J. (1996). Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Nat Cancer Inst*, 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! *J Clin Oncol*, 23:6266–7; author reply 6267.

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

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

Bergh, J., Jönsson, P., Liedbrink, E., Trudeau, M., Eiermann, W., Brattström, D., Lindeman, J., Wiklund, F. & Henriksson, R. (2009). First Results from FACT – An Open-Label, Randomized Phase III Study Investigating Loading Dose of Fulvestrant Combined with Anastrozole Vs. Anastrozole at First Relapse in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (San Antonio, Breast Cancer Res Treat).

Berliere, M., Dalenc, F., Malingret, N., Vindevogel, A., Piette, P., Roche, H., Donnez, J., Symann, M., Kerger, J. & Machiels, J.P. (2008). Incidence of reversible amenorrhea in

women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer*, 8:56.

Biganzoli, L., Cufer, T., Bruning, P., Coleman, R., Duchateau, L., Calvert, A.H., Gamucci, T., Twelves, C., Fargeot, P., Epelbaum, R. et al. (2002). 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. *J Clin Oncol*, 20:3114–21.

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.

Bishop, J.F., Dewar, J., Toner, G.C., Smith, J., Tattersall, M.H., Olver, I.N., Ackland, S., Kennedy, I., Goldstein, D., Gurney, H. et al. (1999). Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 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. et al. (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 356:1809–22.

Blackwell, K.L., Burstein, H.J., Storniolo, A.M., Rugo, H., Sledge, G., Koehler, M., Ellis, C., Casey, M., Vukelja, S., Bischoff, J. et al. (2010). Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 28:1124–30.

Boccardo, F., Rubagotti, A., Guglielmini, P., Fini, A., Paladini, G., Mesiti, M., Rinaldini, M., Scali, S., Porpiglia, M., Benedetto, C. et al. (2006). Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol*, 17:10–14.

Bonnefoi, H., Potti, A., Delorenzi, M., Mauriac, L., Campone, M., Tubiana-Hulin, M., Petit, T., Rouanet, P., Jassem, J., Blot, E. et al. (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.

Boneterre, J., Dieras, V., Tubiana-Hulin, M., Bougnoux, P., Bonneterre, M.E., Delozier, T., Mayer, F., Culine, S., Dohoulou, N. & Bendahmane, B. (2004). Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 91:1466–71.

Bonneterre, 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. *J Clin Oncol*, 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. et al. (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. *J Clin Oncol*, 23:7081–8.

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. *J Natl Cancer Instit*, 90:1205–11.

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. *J Clin Oncol*, 19:3357–66.

Buzdar, A., Howell, A., Cuzick, J., Wale, C., Distler, W., Hocht-Boes, G., Houghton, J., Locker, G.Y. & Nabholz, J.M. (2006). Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial (2001). *Lancet Oncol*, 7:633–43.

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. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. et al. (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.

Buzdar, A.U., Valero, V., Ibrahim, N.K., Francis, D., Broglio, K.R., Theriault, R.L., Pusztai, L., Green, M.C., Singletary, S.E., Hunt, K.K. et al. (2007). Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res*, 13:228–33.

Cameron, D., Casey, M., Press, M., Lindquist, D., Pienkowski, T., Romieu, C.G., Chan, S., Jagiello-Gruszfeld, A., Kaufman, B., Crown, J. et al. (2008). A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Clin Cancer Res*, 13:228–33. *Breast Cancer Res Treat*, 112:533–43.

Cardoso, F., Bedard, P.L., Winer, E.P., Pagani, O., Senkus-Konefka, E., Fallowfield, L.J., Kyriakides, S., Costa, A., Cufer, T. & Albain, K.S. (2009). International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 101:1174–81.

Chan, S., Davidson, N., Juozaityte, E., Erdkamp, F., Pluzanska, A., Azarnia, N. & Lee, L.W. (2004). Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 15:1527–34.

Chan, S., Friedrichs, K., Noel, D., Pinter, T., Van Belle, S., Vorobiof, D., Duarte, R., Gil Gil, M., Bodrogi, I., Murray, E. et al. (1999). Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J Clin Oncol*, 17:2341–54.

Chen, Z., Maricic, M., Aragaki, A.K., Mouton, C., Arendell, L., Lopez, A.M., Bassford, T. & Chlebowski, R.T. (2009). Fracture risk increases after diagnosis of breast or other cancers in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Osteoporos Int*, 20:527–36.

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., Cirincione, C., Hudis, C., Winer, E.P., Gradishar, W.J., Davidson, N.E., Martino, S., Livingston, R., Ingle, J.N. et al. (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. *J Clin Oncol*, 21:1431–9.

Coates, A.S., Keshaviah, A., Thurlimann, B., Mouridsen, H., Mauriac, L., Forbes, J.F., Paridaens, R., Castiglione-Gertsch, M., Gelber, R.D., Colleoni, M. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. *J Clin Oncol*, 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. *Eur J Cancer*, 29A:1146–52.

Coleman, R., Thorpe, H., Cameron, D., Dodwell, D., Burkinshaw, R., Keane, M., Gil, M., Houston, S., Grieve, R., Barrett-Lee, P. et al. (2010). Adjuvant Treatment with Zoledronic Acid in Stage II/III Breast Cancer. The AZURE Trial (BIG 01/04). Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (San Antonio).

Coombes, R., Bliss, J., Wils, J., Morvan, F., Espie, M., Amadori, D., Gambrosier, P., Richards, M., Aapro, M., Villar-Grimalt, A. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. 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.

Coombes, R.C., Howell, A., Emson, M., Peckitt, C., Gallagher, C., Bengala, C., Tres, A., Welch, R., Lawton, P., Rubens, R. et al. (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. *Ann Oncol*, 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.

Crump, M., Gluck, S., Tu, D., Stewart, D., Levine, M., Kirkbride, P., Dancey, J., O'Reilly, S., Shore, T., Couban, S. et al. (2008). Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast cancer: NCIC MA.16. *J Clin Oncol*, 26:37–43.

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.

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.

- Cuzick, J., Sestak, I., Cella, D. & Fallowfield, L. (2008). Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 9:1143–8.
- Davis, A.L., Klitus, M. & Mintzer, D.M. (2005). Chemotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatment: the effect of the addition of taxanes. *Clin Breast Cancer*, 6:421–4.
- De Laurentiis, M., Canello, G., D'Agostino, D., Giuliano, M., Giordano, A., Montagna, E., Lauria, R., Forestieri, V., Esposito, A., Silvestro, L. et al. (2008). Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, 26:44–53.
- Del Mastro, L., Catzeddu, T. & Venturini, M. (2006). Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev*, 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 Res Treat*, 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.
- Di Leo, A., Jerusalem, G., Petruzella, L., Torres, R., Bondarenko, I.N., Khasanov, R., Verhoeven, D., Pedrini, J.L., Smirnova, I., Lichinitser, M.R. et al. (2010). Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 28:4594–4600.
- Dombernowsky, P., Smith, I., Falkson, G., Leonard, R., Panasci, L., Bellmont, 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. *J Clin Oncol*, 16:453–61.
- Dowsett, M., Cuzick, J., Ingle, J., Coates, A., Forbes, J., Bliss, J., Buyse, M., Baum, M., Buzdar, A., Colleoni, M. et al. (2010). Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*, 28:509–18.
- 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. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *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. *Eur J Cancer*, 40:1837–41.

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. *J Clin Oncol*, 19:3808–16.

Ellis, P., Barrett-Lee, P., Johnson, L., Cameron, D., Wardley, A., O'Reilly, S., Verrill, M., Smith, I., Yarnold, J., Coleman, R. et al. (2009). Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet*, 373:1681–92.

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 co-operative group phase III trial (10808). *Eur J 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. et al. (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. *J Clin Oncol*, 23:2988–95.

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.

Feher, O., Vodvarka, P., Jassem, J., Morack, G., Advani, S.H., Khoo, K.S., Doval, D.C., Ermisch, S., Roychowdhury, D., Miller, M.A. et al. (2005). First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol*, 16:899–908.

Fisher, B., Anderson, S., DeCillis, A., Dimitrov, N., Atkins, J.N., Fehrenbacher, L., Henry, P.H., Romond, E.H., Lanier, K.S., Davila, E. et al. (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. *J Clin Oncol*, 17:3374–88.

Fisher, B., Anderson, S., Wickerham, D., DeCillis, A., Dimitrov, N., Mammounas, E., Wolmark, N., Pugh, R., Atkins, J., Meyers, F. et al. (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. *J Clin Oncol*, 15:1858–69.

Fisher, B., Brown, A., Mamounas, E., Wieand, S., Robidoux, A., Margolese, R.G., Cruz, A.B., Jr., Fisher, E.R., Wickerham, D.L., Wolmark, N. et al. (1997b). Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*, 15:2483–93.

Forward, D.P., Cheung, K.L., Jackson, L. & Robertson, J.F. (2004). Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 90:590–4.

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. *J Clin Oncol*, 16:3439–60.

French Epirubicin Study Group (1991). A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. The French Epirubicin Study Group. *J Clin Oncol*, 9:305–12.

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. *J Clin Oncol*, 19:602–11.

Fumoleau, P., Kerbrat, P., Romestaing, P., Fargeot, P., Bremond, A., Namer, M., Schraub, S., Goudier, M.J., Mihura, J., Monnier, A. et al. (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. *J Clin Oncol*, 21:298–305.

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+). Paper presented at: Thirty-Seventh Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. (San Francisco: Am Soc Clin Oncol).

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.

Gnant, M., Mlineritsch, B., Luschin-Ebengreuth, G., Kainberger, F., Kassmann, H., Piswanger-Solkner, J.C., Seifert, M., Ploner, F., Menzel, C., Dubsy, P. et al. (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-Radisic, V. et al. (2009). Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 360:679–91.

Goldhirsch, A., Ingle, J.N., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thurlimann, B. & Senn, H.J. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*, 20:1319–29.

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. et al. (2005). Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*, 97:1262–71.

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. et al. (2003). A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 349:1793–1802.

Goss, P.E., Ingle, J.N., Martino, S., Robert, N.J., Muss, H.B., Shepherd, L., Pritchard, K.I., Livingston, R.B., Davidson, N., Perez, E.A., Cameron, D., Whelan, T., Palmer, M. & Tu, D. (2009). Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG MA17 Trial. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium.

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. et al. (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 Res*, 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. *J Clin Oncol*, 23:11–16.

Harvey, V., Mouridsen, H., Semiglazov, V., Jakobsen, E., Voznyi, E., Robinson, B.A., Groult, V., Murawsky, M. & Cold, S. (2006). Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 24:4963–70.

Hedenfalk, I., Duggan, D., Chen, Y., Radmacher, M., Bittner, M., Simon, R., Meltzer, P., Gusterson, B., Esteller, M., Kallioniemi, O.P. et al. (2001). Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med*, 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. et al. (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. *J Clin Oncol*, 21:976–83.

Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J.F., Hoctin-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., Pippin, 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. *J Clin Oncol*, 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. Paper presented at 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio (Breast Cancer Research and Treatment).

Ivshina, A.V., George, J., Senko, O., Mow, B., Putti, T.C., Smeds, J., Lindahl, T., Pawitan, Y., Hall, P., Nordgren, H. et al. (2006). Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Res*, 66:10292–301.

Jakesz, R., Hausmaninger, H., Kubista, E., Gnant, M., Menzel, C., Bauernhofer, T., Seifert, M., Haider, K., Mlineritsch, B., Steindorfer, P. et al. (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. *J Clin Oncol*, 20:4621–7.

- Jakesz, R., Jonat, W., Gnant, M., Mittlboeck, M., Greil, R., Tausch, C., Hilfrich, J., Kwasny, W., Menzel, C., Samonigg, H. 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.
- Jassem, J., Pienkowski, T., Pluzanska, A., Jelic, S., Gorbunova, V., Mrcic-Krmpotic, Z., Berzins, J., Nagykalnai, T., Wigler, N., Renard, J. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. et al. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 354:809–20.
- Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P.L., Huovinen, R., Jukkola-Vuorinen, A., Tanner, M., Asola, R., Kokko, R., Ahlgren, J., Auvinen, P., Hemminki, A. et al. (2009). Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 10:1145–51.
- Johnston, S., Pippen, J., Jr., Pivot, X., Lichinitser, M., Sadeghi, S., Dieras, V., Gomez, H.L., Romieu, G., Manikhas, A., Kennedy, M.J. et al. (2009). Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 27:5538–46.
- Jones, S., Winer, E., Vogel, C., Laufman, L., Hutchins, L., O'Rourke, M., Lembersky, B., Budman, D., Bigley, J. & Hohneker J. (1995). Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 13:2567–74.
- Kaufman, B., Mackey, J.R., Clemens, M.R., Bapsy, P.P., Vaid, A., Wardley, A., Tjulandin, S., Jahn, M., Lehle, M., Feyereislova, A. et al. (2009). Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*, 27:5529–37.
- Kaufmann, M., Bajetta, E., Dirix, L.Y., Fein, L.E., Jones, S.E., Zilembo, N., Dugardyn, J.L., Nasurdi, C., Menzel, R.G., Cervek, J. et al. (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. *J Clin Oncol*, 18:1399–1411.
- Keller, A.M., Menzel, R.G., Georgoulas, V.A., Nabholz, J.M., Erazo, A., Lluch, A., Vogel, C.L., Kaufmann, M., von Minckwitz, G., Henderson, I.C. et al. (2004). Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 22:3893–1411.

Klijn, J.G., Blamey, R.W., Boccardo, F., Tominaga, T., Duchateau, L. & Sylvester, R. (2001). Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*, 19:343–53.

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. *J Clin Oncol*, 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. et al. (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 Oncol*, 47:740–6.

Langley, R.E., Carmichael, J., Jones, A.L., Cameron, D.A., Qian, W., Uscinska, B., Howell, A. & Parmar, M. (2005). Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol*, 23:8322–30.

Leonard, R.C., Lind, M., Twelves, C., Coleman, R., van Belle, S., Wilson, C., Ledermann, J., Kennedy, I., Barrett-Lee, P., Perren, T. et al. (2004). Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 96:1076–83.

Levine, M., Bramwell, V., Pritchard, K., Norris, B., Shepherd, L., Abu-Zahra, H., Findlay, B., Warr, D., Bowman, D., Myles, J. et al. (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. *J Clin Oncol*, 16:2651–8.

Lin, N.U., Dieras, V., Paul, D., Lossignol, D., Christodoulou, C., Stemmler, H.J., Roche, H., Liu, M.C., Greil, R., Ciruelos, E. et al. (2009). Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*, 15:1452–9.

Lind, P.A., Marks, L.B., Hardenbergh, P.H., Clough, R., Fan, M., Hollis, D., Hernando, M.L., Lucas, D., Piepgrass, A. & Prosnitz, L.R. (2002). Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52:137–43.

Lindström, L., Karlsson, E., Wilking, U. & Bergh, J. (2010). Discordance in Hormone Receptor and HER2 Status in Breast Cancer during Tumor Progression. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (San Antonio).

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. et al. (2000). Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol*, 18:2234–44.

Lotz, J.P., Cure, H., Janvier, M., Asselain, B., Morvan, F., Legros, M., Audhuy, B., Biron, P., Guillemot, M., Goubet, J. et al. (2005). High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer patients: final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol. *Eur J Cancer*, 41:71–80.

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. Paper presented at: ASCO annual meeting (New Orleans).

Läkemedelsverket. (2009). *Behandling av osteoporos – rekommendationer*.

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. *J Clin Oncol*, 23:3686–96.

Martin, M., Iluch, 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. Paper presented at: 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. et al. (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. *Ann Oncol*, 17:1205–12.

Martin, M., Pienkowski, T., Mackey, J., Pawlicki, M., Guastalla, J.P., Weaver, C., Tomiak, E., Al-Tweigeri, T., Chap, L., Juhos, E. et al. (2005). Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 352:2302–13.

Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., Chan, S., Grimes, D., Anton, A., Lluch, A. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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.
- Mauri, D., Kamposioras, K., Tsali, L., Bristianou, M., Valachis, A., Karathanasi, I., Georgiou, C. & Polyzos, N.P. (2010). Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 36:69–74.
- 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. *Ann Oncol*, 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.
- Miles, D.W., Chan, A., Dirix, L.Y., Cortes, J., Pivot, X., Tomczak, P., Delozier, T., Sohn, J.H., Provencher, L., Puglisi, F. et al. (2010). Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 28:3239–47.
- 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. *N Engl J Med*, 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. et al. (2005a). Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 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.
- Moebus, V., Jackisch, C., Lueck, H.J., du Bois, A., Thomssen, C., Kurbacher, C., Kuhn, W., Nitz, U., Schneeweiss, A., Huober, J. et al. (2010). Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol*, 28:2874–80.
- 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. et al. (2007). Intensive dose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-risk operable breast cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. *J Clin Oncol*, 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. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. et al. (2009). Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*, 361:766–76.

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. *J Clin Oncol*, 18:3758–67.

Nabholtz, J.M., Falkson, C., Campos, D., Szanto, J., Martin, M., Chan, S., Pienkowski, T., Zaluski, J., Pinter, T., Krzakowski, M. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. 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. *J Clin Oncol*, 17:1413–24.

Nitz, U.A., Mohrmann, S., Fischer, J., Lindemann, W., Berdel, W.E., Jackisch, C., Werner, C., Ziske, C., Kirchner, H., Metzner, B. et al. (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). Coronary heart disease mortality after five years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 97:1609–10.

O'Brien, M.E., Wigler, N., Inbar, M., Rosso, R., Grischke, E., Santoro, A., Catane, R., Kieback, D.G., Tomczak, P., Ackland, S.P. et al. (2004). Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 15:440–9.

O'Shaughnessy, J., Miles, D., Vukelja, S., Moiseyenko, V., Ayoub, J.P., Cervantes, G., Fumoleau, P., Jones, S., Lui, W.Y., Mauriac, L. et al. (2002). Superior survival with

capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*, 20:2812–23.

Paik, S. (2006). Methods for gene expression profiling in clinical trials of adjuvant breast cancer therapy. *Clin Cancer Res*, 12:1019–23.

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

Paridaens, R., Biganzoli, L., Bruning, P., Klijn, J.G., Gamucci, T., Houston, S., Coleman, R., Schachter, J., Van Vreckem, A., Sylvester, R. et al. (2000). Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol*, 18:724–733.

Paridaens, R.J., Dirix, L.Y., Beex, L.V., Nooij, M., Cameron, D.A., Cufer, T., Piccart, M.J., Bogaerts, J., & Therasse, P. (2008). Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 26:4883–90.

Pawitan, Y., Bjohle, J., Amler, L., Borg, A.L., Egyhazi, S., Hall, P., Han, X., Holmberg, L., Huang, F., Klaar, S. 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*, 7:953–64.

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

Perez, E.A., Suman, V.J., Davidson, N.E., Gralow, J., Kaufman, P.A., Ingle, J.N., Dakhil, S.R., Zujewski, J.A., Pisansky, T.M. & RB, J. (2009). Results of Chemotherapy Alone, with Sequential or Concurrent Addition of 52 Weeks of Trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-Positive Adjuvant Breast Cancer Trial. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (San Antonio, Breast Cancer Res Treat).

Perez, E.A., Suman, V.J., Davidson, N.E., Sledge, G.W., Kaufman, P.A., Hudis, C.A., Martino, S., Gralow, J.R., Dakhil, S.R., Ingle, J.N. et al. (2008). Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*, 26:1231–8.

Perou, C., Sörlie, T., Eisen, M., van de Rijn, M., Jeffrey, S., Rees, C., Pollack, J., Ross, D., Johnsen, H., Akslén, L.A. 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. et al. (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. *J Clin Oncol*, 23:2191–2200.

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

Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C. et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 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. et al. (2001). Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 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. *J Clin Oncol*, 23:24–9.

Powles, T.J., Hickish, T.F., Markris, A., Ashley, S.E, O'Brien, M., Tidy, V.A, Casey, S., Nash, A.G., Sacks, N., Cosgrove, D. et al. (1995). Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 13:547–52.

Rahman, Z.U., Frye, D.K., Buzdar, A.U., Smith, T., Asmar, L., Champlin, R.E. & Hortobagyi, G.N. (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. *J Clin Oncol*, 15:3171–7.

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

Robertson, J.F., Llombart-Cussac, A., Rolski, J., Feltl, D., Dewar, J., Macpherson, E., Lindemann, J. & Ellis, M.J. (2009). Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol*, 27:4530–5.

Roche, H., Fumoleau, P., Spielmann, M., Canon, J.L., Delozier, T., Serin, D., Symann, M., Kerbrat, P., Soulie, P., Eichler, F. et al. (2006). Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*, 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. et al. (2003). High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med*, 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. et al. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353:1673–84.

Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M., Howell, A., Belch, A., Mackey, J., Apffelstaedt, J., Hussein, M.A., Coleman, R.E., Reitsma, D.J. et al. (2003). Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*, 90:1735–44.

Rosendahl, M., Ahlgren, J., Andersen, J., Bergh, J., Blomquist, C., Lidbrink, E., Lindman, H., Mouridsen, H., Bjerre, K. & Andersson, M. (2009). The risk of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer is related to inter-individual variations in chemotherapy-induced leukocyte nadir in young patients: data from the randomised SBG 2000-1 study. *Eur J Cancer*, 45:3198–3204.

Schneider, B.P., Wang, M., Radovich, M., Sledge, G.W., Badve, S., Thor, A., Flockhart, D.A., Hancock, B., Davidson, N., Gralow, J. et al. (2008). Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol*, 26:4672–8.

Scholl, S., Fourguet, A., Asselain, B., Pierga, J., Vilcoq, J., Durand, J., Dorval, T., Palangié, T., Jouve, M., Beuzebec, P. et al. (1994). Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J 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., Richel, 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. *Ann Oncol*, 13:68–98.

Seidman, A.D. & Aapro, M. (2002). Incorporating oral capecitabine into the treatment of breast cancer. Introduction. *Oncologist*, 7:1–3.

Seidman, A.D., Berry, D., Cirrincione, C., Harris, L., Muss, H., Marcom, P.K., Gipson, G., Burstein, H., Lake, D., Shapiro, C.L. et al. (2008). Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*, 26:1642–9.

Sjöström, J., Blomqvist, C., Mouridsen, H., Pluzanska, A., Ottosson-Lönn, S., Bengtsson, N.O., Ostenstad, B., Mjaaland, I., Palm-Sjövall, M., Wist, E. et al. (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. *Eur J 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. et al. (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. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (San Antonio).

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. *N Engl J Med*, 344:783–92.

Smith, I., Procter, M., Gelber, R.D., Guillaume, S., Feyereislova, A., Dowsett, M., Goldhirsch, A., Untch, M., Mariani, G., Baselga, J. 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.

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. *J Clin Oncol*, 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. et al. (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. et al. (2006). Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*, 98:262–72.

Sparano, J.A., Makhson, A.N., Semiglazov, V.F., Tjulandin, S.A., Balashova, O.I., Bondarenko, I.N., Bogdanova, N.V., Manikhas, G.M., Oliynychenko, G.P., Chatikhine, V.A. et al. (2009). Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 27:4522–9.

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. *N Engl J Med*, 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]. *N Engl J Med*, 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. et al. (2007). Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*, 25:3859–65.

Sutherland, S., Ashley, S., Miles, D., Chan, S., Wardley, A., Davidson, N., Bhatti, R., Shehata, M., Nouras, H., Camburn, T. et al. (2010). Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases--the UK experience. *Br J Cancer*, 102:995–1002.

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. *N Engl J Med*, 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. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. *J Clin Oncol*, 24:2428–36.

Tham, Y.L., Sexton, K., Weiss, H., Elledge, R., Friedman, L.C. & Kramer, R. (2007). The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol*, 30:126–32.

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. *J Natl Cancer Inst*, 90:1346–60.

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

Untch, M., Rezai, M., Loibl, S., Fasching, P.A., Huober, J., Tesch, H., Bauerfeind, I., Hilfrich, J., Eidtmann, H., Gerber, B. et al. (2010). Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 28:2024–31.

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 Breast Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol, Biol Phys*, 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. et al. (2002). A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 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. et al. (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. et al. (2005). Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 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. et al. (2007). Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Ann Oncol*, 18:694–700.

von Minckwitz, G., du Bois, A., Schmidt, M., Maass, N., Cufer, T., de Jongh, F.E., Maartense, E., Zielinski, C., Kaufmann, M., Bauer, W. et al. (2009). Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*, 27:1999–2006.

von Minckwitz, G., Rezai, M., Loibl, S., Fasching, P.A., Huober, J., Tesch, H., Bauerfeind, I., Hilfrich, J., Eidtmann, H., Gerber, B. et al. (2010). Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 28:2015–23.

Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P.M., Hayes, M.M. & Gelmon, K.A. (2010). Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*, 11:174–83.

Zander, A.R., Kroger, N., Schmoor, C., Kruger, W., Mobus, V., Frickhofen, N., Metzner, B., Schultze, W., Berdel, W.E., Koenigsmann, M. et al. (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. *J Clin Oncol*, 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. Sutureteknik, 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 ojämn 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 kroppsbyggnad, 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 påfyllningsnippel 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 liksidighet 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.

Bröstcancerbehandling av äldre kvinnor

Irma Fredriksson och Göran Liljegren, december 2009

Bakgrund

Hälften av alla nyinsjuknanden i bröstcancer drabbar kvinnor > 65 års ålder. Av dessa är 35 % > 70 år vid diagnos, och 25 % > 75 år. Andelen äldre kvinnor som kommer till behandling för nyupptäckt bröstcancer ökar också stadigt i och med att befolkningen blir allt äldre. År 2007 diagnostiserades primär bröstcancer hos 3 231 kvinnor som var 65 år eller äldre (The national board of health and welfare 2008).

Risken för bröstcancerdöd ökar med ökande ålder, och den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra äldsta (The national board of health and welfare 2007, Louwman et al. 2007, Tai et al. 2005). Den totala mortaliteten i bröstcancer har minskat dramatiskt under de senaste 20 åren. För kvinnor > 80 års ålder, och kvinnor > 70 års ålder med ER-negativ sjukdom ses dock ingen förbättrad överlevnad (Engholm et al. 2009, Jatoi et al. 2007). Då mortaliteten över tid minskar mer för yngre kvinnor, blir skillnaden i överlevnad mellan yngre och äldre allt större (Quaglia et al. 2009).

Trots att andelen tumörer med gynnsamma karakteristika ökar med ökande ålder är den bröstcancerspecifika överlevnaden hos äldre lägre. Tumörer hos kvinnor > 65 års ålder är något oftare ER-positiva, lågproliferativa, HER2-negativa samt har lägre grad av vaskulär invasion än tumörer hos yngre kvinnor (Diab et al. 2000, Daidone et al. 2003, Gennari et al. 2004). En inte obetydlig andel av äldre kvinnors tumörer har dock prognostiskt ogynnsamma karakteristika. Hos kvinnor > 70 år 20 % av tumörerna ER-negativa (och ytterligare 19 % ER-positiva men PgR-negativa), 7 % HER2-positiva, 20 % högproliferativa (Ki-67 > 25 %) och nära 30 % Elstongrad III (Durbecq et al. 2008). Den metastatiska potentialen hos äldre kvinnors bröstcancer förefaller heller inte vara lägre än för yngre kvinnor (Singh et al. 2004).

En viktig förklaring till den lägre överlevnaden för äldre är att de äldre kvinnornas tumörer diagnostiseras i senare stadier än hos yngre kvinnor (Gennari et al. 2004, Yancik et al. 2001, Eaker et al. 2006). Detta kan delvis förklaras av att de äldsta kvinnorna inte kallas till hälsokontroll med mammografi. Andra förklaringar är att många inte känner till att bröstcancer är en vanlig sjukdom även i högre ålder (Linsell et al. 2008, Moser et al. 2007), att äldre självundersöker sina bröst mer sällan med ökande ålder (Siahpush & Singh 2002) och att uppmärksamheten på förändringar i den egna kroppen avtar med åldern. En del äldre kvinnor tycker dessutom att de är för gamla för behandling, och de väntar därför med att söka för sina symtom (Grunfeld et al. 2002).

Den relativt sett höga mortaliteten i bröstcancer hos äldre kan dock endast delvis förklaras av sen diagnostik. 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, Yancik et al. 2001, Bouchardy et al. 2003, Busch et al. 1996, DeMichele et al. 2003, Enger et al. 2006, Gajdos et al. 2001, Giordano et al. 2005, Hebert-Croteau et al. 1999, Lavelle et al. 2007, Wyld et al. 2004). En svensk studie baserad på det regionala bröstcancerregistret i Uppsala-Örebro-regionen visar att äldre kvinnor genomgår mindre omfattande diagnostik, oftare opereras med mastektomi, opereras

med mindre omfattande axillkirurgi samt mindre ofta får radioterapi och kemoterapi 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 en patients kvarvarande förväntade livslängd
- brist på data om äldre kvinnors behandlingspreferenser

Trots att hälften av de kvinnor som drabbas av bröstcancer är > 65 år, utgör de bara 9 % av dem som inkluderas i kliniska prövningar (Hutchins et al. 1999). Med stigande ålder inkluderas allt färre; av cancerpatienter ≥ 75 år inkluderas 0,5 % i studier (Murthy et al. 2004).

Komorbiditet i form av hjärtsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, diabetes, hypertoni eller ledbesvär föreligger hos cirka 50 % av kvinnorna i 70-årsåldern. Antalet komorbida åkommor ökar med ökande ålder, men på grund av selektion är andelen patienter utan komorbiditet tämligen konstant. Hälften av kvinnorna som diagnostiseras med bröstcancer vid ≥ 85 års ålder är inte sjuka i övrigt (Yancik et al. 2001). Komorbiditet har i studier inte visat sig påverka valet av behandling (Yancik et al. 2001) eller endast marginellt påverka valet av behandling (Gennari et al. 2004, Bouchardy et al. 2003).

Med ökande ålder minskar den kvarvarande förväntade livslängden. Det föreligger stor individuell variation inom varje åldersgrupp, men också variationen minskar med ökande ålder. Enligt amerikanska data är den förväntade kvarvarande livslängden för kvinnor i median 16 år vid 70 års ålder, 12 år vid 75 års ålder, 9 år vid 80 års ålder och 6 år vid 85 års ålder (Walter et al. 2001).

Många studier visar att subjektiva bedömningsgrunder och personliga preferenser hos patienter, närstående och behandlande läkare till stor del styr valet av behandling (Newcomb et al. 1993, Yellen et al. 1994). Det finns till exempel studier som visar att etniskt ursprung, åldersskillnad mellan patient och läkare liksom doktors kön spelar roll för valet av behandling (Enger et al. 2006, Herbert-Croteau et al. 1999, Hershman et al. 2008, Silliman et al. 1999).

Det finns såväl epidemiologiska som randomiserade studier som visar att en adekvat kirurgisk och adjuvant behandling kan förbättra den bröstcancerspecifika överlevnaden även för kvinnor > 80 års ålder (Extermann 2004). I studien från Uppsala såg man att den statistiskt säkerställda överdödligheten i bröstcancer hos kvinnor 70–84 års ålder jämfört med kvinnor 50–69 års ålder försvann då analyserna korrigerades för diagnosår, stadium och given behandling (Eaker et al. 2006).

De nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer som gäller i dag 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 given behandling är stor. Detta tillägg till de nationella

riktlinjerna för behandling av bröstcancer är ett försök att förbättra behandlingen av äldre kvinnor med nyupptäckt bröstcancer och att peka ut en strategi för att förbättra överlevnaden för bröstcancer i denna åldersgrupp. Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av komorbiditet.

Allmänna principer för primärutredning

Utredning av misstänkt bröstcancer hos äldre 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. Vikten av en klar preoperativ diagnos är snarast större för en äldre kvinna, eftersom man i ännu högre utsträckning vill minimera antalet kirurgiska ingrepp.

Allmänna principer för kirurgi

För majoriteten av kvinnor innebär primärbehandlingen ett kirurgiskt ingrepp. Bröstkirurgi är generellt förenat med en låg risk för morbiditet och mortalitet. Åldern i sig innebär inte ökad risk – en frisk äldre kvinna har en lika låg risk som en yngre kvinna (Kemeny 2004, Samain et al. 2003, Vlastos et al. 2001). Förekomsten av komorbiditet påverkar däremot 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).

Precis som hos yngre kvinnor ska målet med kirurgin vara att åstadkomma god lokal tumörkontroll. Man bör inte kompromissa med radikaliteten i tron att man därmed ger en skonsammare behandling eller att äldre kvinnor inte har nytta av radikal kirurgi på grund av sin ålder. De allra flesta lokalrecidiven uppkommer inom tre år från primäroperationen, och även 90-åriga kvinnor har i median en längre förväntad överlevnad än så. Betydelsen av ett adekvat kirurgiskt ingrepp är snarast större för äldre kvinnor eftersom färre alternativ för postoperativ behandling står till buds.

De stora randomiserade studierna om bröstbevarande kirurgi och mastektomi inkluderade inga kvinnor över 70 års ålder. Det finns dock kompletterande randomiserade studier av den äldre åldersgruppen, vilka bekräftar att resultaten är tillämpliga även här (Fentiman et al. 2003, Gori et al. 2000) (evidensnivå I–II, för definitioner se kapitlet om adjuvant systembehandling). Bröstbevarande kirurgi ger en lika god överlevnad och en bättre livskvalitet än mastektomi. Hos kvinnor > 70, precis som hos yngre kvinnor, är mastektomi associerad med fler armpproblem och en försämrad kroppsuppfattning än vad bröstbevarande kirurgi är (de Haes et al. 2003, Figueiredo et al. 2004). För unga kvinnor väger den förbättrade livskvaliteten tungt vid behandlingsbeslut. Kosmetik kan vara av mindre betydelse med ökande ålder, men en majoritet av de äldre föredrar bröstbevarande kirurgi trots behovet av postoperativ strålbehandling (Sandison et al. 1996, Bleicher et al. 2008). Bevarad kroppsuppfattning har visat sig ha stor betydelse för livskvalitet och psykisk hälsa i alla åldrar, liksom patientens eget inflytande i beslutsprocessen (Figueiredo et al. 2004). Ett bröstbevarande ingrepp bör således vara standard för kvinnor utan allvarlig komorbiditet, dvs. indikationer ska vara desamma som hos yngre och medelålders kvinnor. Vid allvarlig komorbiditet, vid större tumörer och då kvinnan själv inte anser att en bröstförlust har någon

betydelse för livskvaliteten är dock mastektomi ett bättre alternativ för att om möjligt kunna avstå från strålbehandling.

Vid operationen är det, precis som hos yngre, viktigt att fastställa axillstatus då detta kan påverka den postoperativa onkologiska behandlingen både vad gäller strålbehandling och adjuvant systemisk behandling. Förutom adekvat diagnostik är målet med armhåleingreppet att åstadkomma en så god lokal tumörkontroll som möjligt, vilket på lång sikt möjligen också kan ge en överlevnadsvinst (Orr 1999). Den armmorbidity som är förenad med axillarutrymning har lett till att ingreppets nödvändighet har diskuterats, i synnerhet när det gäller äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv, körtelnegativ sjukdom och reducerad förväntad överlevnad (Martelli et al. 2008, Rudenstam et al. 2006). Risken för armmorbidity minskar med ökande ålder (Liljegren & Holmberg 1997), och statistiskt ses en sänkt livskvalitet endast under de första 6 postoperativa månaderna (Rudenstam et al. 2006). Sedan införandet av sentinel node-tekniken behöver dock vinsterna med ett axillaringrepp sällan ifrågasättas. Sentinel node-biopsi kan utföras på samma indikationer som för yngre och medelålders kvinnor (Gennari et al. 2004), och studier visar att sentinel node-biopsi hos äldre ger tilläggsinformation som signifikant påverkar beslutet om onkologisk efterbehandling (DiFronzo et al. 2000, McMahan et al. 2005). Med tanke på den långa förväntade överlevnaden även i hög ålder, bör en axillarutrymning utföras vid känd metastasering/ positiv sentinel node för att uppnå en så god lokal tumörkontroll så möjligt.

Behandling av äldre med primär tamoxifenbehandling utan efterföljande kirurgi har studerats inom ramen för sex olika randomiserade studier (Kenny et al. 1998, Fennessy et al. 2004, Fentiman et al. 2003, Gazet et al. 1994, Mustacchi et al. 2003). År 2006 publicerades en Cochrane-rapport med en metaanalys av resultaten (Hind et al. 2006). Studien visade att tamoxifenbehandling enbart ger en sämre lokal kontroll än kirurgi, men inte någon statistiskt signifikant försämring av överlevnaden (evidensnivå I). Cirka 80 % av patienterna svarade initialt på primär tamoxifenbehandling, men responsen kvarstod i medeltal endast i 1,5–2 år. Vid progress krävs behandling med kirurgi alternativt strålbehandling för att uppnå lokal kontroll, och detta i ett senare och mer avancerat stadium av sjukdom och i en högre ålder. I Cochrane-rapporten drog man slutsatsen att primär endokrin terapi endast ska erbjudas kvinnor med hormonreceptorpositiva tumörer vilka man vid multidisciplinär konferens bedömt som icke-operabla (rekommendationsgrad A).

Behandling med aromatashämmare till postmenopausala kvinnor har i den neoadjuvanta situationen visat bättre resultat än behandling med tamoxifen med avseende på klinisk och radiologisk respons. Den leder dessutom till en ökad andel bröstbevarande kirurgi (Eiermann et al. 2001, Ellis et al. 2001). Det saknas dock studier med långtidsuppföljning utan efterföljande kirurgi.

Postoperativ strålbehandling

EBCTCG:s overview av postoperativ strålbehandling visar att den relativa risken för lokalt återfall minskar med två tredjedelar och att den bröstcancerspecifika överlevnaden ökar efter såväl bröstbevarande kirurgi som mastektomi (Clarke et al. 2005). Även om äldre var underrepresenterade i analysen får resultaten anses ha god evidens avseende lokalrecidiv (evidensnivå I), men mer tveksamt när det gäller överlevnad.

Risken för lokalrecidiv efter bröstbevarande kirurgi minskar med ökande ålder (Fredriksson et al. 2003, Liljegren et al. 1997), och därmed minskar också den absoluta vinsten av

strålbehandlingen (Clarke et al. 2005). Då även adjuvant systembehandling sänker lokalrecidivrisken har flera randomiserade studier genomförts där man i väldefinierade grupper med extra låg risk för lokalrecidiv avstått från strålbehandling. Man har här noterat en låg incidens av lokalrecidiv även då man avstått från strålbehandling, men givet strålbehandling har dock alltid inneburit en vinst (Clark et al. 1996, Fyles et al. 2004, Hughes et al. 2004, Smith et al. 2006a).

Den absoluta vinsten av strålbehandling på lokoregionala recidiv efter mastektomi är oberoende av ålder (Clarke et al. 2005), och för kvinnor ≥ 70 år med högrisksjukdom ses även en förbättrad överlevnad (Smith et al. 2006b).

Äldre förefaller tolerera strålbehandling lika bra som yngre; de har varken ökad risk för hudkomplikationer eller fler behandlingsavbrott (Swanson et al. 1991, Wyckoff et al. 1994, Zachariah et al. 1997, Deutsch 2002). Värdet av strålbehandlingen måste dock alltid ställas mot behandlingens potentiella risker för bieffekter på hjärta och kärl. I genomförda studier, utan långtidsuppföljning, ses med moderna strålbehandlingstekniker ingen ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och död (Nixon et al. 1998).

Postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi och mastektomi ges således enligt de vårdprogram som gäller regionalt och nationellt, precis som till yngre kvinnor. 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.

Postoperativ endokrin behandling

Eftersom cirka 80 % av äldre kvinnor med bröstcancer har en hormonreceptorpositiv sjukdom, utgör endokrin behandling basen i den postoperativa systemiska terapin. De goda effekterna av postoperativ endokrin behandling är väl dokumenterad även hos äldre kvinnor (EBCTCG 2005) (evidensnivå I). 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 i stort sett likvärdig, men aromatashämmarna har i studier visat sig ge en något bättre fjärrmetastafri och sjukdomsfri överlevnad samt en reducerad risk för kontralateral bröstcancer jämfört med tamoxifen (Coombes et al. 2004, Howell et al. 2005, Jakesz et al. 2005, Thurlimann et al. 2005). De randomiserade studierna rörande behandling med aromatashämmare har inkluderat ett signifikant antal kvinnor ≥ 65 år, och publicerade subgruppsanalyser har visat att effekten av behandling är oförändrad i hög ålder (Crivellari et al. 2008). Rekommendationerna rörande endokrin behandling i de regionala och nationella vårdprogrammen gäller också för äldre kvinnor.

Vid behandling av äldre kan biverkningspanoramata ha en stor betydelse vid val av endokrin terapi. Vid behandling med aromatashämmare ses en lägre incidens av tromboembolism och cerebrovaskulära komplikationer, medan frakturer och muskel- och skelettsmärter är mer frekventa.

Vid endokrin terapi bör man också undvika kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner; med ökande ålder ökar också läkemedelsanvändningen. Genom sin påverkan på cytokrom P450 kan vissa antidepressiva, antiarytmika och antihistaminer minska effekten vid tamoxifenbehandling (Goetz et al. 2007).

Postoperativ kemoterapi

Äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet tolererar i regel postoperativ kemoterapi lika bra som yngre (Balducci & Corcoran 2000, Ibrahim et al. 2000). Dokumentationen av denna behandlings effekt är dock dålig för kvinnor > 70 års ålder (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, Balducci & Lyman 2000). Det faktum att de flesta tumörer hos äldre är hormonreceptorpositiva gör att kemoterapi mer sällan behöver övervägas. För äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv lymfkörtelnegativ sjukdom är tilläggsvärdet av kemoterapi begränsat (IBCSG 2002, Fisher et al. 2004). För friska kvinnor med hormonreceptornegativ, eller hormonreceptorpositiv lymfkörtelpositiv bröstcancer, kan man vid kemoterapi förvänta sig en förhållandevis likartad reduktion av recidivrisken som hos en yngre kvinna (EBCTCG 2005 Muss et al. 2005 och, 2007, Elkin et al. 2006, Giordano et al. 2006, Clarke et al. 2008).

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 och dosreduktioner kan påverka resultaten negativt. I 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 (Muss et al. 2009). Vid en medianuppföljning på 2,4 år visade sig standardkemoterapi ge en avsevärt bättre sjukdomsfri och total överlevnad jämfört med capecitabine. Toxiciteten var måttlig oavsett regim.

Postoperativ trastuzumabbehandling

Dokumentationen för postoperativ behandling med trastuzumab som tillägg till kemoterapi saknas för kvinnor > 70 års ålder (Joensuu et al. 2006, Piccart-Gebhart et al. 2005, Romond et al. 2005, Dahabreh et al. 2008). Ingen av de randomiserade studierna har redovisat data från subgruppsanalyser baserade på ålder. I HERA-studien är endast 16 % av de 5 000 inkluderade patienterna > 60 års ålder, vilket innebär en otillräcklig statistisk styrka för subgruppsanalys (Smith et al. 2007). Då det inte finns några medicinska skäl att tro att effekten av behandling skulle skilja mellan åldersgrupper rekommenderas således äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet behandling på samma indikationer som yngre kvinnor (rekommendationsgrad D). Vid behandling av äldre måste man rikta extra uppmärksamhet mot den ökade risken för hjärttoxicitet som har noterats i samband med trastuzumabbehandling (Smith et al. 2007).

Uppföljning efter behandling

Precis som hos yngre kvinnor bör uppföljningen avgöras utifrån 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. Eftersom mammografihälsokontrollerna upphör senast vid 74 års ålder måste därefter lokala lösningar 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.

- Kliniska studier genomförs tyvärr alltför sällan på den äldre åldersgruppen, evidensstöd för olika behandlingar är därför väsentligen sämre för den äldre åldersgruppen.
- Det är ytterst angeläget att även äldre patienter inkluderas i framtida studier.
- Diagnostik och stadieindelning för äldre bör ske enligt samma principer som för yngre.
- Strålbehandling och/eller endokrin terapi bör i allmänhet erbjudas äldre på samma indikationer som för den yngre åldersgruppen.
- Risken för biverkningar med kemoterapi är något större för äldre, trots detta bör man för den äldre åldersgruppen inte exkludera kemoterapi utan göra en detaljerad nytta-risk-analys.
- För HER2/neu-positiv sjukdom bör patienter i allmänhet erbjudas en kombination av kemoterapi och trastuzumab.

Referenser

- Balducci, L. & M.B. Corcoran (2000). Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am*, 14:193–212, x–xi.
- Bleicher, R.J. et al. (2008). The influence of age on the breast surgery decision-making process. *Ann Surg Oncol*, 15:854–62.
- 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.
- Cancer incidence in Sweden 2007, in Official Statistics of Sweden (2008). The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
- Causes of Death 2007, in Official Statistics of Sweden 2009, The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
- Clark, R.M. et al. (1996). Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst*, 88:1659–64.
- 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.
- Clarke, M. et al. (2008). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 371:29–40.

- 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.
- Crivellari, D. et al. (2008). Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*, 26:1972–9.
- Dahabreh, I.J. et al. (2008). Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*, 13:620–30.
- 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.
- de Haes, J.C. et al. (2003). Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *Eur J Cancer*, 39:945–51.
- 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.
- Deutsch, M. (2002). Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. *Am J Clin Oncol*, 25:48–9.
- Diab, S.G., Elledge, R.M. & Clark, G.M. (2000). Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 92:550–6.
- DiFronzo, L.A. et al. (2000). Does sentinel lymphadenectomy improve staging and alter therapy in elderly women with breast cancer? *Ann Surg Oncol*, 7:406–10.
- Durbecq, V. et al. (2008). A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant "luminal-B" tumours associated with aggressive characteristics. *Crit Rev Oncol Hematol*, 67:80–92.
- 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.
- 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.
- Eiermann, W. et al. (2001). Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*, 12:1527–32.
- Elkin, E.B. et al. (2006). Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol*, 24:2757–64.

- 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.
- Engholm, G., F.J., Christensen, N., Bray, F., Gjerstorff, M.L., Klint, Å., Køtlum, J.E., Ólafsdóttir, E., Pukkala, E. & Storm, H.H. (2009). NORDCAN: cancer incidence, mortality, prevalence and prediction in the Nordic countries.
- Extermann, M. (2004). Management issues for elderly patients with breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 5:161–9.
- Extermann, M.L., Balducci & G.H. Lyman (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*, 39:309–16.
- Fentiman, I.S. et al. (2003). Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. *Eur J Cancer*, 39:300–8.
- Figueiredo, M.I. et al. (2004). Breast cancer treatment in older women: does getting what you want improve your long-term body image and mental health? *J Clin Oncol*, 22:4002–9.
- Fisher, B. et al. (2004). Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet*, 364:858–68.
- Fredriksson, I. et al. (2003). Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg*, 90:1093–102.
- Fyles, A.W. et al. (2004). Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*, 351:963–70.
- 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.
- Gennari, R. et al. (2004). Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol*, 13:193–6.
- Giordano, S.H. et al. (2005). Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol*, 23:783–91.
- Giordano, S.H. et al. (2006). Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 24:2750–6.
- Goetz, M.P. et al. (2007). The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*, 101:113–21.
- Gori, J. et al. (2000). Conservative treatment vs. mastectomy without radiotherapy in aged women with breast cancer – a prospective and randomized trial. *Zentralbl Gynakol*, 122:311–7.
- 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.
- Hind, D. et al. (2006). Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev*, 1:CD004272.
- 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, K.S. et al. (2004). Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*, 351:971–7.
- Hutchins, L.F. et al. (1999). Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*, 341:2061–7.
- IBCSG (2002). Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 94:1054–65.
- 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.
- Jatoi, I. et al. (2007) Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol*, 25:1683–90.
- 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.
- Kenny, F.S. et al. (1998). Long-term follow-up of elderly patients randomized to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast cancer. *The Breast*, 7: 335–39.
- 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. & L. Holmberg (1997). Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer*, 33:193–9.
- 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.
- Linsell, L., Burgess, C.C. & Ramirez, A.J. (2008). Breast cancer awareness among older women. *Br J Cancer*, 99:1221–5.
- Louwman, W.J. et al. (2007). Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*, 43:2242–52.
- Martelli, G. et al. (2008). Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study. *Cancer*, 112:481–8.
- McMahon, L.E., R.J. Gray & B.A. Pockaj (2005). Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? *Am J Surg*, 190:366–70.
- Moser, K., Patnick, J. & Beral, V. (2007). Do women know that the risk of breast cancer increases with age? *Br J Gen Pract*, 57:404–6.
- Murthy, V.H., H.M. Krumholz & C.P. Gross (2004). Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *Jama*, 291:2720–6.
- Muss, H.B. (2007). Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *Breast*, 16:159–65.

- Muss, H.B. et al. (2005). Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *Jama*, 2005. 293(9):1073–81.
- Muss, H.B. et al. (2009). Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 360:2055–65.
- 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. & P.P. Carbone (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.
- Orr, R.K. (1999). The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 6:109–16.
- Piccart-Gebhart, M.J. et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353:1659–72.
- Quaglia, A. et al. (2009). The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*, 45:1006–16.
- Romond, E.H. et al. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353:1673–84.
- Rudenstam, C.M. 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.
- Samain, E. et al. (2003). Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*, 46:115–20.
- Sandison, A.J. et al. (1996). Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *Br J Surg*, 83:994–6.
- Siahpush, M. & Singh, G.K. (2002). Sociodemographic variations in breast cancer screening behavior among Australian women: results from the 1995 National Health Survey. *Prev Med*, 35:174–80.
- Silliman, R.A., S. Demissie & S.L. Troyan (1999). The care of older women with early-stage breast cancer: what is the role of surgeon gender? *Med Care*, 37:1057–67.
- Singh, R., Hellman, S. & Heimann, R. (2004). The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer*, 100:1807–13.

- Smith, B.D. et al. (2006a) Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 98:681–90.
- Smith, B.D. et al. (2006b). Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 24:4901–7.
- 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., J. Sawicka & W.C. Wood (1991). Treatment of carcinoma of the breast in the older geriatric patient. *Surg Gynecol Obstet*, 173:465–9.
- Tai, P. et al. (2005). Modeling the effect of age in T1-2 breast cancer using the SEER database. *BMC Cancer*, 5:130.
- Thurlimann, B. et al. (2005). A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*, 353:2747–57.
- Vlastos, G. et al. (2001). Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly. The M. D. Anderson experience. *Cancer*, 92:1092–100.
- Walter, L.C. & K.E. Covinsky (2001). Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *Jama*, 285:2750–6.
- 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., D.F. Cella & W.T. Leslie (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 grov nålsbiopsi (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).

Metastautredning

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 säkra 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 bröstorgsvägg 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 plasmavoly, 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 antracyclinbaserad 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 obstetriker.

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 äggstocksfunctjonen 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 äggstocksfunctjonen med GnRH-analog samtidigt eller helst före kemoterapi påbörjas kan man förhoppningsvis minimera de permanenta skadorna på äggstockfunctjonen. 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, juni 2011

Torra slemhinnor är ett vanligt symtom vid såväl kemoterapi som vid antihormonell behandling för bröstcancer. Symtomet har rapporterats drabba upp till 50 % av alla kvinnor som får bröstcancerbehandling (Couzi et al. 1995). Torra slemhinnor ger urinvägsproblem, samlagssmärta och har en negativ effekt på livskvaliteten. Kvinnor som behandlas med AI (aromatshämmare) och GnRH-analoger drabbas i större utsträckning av torra slemhinnor än dem som behandlas med tamoxifen (Couzi et al. 1995, Fallowfield et al. 2004).

Patogenes

Sänkta östrogennivåer efter klimakteriet leder till flera förändringar i vaginalslemhinnan, bland annat 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 behandlas med tamoxifen, medan torra slemhinnor och samlagssmärta var signifikant vanligare hos kvinnor som behandlats med anastrozole (Fallowfield et al. 2004).

Behandling

Lokalbehandling med hormonella preparat

Lokal östrogenbehandling är en effektiv behandling av närmare 90 % av de lokala östrogenbristsymtomen som förekommer efter klimakteriet (Henriksson et al. 1996). I Sverige finns två olika typer av lokal östrogenbehandling, medelpotenta och lågpotenta östrogener. 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 endometriablödning 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 behandlas med AI har man påvisat 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). Preparatet har god effekt på lokala besvär.

Lokalbehandling med icke-hormonella preparat

I dagsläget finns det två typer av hormonfri behandling för vaginal atrofi. Den ena är Replens, binder som i en liten randomiserad studie har visat samma effekt på klåda, irritation och dyspareuni som östriolkräm (Bygdeman et al. 1996). Den andra är hyaluronsyra som vagitorium, Repadina Plus, som i en liten randomiserad studie visat sig ha effekt på dels vaginal atrofi, dels lindra symtom av vaginala besvär (Ekin et al. 2011). Några systembiverkningar har inte påvisats.

Vid torra slemhinnor ökar risken för underlivsinfektioner (vulvovaginit) som ska behandlas beroende av agens. En gynekologisk undersökning behövs för att kunna fastställa diagnosen. Vanligen rör det sig om återkommande symtom av bakterell vaginos och candidainfektioner. Vid klåda och flockig fluor rekommendera man i första hand receptfria lokala antimykotika. Vid terapivikt på dessa rekommenderar man gynekologisk bedömning.

Terapirekommendationer

Patienter utan behandlings med aromatashämmare

- I första hand ska man välja lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin). Perorala beredningar bör undvikas.

Patienter som behandlas med aromatashämmare

Så länge som det saknas bevis för att vaginala östrogener inte minskar effekten av aromatshämmare rekommenderar man följande:

- Förstahandsalternativet vid vaginal torrhet är hormonfri behandling enligt. Vid samlagssmärta rekommenderar man vanligt glidmedel. Vidare kan man också rekommendera barnolja i stället för tvål 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 välja östrogenfria behandlingar, t.ex. Replens eller Repadina Plus
- rekommenderas att 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 i första hand välja ett lågpotent vaginalt östrogen

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.
- Ekin, M., Yasar, L., Savan, K., Temur, M., Uhri, M., Gencer, I. et al. (2011). The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*, 283:539–43.
- 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, oktober 2011

Planering

Efter den primära behandlingen av bröstcancer brukar vanligen någon form av organiserad uppföljning av den behandlade kvinnan ta vid. Det finns dock inga starka evidensbaserade data för uppföljningens utformning och omfattning. Trots organiserad uppföljning är en kvalificerad majoritet av händelserna efter behandling intervallhändelser (Holli & Hakama 1989). Generellt är antalet intervallhändelser beroende av risken för återfall och antalet kontroller per tidsenhet.

Konventionell uppföljning

En Cochrane-analys ((Rojas et al. 2000) redovisar femton olika internationella expertgruppers slutsatser mellan 1997 och 2004 samt ASCO guidelines (Khatcheressian et al. 2006) om uppföljning av patienter behandlade för bröstcancer. Här finns uppgifter om kliniska och mammografiska kontrollintervall och duration reglerade (evidensgrad 3). ESMO (Kataja & Castiglione) har under år 2009 gjort liknande rekommendationer, men de är mindre strikta än ASCO:s.

Intensivuppföljning

Det finns två randomiserade studier (Palli et al. 1999, The GIVIO investigators) som jämfört konventionell uppföljning med mer intensiv uppföljning omfattande regelbundna laboratorieprover, skelettskintigrafi, lungröntgen och ultraljud av levern.

En uppdaterad metaanalys (Rojas et al. 2005) av dessa två studier, med sammanlagt 2 563 kvinnor och med mer än 10 års uppföljning, visade ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad (evidensgrad 1).

Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare

I en studie randomiserades 296 behandlade kvinnor i remission (Grunfeld et al. 1996) till uppföljning hos sjukhusspecialist eller allmänläkare vilka hade fått en kort skriftlig utbildning om hur uppföljningen skulle genomföras. Studien drevs under 1,5 år. Resultatmåttan var livskvalitet, antalet registrerade återfall och hur lång tid det tog innan diagnosen ställdes. Av återfallen var 70 % intervallhändelser, men några statistiskt signifikanta skillnader framkom inte. I en senare uppföljning av samma material (Grunfeld et al. 1999) visade en fördjupad enkät om livskvalitet att patienterna genomgående var mer nöjda med den uppföljning som gjorts av allmänläkare (evidensstyrka 2). En utökad studie med samma design och frågeställning omfattande 968 patienter har nyligen publicerats (Grunfeld et al. 2006). Några skillnader i antalet återfall eller livskvalitet kunde man dock inte registrera (evidensgrad 2).

Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall

Vid en sammanslagen bröstklirik randomiserades 211 bröstcancerbehandlade kvinnor till standarduppföljning respektive läkarkontroll enbart i samband med mammografikontroller (Grunfeld et al. 1997). Samtliga kvinnor hade möjlighet att snabbt komma i kontakt med bröstkliniken via telefon. De kvinnor som accepterade randomisering hade ofta en flera år lång uppföljning bakom sig och deras bröstcancer var generellt av lågriskkaraktär. De kvinnor som hade färre läkarkontakter besökte inte sin allmänläkare i någon större utsträckning, och de var också nöjda med det reducerade antalet läkarbesök. Två tredjedelar av patienterna i båda grupperna ansåg att antalet läkarbesök ytterligare kunde reduceras (evidensgrad 2).

Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare

Av de kvinnor som behandlats för bröstcancer i stadium I och II randomiserades 264 till standardläkaruppföljning respektive behovsstyrd kontakt med bröstsjuksköterska (Koinberg et al. 2004). Mammografikontrollerna var lika i grupperna. Resultatmåtteten var livskvalitet, antalet kontakter med sjukvården, antalet diagnostiska åtgärder och tiden till återfall och död. I den behovsstyrda gruppen halverades antalet sjukhuskontakter medan antalet telefonsamtal tredubblades. I övrigt fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna (evidensstyrka 2). I en uppföljande kvalitativ studie av den experimentella armen framkom att trygghet, tillgänglighet, information och utbildning i egenvård var det som patienterna främst efterfrågade (Koinberg et al. 2006). Studierna 6 till och med 10 har alla låg styrka vad avser frågan om skillnader i överlevnad, men data är ändå intressanta och ansluter till data i två stora italienska studier (Palli et al. 1999, The GIVIO investigators 1994) (evidensgrad 2).

Kontralateral bröstcancer

För kvinnor med kontralateral bröstcancer är riskökningen 3–6 gånger högre, och i absoluta tal cirka 0,5–1,0 procent per år, än hos normalpopulationen (Storm & Jensen 1986). I en sammanställning mammografins nytta i uppföljningen av bröstcancerpatienter, fann man i två av nio observationsstudier att den kontralaterala canceren hade ett lägre stadium än den ipsilaterala canceren (Grunfeld et al. 2002) (evidensgrad 3). Regelbunden mammografi skulle sålunda kunna leda till tidig upptäckt och bättre chans till bot av kontralateral bröstcancer. Effekten på den totala överlevnaden är däremot oklar.

Riktlinjer

Eftersom den medicinska nyttan med regelbundna kontroller är obevisad måste det vara rimligt att begränsa uppföljningarna till ett minimum och att de görs av personer med lägsta möjliga kompetensnivå. Kvaliteten ska dock bibehållas på den nivå som beskrivs ovan. Eftersom mycket av den kliniska kunskap vi i dag har om bröstcancer bygger på att vi tidigare har följt patienter som behandlats för bröstcancer, finns det risk för att en alltför nihilistisk syn på uppföljning leder till att viktig information kan gå förlorad. Alla händelser och femårsdata ska dock rapporteras till INCA. Tillika ska sjukvården bevaka kvaliteten och det finns därför, trots bristen på vetenskapliga bevis av nyttan, ändå anledning att följa patienterna under en tid (se avsnittet om evidensgradering och behandlingsrekommendationer).

Rutinmässiga blodprover eller andra undersökningar av patienter utan symtom är inte motiverade (Khatcheressian et al. 2006). Man kan dock överväga sådana inför starten av tung adjuvant behandling om patienten har en högmalign tumör med många körtelmetastaser. Förklaringen är att om undersökningarna visar att tumören har spridit sig så blir behandlingen palliativ.

Även om risken för recidiv efter behandling av bröstcancer aldrig blir noll, förefaller inte livslånga kontroller utan bevisad nytta som rimliga. När man avbryter en uppföljningsrutin bör man i stället informera patienten om att det saknas bevis för nyttan av sådana kontroller, uppmana patienten till självundersökning och screening till och med 75 års ålder och upplysa henne om vem hon ska vända sig till för snabbt omhändertagande vid eventuella nytillkomna symtom (den s.k. livlinan).

I Sverige är uppföljningen organiserad på väldigt olika sätt, och bristen på tunga vetenskapliga evidens gör det svårt att ge starka rekommendationer. Det är t.ex. tveksamt att följa upp en patient för hennes egens skull när man förväntar sig att hon inte kommer att avlida av bröstcancersjukdomen utan av exempelvis hög ålder eller konkurrerande morbiditet. I andra fall, t.ex. unga kvinnor som behandlats med bröstbevarande kirurgi, kan det däremot vara motiverat med tätare kontroller.

Uppföljningen kan som sagt organiseras på många olika sätt och göras av t.ex. läkare, sköterskor och mammografiavdelningar. De lokala förutsättningarna bör därvidlag vara styrande. Det nationella systemet för registrering av bröstcancerpatienter i INCA kräver visserligen uppföljningsdata men anger däremot inte *hur* patienten ska följas upp.

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

I Socialstyrelsens nationella rekommendationer från 2007 rekommenderar man: ”Strukturerad årlig uppföljning inklusive bröstradiologi upp till 5 år.” För mastektomerade kvinnor är lokalrecidiv lätta att palpera, och mammografi är därför sannolikt av mindre betydelse. Dessa löper dock en ökad risk för kontralateral bröstcancer, och denna kan motivera bröstradiologi med åtminstone screeningintervall.

Faktaruta

Man har inte kunnat påvisa någon skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad mellan intensivuppföljning och konventionell uppföljning. Senaste uppföljningen visar heller ingen skillnad i antalet återfall eller självskattad livskvalitet mellan sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare. Sammantaget saknas vetenskapligt stöd för värdet av uppföljning för att tidigt upptäcka generaliserad sjukdom. Det finns däremot data som visar att uppföljningen kan göras av olika professionella utövare och på olika sätt.

Referenser

Grunfeld, E., Mant, D., Yudkin, P., Adewuyi-Dalton, R., Cole, D., Stewart, J., Fitzpatrick, R. & Vessey, M. (1996). Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *BMJ*, 313:665–9.

Grunfeld, E., Fitzpatrick, R., Mant, D., Yudkin, P., Adewuyi-Dalton, R., Stewart, J., Cole, D. & Vessey, M. (1999). Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. *Br J Gen Pract*, 49:705–10.

Grunfeld, E., Noorani, H., McGahan, L., Paszat, L., Coyle, D., van Walraven, C., Joyce, J. & Sawka, C. (2002). Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast*, 11:228–35.

Grunfeld, E., Levine, M.N., Julian, J.A., Coyle, D., Szechtman, B., Mirsky, D., Verma, S., Dent, S., Sawka, C., Pritchard, K.I., Ginsburg, D., Wood, M. & Whelan, T. (2006). Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol*, 24:848–55.

Gulliford, T., Opomu, M., Wilson, E., Hanham, I. & Epstein R. (1997). Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ*. 314:174–7.

Holli, K. & Hakama, M. (1989). Effectiveness of routine and spontaneous follow up visits for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 25:251–4.

Kataja, V. & Castiglione, M. (2009). Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 4:10–4.

Khatcheressian, J.L., Wolff, A.C., Smith, T.J., Grunfeld, E., Muss, H.B., Vogel, V.G., Hallberg, F., Somerfield, M.R. & Davidson, N.E. (2006). American society of clinical oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol*, 24:5091–6.

Koinberg, I., Langius-Eklöf, A., Holmberg, L. & Fridlund, B. (2006). The usefulness of a multidisciplinary educational programme after breast cancer surgery: A prospective and comparative study. *Eur J Oncol Nurs*, 10:273–82.

Koinberg, I.L., Fridlund, B., Engholm, G.B. & Holmberg, L. (2004). Nurse-led follow-up on demand or by a physician after breast cancer surgery: a randomised study. *Eur J Oncol Nurs*, 8:109–17; discussion 118–20.

Palli, D., Russo, A., Saieva, C., Ciatto, S., Rosselli Del Turco, M., Distante, V. & Pacini, P. (1999). Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA*, 281:1586.

Rojas, M.P., Telaro, E., Russo, A., Fossati, R., Confalonieri, C. & Liberati, A. (2000). Follow up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst rev*, (4):CD001768

Rojas, M.P., Telaro, E., Russo, A., Moschetti, I., Coe, L., Fossati, R. & Palli, D. (2005). Follow up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst rev*, (1):CD001768.

Storm, H.H. & Jensen, O.M. (1986). Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *Br J Cancer*, 54:483-92.

The GIVIO Investigators (1994). Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA*, 27:1587-92.

Utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftligt ökad risk för bröst- och äggstockscancer

Arbetsgruppen för cancertgenetiska mottagningar¹

I detta kapitel sammanfattas det aktuella vetenskapliga läget avseende ärftlighet vid bröst- och äggstockscancer. Kapitlet ska fungera som stöd och beslutsunderlag vid cancertgenetisk utredning och beslut om uppföljning av kvinnor med ökad risk för att utveckla bröst- och/eller äggstockscancer.

Bröstcancer

Den kumulativa risken för en kvinna i Sverige att före 75 års ålder insjukna i bröstcancer är cirka 10 % (Socialstyrelsen 2009). Ett stort antal faktorer påverkar risken att insjukna. En tvillingstudie har visat att det genetiska arvet påverkar risken i 20–30 % av alla fall av bröstcancer (Liechtenstein et al. 2000). Upptäckten av BRCA1- och BRCA2-generna har i hög grad ökat förståelsen och påverkat handläggningen av familjer med bröstcancerhereditet. Dessa gener har därför en särställning vid cancertgenetisk vägledning, men även andra ärftliga faktorer kan tydligt påverka den individuella risken för att insjukna i bröstcancer.

Äggstocks-/äggledarcancer

Med äggstocks- eller ovarialcancer avses här såväl primär epitalial cancer i ovarier som i äggledare. Den kumulativa risken för en kvinna i Sverige att före 75 års ålder insjukna i äggstockscancer är cirka 1,1 % (Socialstyrelsen 2009). Ärftlig risk för att insjukna i äggstockscancer är troligen huvudsakligen associerad med mutationer i BRCA1, BRCA2 eller HNPCC-associerad gen, varför utredning av ärftlig risk för äggstockscancer till stor del bygger på att söka fastställa om någon sådan mutation kan påvisas i familjen. Dokumentet belyser BRCA1 och BRCA2, för detaljer om HNPCC hänvisas till dokument om detta syndrom.

¹ Ordförande Ulf Kristoffersson docent, överläkare klinisk genetik Labmedicin Skåne, Lund. Ansvariga för utformningen av dokumentet är Brita Arver med. dr, överläkare onkologiska kliniken Radiumhemmet Karolinska universitetssjukhuset; Zakaria Einbeigi med. dr, överläkare Jubileumskliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg (medlem i svenska bröstcancergruppen); Beatrice Melin professor, överläkare Cancercentrum Norrland Universitetssjukhus Umeå; Hans Ehrencrona docent, specialistläkare Klinisk genetik Labmedicin Skåne Lund; Anna von Wachenfeldt biträdande överläkare Onkologiska Kliniken Södersjukhuset Karolinska Universitetssjukhuset; Marie Stenmark Askmalm med. dr, universitetsöverläkare Onkologiska kliniken Universitetssjukhuset Linköping; Richard Rosenquist professor, överläkare klinisk genetik Rudbecklaboratoriet Akademiska sjukhuset Uppsala; Susanne Malander med. dr, överläkare Skånes Onkologiska Klinik Skånes Universitetssjukhus Lund och Niklas Loman med. dr, överläkare Skånes Onkologiska Klinik Skånes Universitetssjukhus Lund (medlem i Svenska bröstcancergruppen).

Cancergenetisk utredning

Vid cancernetisk utredning är utgångspunkten det individuella släkträdet med aktuella cancerfall och ålder vid diagnos. Utifrån släkträdet ska man om möjligt verifiera diagnoser, varefter man fattar beslut om, och vid misstanke om autosomt dominant nedärvning, erbjuder molekyärgenetisk utredning. I mutationspositiva familjer kan man erbjuda friska släktingar anlagstest som kan fungera som grund för riskbedömningen. I de fall mutationsanalysen utfaller negativt eller inte kan utföras, baseras den individuella riskbedömningen på epidemiologiska modeller.

Riktlinjer för utredning, uppföljning och omhändertagande

Beslut om att erbjuda kvinnor med misstanke om ärftlig cancerrisk utökade kontroller eller andra riskreducerande åtgärder ska baseras på en kvalificerad bedömning av släkträdet, eventuell molekyärgenetisk utredning samt en tolkning av vilken risk detta innebär för den enskilda kvinnan.

När ska man misstänka ärftlig bröst- eller bröst/ovarialcancer?

Patienter med nydiagnostiserad cancer i bröst eller äggstockar/ägglidare ska noggrant utfrågas avseende sin släktanamnes på både mödernet och fädernet. Ärftlig bröstcancer föreligger då det finns en sjukdomsassocierad mutation i BRCA1, BRCA2 (eller annan påvisad bröstcancergen) och ska misstänkas när flera fall av bröst och/eller ovarialcancer finns hos nära släktingar. Dessa arvsanlag är inte könsbundna och kan därför ärvas från en far likaväl som från en mor. Faktorer i familjen som talar för ärftlighet är fall av bröstcancer vid låg ålder (< 40), bilateral bröstcancer, förekomst av äggstockscancer, bröst- och äggstocks-/ägglidarcancer hos samma person samt fall av manlig bröstcancer. I familjer där man inte kan påvisa mutation i en bröstcancerassocierad gen kan det ändå finnas en ökad bröstcancerrisk. I dessa familjer uppskattas den individuella risken i första hand med hjälp av BOADICEA eller annan epidemiologisk riskuppskattningsmodell (se nedan).

Situationer då man ska erbjuda remiss till onkogenetisk klinik för rådgivning:

- Tre fall av bröstcancer, varav minst ett ska ha inträffat före 50 års ålder, och/eller äggstocks-/ägglidarcancer (oavsett ålder) hos förstegradssläktingar eller andrageradsläktingar via en man.
- Två fall av bröst-/äggstocks-/ägglidarcancer hos förstegradssläktingar eller andrageradsläktingar via en man, där minst ett fall av bröstcancer inträffat före 40 års ålder. Vid två fall av äggstocks-/ägglidarcancer ska man överväga utredning oberoende av patienternas ålder.
- Fall av bröstcancer före 35 års ålder
- Fall av bröstcancer hos en man
- Kvinna med både bröst- och äggstocks-/ägglidarcancer.
- Fall av bilateral bröstcancer liksom s.k. trippelnegativ bröstcancer (östrogen- och progesteronreceptornegativ bröstcancer utan tecken till HER2-amplifiering) ökar indikationen för BRCA-testning.

Även för familjer med en mindre uttalad släkthistoria kan man överväga cancergenetisk vägledning. I dessa fall är det lämpligt att man kontaktar respektive cancergenetisk mottagning.

Mutationsscreening

Mutationstredningen bör göras vid en cancergenetisk mottagning och den ska föregås av genetisk utredning och vägledning. Om man kan bekräfta ovanstående situationer finns det indikation för mutationsscreening av BRCA1 och BRCA2. Man bör eftersträva att analysera den familjemedlem som mest sannolikt bär på en mutation, eftersom s.k. sporadisk cancer kan förekomma även i mutationspositiva familjer.

Mutationsscreening ska omfatta BRCA1- och BRCA2 -generna. Sensitiviteten vid mutationsscreening av BRCA1 och BRCA2 skattas till omkring 90 % på de laboratorier som rutinemässigt utför analysen. Eftersom detektionsmetoderna successivt har förbättrats, kan det finnas skäl att upprepa analysen av familjer som genomgått mutationsscreening med äldre tekniker. Om färskt DNA inte är tillgängligt från någon familjemedlem med tidigare cancer ska man överväga att analysera paraffininbäddat material från en senare avliden individ med cancer.

Resultatet av mutationsscreening kan bli att man

- finner en mutation som är förenad med en ökad risk för att utveckla bröst- och äggstocks-/ äggledarcancer. I en sådan familj kan presymtomatisk testning erbjudas friska kvinnor.
- finner en avvikelse med okänd betydelse. I dessa fall kan presymtomatisk testning sällan erbjudas.
- inte kan påvisa någon avvikelse i BRCA1- eller BRCA2 generna. Ett sådant fynd utesluter dock inte att familjens medlemmar kan ha en ärftligt ökad bröstcancer- och eventuellt äggstockscancerrisk. Misstanken om ärftlig risk för äggstockscancer är emellertid i dessa fall reducerad och bör endast misstänkas om släkträdet starkt talar för detta (minst två fall av äggstocks-/äggledarcancer oavsett ålder, fall av äggstocks-/äggledarcancer före 50 års ålder, eller en individ med både bröstcancer och äggstocks-/äggledarcancer). I dessa familjer bedöms den individuella risken i första hand med hjälp av BOADICEA.

Presymtomatisk testning av tidigare friska familjemedlemmar

Om mutation i BRCA1 eller BRCA2 påvisas i familjen, kan man erbjuda presymtomatisk testning efter noggrann genetisk vägledning. Analysen visar om vederbörande bär/inte bär på den genetiska förändring som medför hög risk för bröst- och äggstocks-/äggledarcancer. Om presymtomatisk testning är möjlig, ska man alltid erbjuda sådan till kvinnor som överväger profylaktisk kirurgi.

Uppföljning av individer utan tidigare cancerdiagnos men med ärftligt ökad risk för bröst- och äggstocks-/äggledarcancer

1. Vid identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2:

1A. Individen bär den i familjen identifierade mutationen i BRCA1 eller BRCA2 och har inte tidigare haft bröst- eller äggstockscancer. Livstidsrisken för bröstcancer kan bedömas till cirka 50–80 %, och risken för äggstocks/äggledarcancer till 30–60 % vid BRCA1 och 10–20 % vid BRCA2.

Kvinnor som uppfyller kriterierna i 1A rekommenderas centraliserad uppföljning hos specialintresserad bröstkirurg, onkolog, bröstsjuksköterska, bröstradiolog och/eller gynekolog (se punkterna nedan). Uppföljningen ska vara föremål för en prospektiv kvalitetsregistrering. Ett anpassat psykosocialt omhändertagande bör erbjudas.

- Årlig klinisk kontakt från 25 till 74 års ålder.
- Årlig bilddiagnostik (bröst) från 25 till 74 års ålder, inkluderande bröst-MR upp till c 55 års ålder.
- Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi.
- Regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog i syfte att ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Det är lämpligt att denna kontakt initieras vid cirka 30 års ålder.
Riskreducerande salpingooforektomi rekommenderas för kvinnliga BRCA1 och BRCA2-mutationsbärare efter avslutad reproduktion. Efter riskreducerande salpingooforektomi bör HRT erbjudas upp till cirka 50 års ålder.
- Manliga bärare av mutation i BRCA2 ska erbjudas information om att prostatacancerscreening är möjlig från 40–50 års ålder.

1B. Individ (utan tidigare bröst-eller äggstockscancer) som är förstegradssläkting till mutationsbärare i BRCA1 eller BRCA2 men som inte låtit testa sig.

För en ung kvinna i denna situation är livstidsrisken avseende bröst och äggstockscancer ungefär hälften av den som uppges i situationen 1A.

- Möjlighet till presymtomatisk testning inom ramen för cancertgenetisk vägledning
- Samma uppföljning som vid 1A ovan
- Presymtomatisk testning är i dessa fall ett krav innan riskreducerande kirurgi

1C. Vid presymtomatisk testning visar sig individen *inte* vara bärare av den i familjen påvisade mutationen

- För kvinnor enligt 1C är någon speciell uppföljning utöver populationsscreening inte motiverad

2. Mutationsscreening har inte påvisat mutation, eller så har den inte utförts, i familjen. Den individuella bröstcancerrisken har därför bedömts epidemiologiskt

- Kvinnor med minst 20 % livstidsrisk enligt BOADICEA: Regelbunden bilddiagnostik (bröst) från cirka 5 år före det yngsta fallet i familjen upp till cirk 74 års ålder. Vid uppföljning före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst bör man, för ökad sensitivitet, komplettera med t.ex. ultraljud.
- Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi kan eventuellt övervägas vid en livstidsrisk om minst 20 % enligt BOADICEA.

- Äggstocks-/äggledarcancerrisken varierar kraftigt i dessa familjer. I en familj som testats negativt för BRCA1 och BRCA2 och fall av äggstocks-/ äggledarcancer saknas, finns det ingen anledning att misstänka en ökad risk som motiverar speciella åtgärder.
- När släkträdet ändå talar för att det även finns en ökad risk för äggstocks-/äggledarcancer i familjen: Regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog i syfte att ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Denna kontakt initieras lämpligen vid cirka 30 års ålder.
- Kvinnor med 17–20 % livstidsrisk enligt BOADICEA: I dessa fall är grunden populationscreening med mammografi. Tidigarelagd screening (årlig mammografi och ultraljud) från cirka 5 år före det yngsta fallet i familjen kan dock övervägas om det finns ytterligare faktorer som talar för ökad risk:
 - Mammografiskt täta bröst
 - Tidigt insjuknande i familjen (< 45 års ålder)
 - Atypisk hyperplasi i den egna anamnesen
 - Minst två tidigare bröstbiopsier i den egna anamnesen

Uppföljning av kvinnor som har behandlats för ärftlig bröst- eller äggstocks-/äggledarcancer

Generellt gäller att behovet av kontroller och/eller åtgärder i dessa fall i första hand måste bedömas i skenet av den behandlade cancers prognos. Följande riktlinjer kan vara vägledande:

Kvinnor som har fått kurativ behandling för ärftlig eller suspekt ärftlig bröstcancer enligt 1A, 1B eller 2 ovan:

- Erbjud remiss för cancertgenetisk utredning
- Årlig bilddiagnostik upp till cirka 74 års ålder i syfte att upptäcka samsidig och kontralateral bröstcancer
- Riskreducerande kontralateral och/eller kompletterande mastektomi kan övervägas när prognosen för den behandlade cancersjukdomen bedöms som god.
- Vid BRCA-mutation eller ett släkträd som tydligt pekar mot en hereditär äggstocks/äggledarcancerrisk: Regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog i syfte att ge information om riskreducerande salpingooforektomi samt andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Om prognosen avseende bröstcancer är god rekommenderas riskreducerande salpingooforektomi för BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare med tidigare bröstcancer.

Kvinnor som har behandlats kurativt för hereditär äggstocks-/äggledarcancer:

- Erbjud remiss för cancertgenetisk utredning.
- Individuell bedömning avseende uppföljning av bröstet.

Kvinnor som får palliativ behandling för (misstänkt) ärftlig bröst- eller äggstocks-/äggledarcancer:

Erbjud remiss för cancertgenetisk utredning. Om detta inte är möjligt med tanke på sjukdomens svårighetsgrad, kan patienten erbjudas att spara blod för senare genetisk utredning av familjen. I sådana fall bör den regionala cancertgenetiska mottagningen omgående kontaktas.

Uppföljning av friska kvinnor som har genomgått riskreducerande kirurgi

Det är sannolikt inte medicinskt befogat att regelbundet undersöka dessa kvinnor för att identifiera cancerfall efter riskreducerande kirurgi, även om enstaka fall av cancer kan uppkomma (exempelvis s.k. primär peritoneal karcinomas). Det finns emellertid starka skäl för uppföljning inom ramen för kliniska kvalitetsregister. Erfarenhetsmässigt har dessa kvinnor också många frågor även efter utförd kirurgi, t.ex. angående postmenopausal hormonsättning, hormonell antikonception hos dem själva och yngre kvinnliga släktingar, genetisk testning av nästa generation etc. Det kan därför vara värdefullt med en möjlighet till en individualiserad kontakt med sjukvården, t.ex. med en cancertgenetisk vägledare eller sjuksköterska vid en uppföljningsmottagning för kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk. Uppföljning för kvalitetssäkring kan ske genom utskickade frågeformulär.

Epidemiologi

Bröstcancer

Risken för bröstcancer ökar med stigande ålder och påverkas av hormonella/reproduktiva faktorer (ålder vid menarke, antal graviditeter, ålder vid första graviditet, exogen hormontillförsel, ålder vid menopaus, amning), mammografisk densitet, kroppsbyggnad, joniserade strålning mot bröstvävnaden, men framför allt av antalet förstagsläktingar med bröstcancer (Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. 1996; 1997, 2001, McCormack & dos Santos Silva 2006). Livstidsrisken stiger med ökande antal släktingar med bröstcancer (Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. 2001) och dessas ålder vid insjuknande. Lägre ålder ger högre risk (Magnusson et al. 1998).

I familjer med många fall av bröstcancer och/eller äggstockscancer samt ett dominant nedärvningsmönster kunde man i mitten av 1990-talet lokalisera och identifiera två anlag. BRCA1 på kromosom 17q21 (Miki et al. 1994) och BRCA2 på 13q16 (Wooster et al. 1994, Tavtigian 1996).

Man har tidigare antagit att det finns ytterligare gener som kan leda till en kraftigt ökad risk för bröstcancer bland resterande familjer ("BRCA3", "BRCA4" etc). Ett flertal kromosomala loci har också kunnat knytas till en sådan dominant ärftlighet i olika studier, men ännu har ingen kunnat identifiera en tredje dominerande bröstcancergen (Zuppan et al. 1991, Kerangueven et al. 1995, Seitz et al. 1997, Kainu et al. 2000) även om ett antal mindre vanliga gener förklarar ärftligheten i vissa familjer (TP53, STK11, PTEN, E.cadherin, PALP2, BRIP1, RAD51C) (Erkko et al. 2007, Foulkes 2008, Seal et al. 2006). Det finns även ett antal påvisade s.k. lågriskalleler som ger upphov till en lätt till måttligt förhöjd bröstcancerrisk (Foulkes 2008). Hur dessa "lågriskalleler" ska hanteras vid individuell rådgivning är ännu oklart.

Epidemiologisk riskbedömning, bröstcancer

En kvinnas risk för att utveckla bröstcancer kan uppskattas med hjälp av statistiska modeller. Detta är i första hand aktuellt i familjer utan påvisad mutation i en bröstcancer-gen. I dessa fall rekommenderar BCG att man använder BOADICEA vid bedömning av ärftlig, individuell risk.

BOADICEA (Antoniou et al. 2004) är en webbaserad modell för beräkning av en kvinnas resterande livstidsrisk att utveckla invasiv bröst- och äggstockscancer samt kontralateral bröstcancer upp till 80 års ålder baserat på släkthistorien, men kan också användas för att beräkna sannolikheten att finna en mutation i BRCA1 eller BRCA2. Modellen, som bygger på ett stort antal familjer som främst kommer från Storbritannien, tar hänsyn till en eventuellt utförd BRCA-analys vid riskbedömning. Modellen ligger ute på nätet för fritt nyttjande på följande adress: http://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_home.html. Modellens främsta svaghet är att den inte alls tar hänsyn till icke-hereditära riskfaktorer som exempelvis mammografisk densitet.

BRCAPRO (Berry et al. 1997, Parmigiani; Berry & Aguilar 1998) kan användas för att förutsäga sannolikheten för att identifiera en mutation i BRCA1 eller BRCA2 och därigenom skatta risken för friska familjemedlemmar att insjukna i bröst- respektive äggstockscancer. Modellen, som tar hänsyn till invasiv bröstcancer och dcis samt bröstcancerens hormonreceptorstatus, finns på <http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/index.html>

Gailmodellen (Gail et al. 1989) baseras på 5 998 bröstcancerpatienter och friska kontroller vilka alla gick på regelbunden mammografiscreening. Modellen tar hänsyn till följande faktorer: ålder vid menarke, ålder vid första fullföljda graviditet, antal bröstbiopsier, antal förstagradssläktingar med bröstcancer, aktuell ålder samt förekomst av atypi i tidigare bröstbiopsier. Modellen tar däremot inte hänsyn till arv på fädernet, och lämpar sig framför allt vid riskbedömning av kvinnor utan, eller med endast svag släkthistoria. Modellen tar inte hänsyn till BRCA1- och BRCA2-status och är därför inte fullt tillämpbar i familjer som genomgått testning av dessa gener. Dess styrka är att den även kan beakta icke-hereditära riskfaktorer och kan vara ett stöd vid bedömningen av behovet av utökad screening hos kvinnor med 17–20 % livstidsrisk för bröstcancer enligt BOADICEA.

Äggstocks-/äggledarcancer

Epidemiologiska studier anger cirka 5 % risk för att insjukna om kvinnan har en förstagradssläkting med äggstockscancer, och cirka 7 % om hon har två (Werness & Eltabbakh 2001, Pharoah & Ponder 2002). I vissa populationer har man sett att 10 % av ovarialcancerfallen är associerade till mutation i BRCA1, BRCA2 eller HNPCC-relaterad gen (Malander et al. 2004, Risch et al. 2001). Kvinnor i familjer med s.k. bröst-ovarialcancersyndrom löper en kraftigt ökad risk för att insjukna i äggstockscancer (Narod et al. 1991, Andersson et al. 2000). I en studie av 199 familjer med hereditet för bröstcancer där mutationsanalys för BRCA1 och BRCA2 utfallit negativt såg man ingen överrisk att insjukna i äggstockscancer jämfört med normalbefolkningen (Kauff et al. 2005) Majoriteten av ärftlig äggstockscancer tycks alltså förklaras av BRCA1-, BRCA2- och HNPCC-associerade gener (Part; Ribe & Gallardo 2005).

BOADICEA kan användas för att bedöma den kvarstående eller totala livstidsrisken för äggstockscancer baserat på släkthistorien (Antoniou et al. 2004)

BRCA1 och BRCA2

Genetisk epidemiologi

Mutationer i BRCA1 och BRCA2 är generellt sett sällsynta i befolkningen; i den brittiska populationen har man beräknat frekvensen BRCA-mutationsbärare till knappt 2 promille (Ford et al. 1998, Whittemore 1997, Peto et al. 1999). I vissa populationer finns återkommande specifika mutationer hos familjer utan känt släktskap men med en gemensam anfader långt tillbaka i tiden, s.k. foundermutationer. Bland svenska familjer med hereditär bröst- eller bröst-/äggstockscancer varierar frekvensen av mutationer i BRCA1 och BRCA2 geografiskt. Högst andel, drygt 1/3, av familjerna med identifierade mutationer återfinns i den västra och södra delen av Sverige, lägst andel finns i norra delen av landet (Håkansson et al. 1997, Einbegi et al. 2001, 2004, Chen et al. 1998, Zelada-Hedman et al. 1997). I den västsvenska populationen är foundermutationen BRCA1nt3171ins5 vanligast; den ligger ensam bakom de flesta bröst-äggstockscancerfamiljerna. I en studie av kvinnor i södra Sverige som fått bröstcancer före 41 års ålder fann man mutation i cirka 10 % av fallen. De mutationspositiva individerna var oftare bilaterala, hade oftare positiv släkthistoria och var i genomsnitt yngre än de mutationsnegativa (Loman et al. 2001). En studie av oselekterade cancerfall i Stockholm påvisade en mycket låg frekvens mutationer (Zelada-Hedman et al. 1997). I ett populationsbaserat material av äggstockscancer från södra Sverige identifierades cirka 10 % mutationsbärare (Malander et al. 2001). Dessa undersökningar stödjer också slutsatsen att mutationer i BRCA1 och BRCA2 huvudsakligen finns i familjer med en positiv släkthistoria. Frekvenserna i ovanstående publikationer är sannolikt underskattade eftersom äldre metoder använts för att identifiera mutationsbärarna. Nymutationsfrekvensen förefaller att vara låg.

På Island dominerar en specifik BRCA2-mutation, 999del5 (Thorlacius et al. 1997), och i den norska populationen finns ett antal foundermutationer med sinsemellan olika geografisk spridning (Moller et al. 2001). I den judiska befolkningen av östeuropeiskt ursprung (Ashkenazi) är mutationsfrekvensen avsevärt högre än i den svenska, och den domineras av två BRCA1- och en BRCA2-mutation (Levy-Lahad et al. 1997). Beskrivna mutationer finns listade på webbplatsen BIC (breast cancer information core): <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>.

Sannolikheten för att finna mutationer i BRCA1 eller BRCA2

Sannolikheten för att hitta en mutation i någon av BRCA-generna påverkas av antalet fall av bröst- och i synnerhet äggstockscancer i en familj. Åldern vid insjuknande i bröstcancer och fall av bilateral bröstcancer har också betydelse samt, som tidigare nämnts, familjens ursprung. Förekomst av s.k. trippelnegativ, eller basalliknande bröstcancer ökar sannolikheten att det finns en mutation i BRCA1 i familjen. Utöver BRCA1 och BRCA2 finns det ett flertal modeller för prediktion av mutationer i olika familjer (Vahteristo et al. 2001, Evans et al. 2004, Frank et al. 2002, Shattuck-Eidens et al. 1997).

Sjukdomspenetrans vid BRCA1- och BRCA2-mutationer

Det är rimligt att ange livstidsrisken för bröstcancer vid BRCA1- eller BRCA2-mutation till 50–80 %. Livstidsrisken för äggstockscancer vid sjukdomsassocierad BRCA1-mutation kan anges till 30–60 % respektive 10–20 % vid BRCA2-mutation. Level of certainty är ”high” i enlighet med USPSTF (US Preventive Services Task Force).

Tidiga studier av högriskfamiljer anger risken för bröstcancer före 70 års ålder för en kvinna med mutation i BRCA1 till 70–80 % och för ovarialcancer till 25–60 % (Easton, Ford & Bishop 1995, Ford, Easton & Peto 1995). Upp till 50 % av kvinnorna har insjuknat före 50 års ålder. Vid BRCA2-mutationer är penetransen för bröstcancer ungefär densamma som vid BRCA1, medan risken för ovarialcancer är betydligt lägre eller 10–25 % (Ford et al. 1998). Populationsbaserade undersökningar visar i allmänhet, men inte alltid, lägre penetranssiffror (Thorlacius et al. 1997, Struewing et al. 1997, Anglian 2000, King, Marks & Mandell 2003). En sammanställning av publicerade populationsbaserade studier anger att penetransen för bröstcancer hos BRCA1- respektive BRCA2-bärare upp till 70 år är 57 % respektive 49 %. För äggstockscancer är den 40 % respektive 18 % (Chen & Parmigiani 2007). I retrospektiva studier har man kunnat påvisa ett antal genetiska varianter (alleler) som förefaller påverka penetransen av BRCA1 och/eller BRCA2 (Antoniou et al. 2008, 2009), men det är tills vidare oklart i vad mån dessa bör påverka de råd man ger till enskilda mutationsbärare.

Kontralateral bröstcancer

Släkthistorian och ålder vid insjuknande påverkar risken för kontralateral bröstcancer efter tidigare duktal cancer in situ och invasiv bröstcancer. Kontralateral bröstcancer observeras oftare hos BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare än hos sporadiska fall, men även i en hög frekvens hos yngre kvinnor med hereditär bröstcancer utan identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2. I ett antal retrospektiva studier har den kumulativa incidensen, tio till femton år efter den initiala canceren, redovisats till mellan 25 % och 30 % för mutationsbärare och kvinnor med bröstcancerhereditet utan mutation i BRCA1 eller BRCA2. En tysk studie angav att den kumulativa incidensen efter 25 år var 47 % för kontralateral bröstcancer hos mutationsbärare, medan en nordamerikansk studie angav den kumulativa incidensen 15 år efter det första insjuknandet till 36 % vid BRCA1-mutation och 28 % vid BRCA2-mutation. I den senare studien, som inkluderade 810 kvinnor i stadium 1–2 vid det första insjuknandet, var risken större för kvinnor vilkas första insjuknande inträffade före 50 års ålder än kvinnor som insjuknade efter 50 års ålder. Risken var också större för kvinnor som hade släktingar med bröstcancer än dem utan släkthistoria. Level of certainty är ”high” i enlighet med USPSTF. Även andra studier bekräftar att tidigt insjuknande i en första bröstcancer är en viktig riskfaktor för kontralateral bröstcancer (Szelei Stevens et al. 2000, Newman et al. 2001, Shahedi et al. 2006, Liebens et al. 2007, Graeser et al. 2009, Malone et al. 2010). Riskreducerande salpingooforektomi halverade risken för kontralateral bröstcancer (Metcalf et al. 2011). Den individuella risken för kontralateral bröstcancer kan i familjer värderas med hjälp av BOADICEA-modellen. En sådan bedömning bör ske, och resultatet ska värderas tillsammans med andra faktorer, i de fall man överväger kontralateral riskreducerande mastektomi baserat på hereditär risk.

Duktal cancer in situ

När man studerade förekomsten av mutationer studerats hos kvinnor med duktal cancer in situ oselecterade för släkthistoria fann man mutation i BRCA1 och BRCA2 hos 0,8 % respektive 2,4 % av fallen. Man kunde också konstatera att låg ålder, positiv släkthistoria och förekomst av äggstockscancer var vanligare bland mutationsbärare än icke-bärare (Claus et al. 2005). Konklusionen var att fall av duktal cancer in situ är en del av det hereditära bröstcancersyndromet och i princip bör beaktas på samma sätt som invasiv cancer vid bedömning av familjen. Det ska dock påpekas att BOADICEA i princip inte kan ta specifik hänsyn till förekomst av cancer in situ.

Annan cancer vid BRCA1 och BRCA2

Utöver ökad risk för bröst- och äggstockscancer har kvinnor med BRCA1-mutation en ökad risk för cancer i äggledare samt för s.k. primär peritoneal karcinomas, dvs. diagnoser närbesläktade med äggstockscancer (Bandera et al. 1998, Thompson et al. 2002, Brose et al. 2002). Level of certainty är ”high” enligt USPSTF. Detta har stor betydelse vid riskreducerande kirurgi hos mutationsbärare. Vid ett sådant ingrepp ska man avlägsna så mycket som möjligt av äggledarna. Trots det kvarstår en risk för primär peritoneal karcinomas. I vissa studier har även andra cancerdiagnoser påträffats oftare hos BRCA1-mutationsbärare än förväntat. Data är dock inte helt entydiga och den kliniska betydelsen är troligen begränsad.

BRCA2-mutationsbärare löper större risk för ett antal diagnoser utöver bröst- och äggstockscancer. Bland män som drabbas av bröstcancer har man i olika material funnit att 14–40 % har en mutation i BRCA2 (Thorlacius et al. 1997, Couch et al. 1996, Haraldsson et al. 1998, Friedman et al. 1997). Hos manliga mutationsbärare har man observerat en kumulativ bröstcancerrisk om 3 % upp till 70 års ålder och 7 % upp till 80 års ålder [68], två andra studier anger en risk om cirka 7 % upp till 70 års ålder (Evans et al. 2010, Tai et al. 2000). Prostatacancerrisken är ökad, framför allt hos män under 65 års ålder (BCLC 1999, Edwards et al. 2002). BRCA2-mutationsbärare kan också ha ökad risk för ett antal andra tumörformer. Den enskilda risken motiverar dock knappast speciell övervakning (BCLC 1999).

Etiologi och patogenes vid BRCA1- och BRCA2-associerad cancer

Det är ofullständigt känt varför BRCA1 och BRCA2 mutationer leder till en selektiv riskökning avseende vissa tumörformer och inte en generell ökning av cancerrisken. Den normala funktionen hos BRCA1 och BRCA2 är att medverka i DNA-reparationen, framför allt s.k. homolog reparation av dubbelsträngbrott i DNA. Det är av allt att döma detta som leder till att BRCA-defekta tumörceller såväl in vitro (Scully et al. 1999, Abbott, Freeman & Holt 1998) som in vivo är känsliga för terapeutiskt inducerade DNA-skador, t.ex. vid behandling med DNA-skadande cytostatika såsom platinaföreningar, och PARP-inhibitorer (Byrski et al. 2010, Fong et al. 2009). Mutationsbärare har kliniskt ingen ökad risk för biverkningar jämfört med andra kvinnor vid kurativt syftande radioterapi eller kemoterapi efter bröstkirurgi (Gaffney et al. 1998, Pierce et al. 2000, Shanley et al. 2006 a, b). Det är oklart huruvida den i experimentella system påvisade strålkänsligheten (Kote-Jarai et al. 2006) leder till en ökad risk för att utveckla tumörer vid upprepade mammografier från låg ålder (Andrieu 2006), eller efter radioterapi vid bröstbevarande kirurgi (Broeks et al. 2007, Pierce et al. 2010).

Klinisk bild, tumörbiologi och prognos

Bröstcancer

Hos mutationsbärare av BRCA1 och BRCA2 anges den genomsnittliga insjuknandeåldern i bröstcancer vanligen till mellan 40 och 50 år, men spridningen är stor, från ner mot 20 års ålder till över 70 år, och somliga bärare insjuknar aldrig (Einbegi et al. 2001, Frank et al. 2002, Johansson et al. 1997). En typisk BRCA1-associerad bröstcancer är av invasiv duktal typ med lymfocytinfiltration, hög histologisk grad, och ibland med ett atypiskt medullärt växtsätt. Vidare utmärks den av avsaknad av både steroidhormonreceptorer och HER2-

amplifiering (Haraldsson et al. 1998, Johansson et al. 1997, Lakhani et al. 2002). Den har en cytokeratinprofil som tyder på ett ursprung i det basala/myoepiteliala cellagret (Laakso et al. 2005) och en identifierbar genexpressionsprofil (Hedenfalk et al. 2001) som i majoriteten av fallen är av en s.k. basalliknande subtyp. Den BRCA2-associerade bröstcancer är mindre typisk i sitt histologiska utseende, och är vanligen östrogenreceptorpositiv (Lakhani et al. 2002, Bane et al. 2007). BRCA2-associerad bröstcancer kan skiljas från BRCA1-associerad och annan bröstcancer med hjälp av genexpressionsprofilen (Hedenfalk et al. 2001).

Äggstockscancer

Insjuknandeåldern vid äggstocks-/äggledarcancer hos BRCA-bärare är i genomsnitt högre än den vid bröstcancer. För BRCA1 ses en genomsnittlig insjuknandeålder mellan 50 och 55 år, och för BRCA2 mellan 55 och 65 år (Antoniou et al. 2003, Tonin et al. 2007, Risch et al. 2001). Histologiskt kan man inte urskilja BRCA-associerad äggstockscancer, men precis som bland de sporadiska fallen är den serösa subtypen vanligast. Tumörsjukdom som är ekvivalent med äggstockscancer kan hos mutationsbärare även uppstå i äggledare eller peritoneum. En studie av i riskreducerade syfte avlägsnade ovarier visade att tumörerna vanligen förefaller att ha sitt ursprung i äggledarens fimbrier (Callahan et al. 2007). Tumörerna är ofta lågt differentierade och har solida komponenter. Mukinösa tumörer är ovanliga bland BRCA-bärare, liksom borderlinetumörer (Lakhani et al. 2004, Gotlieb et al. 2005, Werness et al. 2000, Sekine et al. 2001).

Äggstockscancer har generellt sett en dålig prognos. BRCA-bärare har emellertid i vissa studier haft en mindre ogynnsam prognos än andra fall (Johansson et al. 1998, Cass et al. 2003, Rubin et al. 1996, Boyd et al. 2000, McGuire et al. 2000, Ben David et al. 2002, Zweemer et al. 2001, Chetrit et al. 2008), möjligen kan detta bero på en relativt gynnsam effekt av given platinumbaserad kemoterapi hos mutationsbärare.

Ärftliga syndrom utöver BRCA1 och BRCA2

Vid sidan av BRCA1 och BRCA2 finns det ett antal ytterligare ärftliga molekylärgenetiskt karakteriserade syndrom med ökad risk för bröstcancer och äggstockscancer. De flesta är sällsynta. Med undantag för HNPCC-associerade gener ingår analys av dessa gener idag inte vid rutinmässig utredning av ärftlig bröst- och/eller äggstockscancer i Sverige.

HNPCC (MLH1, MSH2, MSH6) karakteriseras i första hand av ärftlig tjocktarms- och livmodercancer. Mutation i en HNPCC-associerad gen leder till en livstidsrisk för äggstockscancer på cirka 10–15 % (Aarnio et al. 1999).

Li–Fraumeni syndrom (TP53) karakteriseras av olika cancerdiagnoser, ofta med låg insjuknandeålder. Vid klassisk Li–Fraumeni är förekomsten av sarkom före 45 års ålder i familjen obligat, men det finns också mindre strikta definitioner ("Li Fraumeni-liknande syndrom") (Varley et al. 1997). Aktuella tumörformer är förutom sarkom och tidigt debuterande bröstcancer (medelålder cirka 35 år), även leukemi, binjurecancer och hjärntumörer. Ibland kan nedärvda mutationer i p53-genen påvisas som orsak (Birch et al. 2001, Malkin et al. 1990). Sjukdomspenetransen hos individer med ärftlig mutation i p53 är mycket hög, närmare 100 % (Olivier et al. 2003). Mutationer i denna gen är så vitt man vet sällan sjukdomsorsaken i rena bröstcancerfamiljer (Borresen et al. 1992, Prosser et al. 1992, Sidransky et al. 1992).

Ärftlig mutation i E-cadherin-genen (CDH1) kan ge upphov till en familjär konstellation av tidigt debuterande vanligen lobulär bröstcancer och diffus (scirrös) ventrikeltcancer. Två studier från Storbritannien respektive Kanada anger att livstidsrisken för bröstcancer hos kvinnor med dessa mutationer är 39 % respektive 52 % (Pharoah, Guilford & Caldas 2001, Karuah et al. 2007). E-cadherin genen är troligen sällan den molekylärgenetiska orsaken i rena bröstcancerfamiljer (Salahshor et al. 2001, Maciari et al. 2007).

CDKN2A/P16 är en gen som i muterad ärftlig form kan ge upphov till en benägenhet att utveckla familjärt malignt melanom. En mindre svensk studie talar för att även risken för pankreascancer och bröstcancer kan vara ökad dessa familjer (Borg et al. 2000).

Cowdens syndrom (PTEN) är ett sällsynt ärftligt tillstånd med ökad risk för hamartom i olika organ samt cancer i bland annat bröst och tyreoida (Liaw et al. 1997). Bröstcancer risken har rapporterats vara 25–50 % med en genomsnittlig insjuknandeålder mellan 38 och 46 år (Brownstein, Wolf & Bikowski 1978, Starink et al. 1986). En svensk studie av PTEN-genen vid familjär bröstcancer påvisade inga mutationer. Det talar för att denna gen inte orsakar familjär bröstcancer utom vid Cowdens syndrom (Chen, Lindblom & Lindblom 1998).

Peutz–Jaegers syndrom (STK11) karakteriseras av hamartom i gastrointestinalkanalen och melaninpigmentering i slemhinnor och på det läpproda samt en ökad risk för bröst-, äggstocks-, testikel- och gastrointestinalcancer. Syndromet orsakas av en medfödd mutation i en serin–treoninkinasgen (Hemminki et al. 1998). I dessa familjer dominerar den gastrointestinala problematiken.

Behandling och prevention

Behandling av ärftlig bröst- och äggstockscancer

Inom detta kunskapsområde saknas ännu evidens baserad på randomiserade prövningar. Majoriteten av redovisade data härrör från retrospektiva fall–kontrollstudier och enstaka fall från icke-randomiserade fas-II studier.

Antalet ipsilaterala händelser efter bröstbevarande kirurgi och lokal bröstbestrålning har i vissa studier inte observerats vara högre hos hereditära jämfört med icke-hereditära fall. I studier av BRCA-mutationsbärare ses emellertid i flera fall högre risk för ipsilateral händelse (Pierce et al. 2000, Garcia-Etienne et al. 2009, Seynaeve et al. 2004, Brekelmans et al. 1999, Chabner et al. 1998, Robson et al. 1999, Verhoog et al. 1998, Kirova et al. 2005, Pierce et al. 2006, Haffty et al. 2002). I de fall bröstbestrålning inte gavs sågs i en studie en högre recidivfrekvens hos hereditära än hos icke-hereditära fall av ductal cancer in situ (Szelei Stevens et al. 2000). Prognosen efter bröstbevarande behandling respektive mastektomi vid tidig BRCA-associerad bröstcancer har studerats i en multinationell prospektiv kohortstudie inkluderande 655 mutationsbärare där ungefär hälften genomgått bröstbevarande kirurgi och lokal radioterapi, hälften mastektomi. I studien sågs en statistiskt signifikant högre andel ipsilaterala bröstcancerfall efter bröstbevarande kirurgi, men ingen skillnad i bröstcancerspecifik eller total överlevnad under uppföljning upp till 20 år. Den enda faktor som i multivariat analys korrelerade negativt med överlevnad var incidens av äggstockscancer, vilket understryker vikten av riskreducerande salpingooforectomi hos i synnerhet BRCA1-mutationsbärare (Pierce et al. 2010).

Experimentella data, retrospektiva fall–kontrollstudier och små studier av patienter behandlade med preoperativ kemoterapi talar för att BRCA-associerad bröst- och äggstockscancer kan ha en relativt hög känslighet för kemoterapi (Byrski et al. 2010, Cass et al. 2003, Goffin et al. 2003, Chappuis et al. 2002, Kriege et al. 2009, Arun et al. 2011). I en studie observerades även en påtaglig effekt avseende risken för lokalrecidiv av given adjuvant kemoterapi (Pierce et al. 2010). En liten preoperativ studie av 10 kvinnor med BRCA1-mutation som behandlades med cisplatin $75 \text{ mg/m}^2 \times 4$ var det en anmärkningsvärd andel som uppnådde patologiskt komplett remission (90 %) (Byrski et al. 2009). Studien har senare uppdaterats i form av kongressabstrakt (ASCO 502, 2009), och 72 % av 25 fall rapporterades då uppnått patologisk komplett remission, evidensnivå III. Resultatet är intressant, men man måste vara försiktig vid jämförelser med andra studier av preoperativt behandlade patienter där tumörstorleken vanligen är betydligt högre. I studien behandlades kvinnor med tumör ner till 10 millimeters storlek. Utöver platinum har man riktat intresse mot studier av s.k. PARP-inhibitorer hos kvinnor med återfall i BRCA-associerad bröst eller äggstockscancer. Data talar för att man med PARP-inhibitorn Olaparib har kliniskt betydelsefulla effekter vid behandling av patienter med återfall i BRCA-associerad cancer (Fong et al. 2009, Tutt et al. 2010, Audeh et al. 2010), evidensnivå III. Området kommer med all sannolikhet att bli föremål för intensiv forskning under de närmaste åren. Det saknas tills vidare evidens för att erbjuda kvinnor med tidig hereditär bröstcancer, t.ex. BRCA mutationsbärare, annan kemoterapi än den man erbjuder andra kvinnor med bröstcancer. Platinumbaserad terapi kan övervägas som led i ett palliativt omhändertagande av patienter med generella återfall, men ska inte ersätta behandling med konventionella läkemedel såsom antracykliner, cyklofosamid och taxaner.

Kemoprevention

I en metaanalys av randomiserade preventionsstudier har 5–8 års antiöstrogenerbehandling till tidigare bröstfriska medfört cirka 38 % reduktion i bröstcancerinsjuknande, evidensnivå 1. Reduktionen gällde uteslutande receptorpositiva tumörer (Cuzick et al. 2003). I vissa av de ingående studierna har man tagit hänsyn till hereditet för bröstcancer, men ingen har specifikt studerat mutationsbärare. Nyttan av kemopreventionen motverkas av bieffekter, bland annat ökad risk för tromboembolisk sjukdom och endometrie-cancer. I en subgruppsanalys i den stora amerikanska preventionsstudien, NSABP-P1, analyserades förekomsten av BRCA1- och BRCA2-mutationer hos de inträffade bröstcancerfallen. Antalet mutationspositiva var få, men utfallet skulle eventuellt kunna tala för en skyddseffekt för BRCA2-bärare som inte fanns hos BRCA1-bärare (King et al. 2001). I kontrast till detta fynd är en retrospektiv genomgång av BRCA1- och BRCA2-bärare som fått tamoxifen adjuvant och som tycktes ha en halverad risk för kontralateral bröstcancer jämfört med de obehandlade (Gronwald et al. 2006). Även data som tyder på att BRCA1-mutationsbärare får en reducerad bröstcancer-risk efter ooforektomi, skulle kunna tyda på att dessa tumörer är åtkomliga med hormonella preventionsåtgärder. Det finns läkare som har föreslagit att postmenopausala bärare av BRCA1-mutationer borde rekommenderas att ta tamoxifen i syfte att minska risken för att utveckla bröstcancer (Wooster et al. 2003). Balansen mellan gynnsamma och ogynnsamma effekter liksom långtidsnyttan av kemoprevention med tamoxifen och raloxifen är ännu otillräckligt belyst för att dessa läkemedel generellt ska kunna rekommenderas som kemoproylaktikum i en population med ärftlig riskökning.

P-piller och risk för äggstockscancer

Se Hormonell antikonception och endokrin substitution.

Bröstundersökningar

Syftet med att undersöka friska kvinnors bröst är att diagnostisera bröstcancer i ett tidigt, helst presymtomatiskt stadium. Tillgängliga diagnostiska metoder (klinisk undersökning, mammografi, ultraljud, MR) effekt på bröstcancermortaliteten hos unga kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk är i huvudsak okänd. Det är därför väsentligt att man gör en strukturerad uppföljning för att medge framtida evaluering.

Självundersökning och klinisk bröstpalpation

Självundersökning av bröstet har förordats som en billig och enkel metod att öka chansen till tidig diagnostik av bröstcancer, men antalet välgjorda studier av metoden är få och det finns ingen som specifikt har studerat effekten av denna intervention hos kvinnor med ärftlig risk. I en stor randomiserad undersökning som inkluderade 250 000 kvinnor från Shanghai utan hänsyn till hereditet, kunde man efter 11 år inte påvisa någon överlevnadsvinst i interventionsgruppen. Däremot ökade antalet läkarbesök och kirurgiska biopsier (Thomas et al. 1997). Data från en annan studie omfattande 120 000 kvinnor i St Petersburg antyder liknande resultat (Semiglazov et al. 1999, 2003), evidensnivå II

Det saknas stöd för att klinisk bröstundersökning av läkare som tillägg till mammografi leder till en förbättrad prognos avseende bröstcancer (Gui et al. 2001, Bobo et al. 2000).

Mammografi

Invitation till mammografiscreening av kvinnor över 50 års ålder leder under gynnsamma omständigheter till en upp till 30 % reduktion av bröstcancermortaliteten (Kerlikowske et al. 1995, Nyström et al. 2002), evidensnivå I. Det är oklart om denna riskreduktion också gäller kvinnor med en ärftligt ökad risk, i synnerhet när de undersöks från en lägre ålder då sensitiviteten hos mammografi generellt sett är lägre (Kolb et al. 2002). Screeningstudier visar en minskad dödlighet i bröstcancer även i intervallet 40–50 år, men vinsten är mindre än i den högre åldersgruppen (Nyström et al. 2002). Samtidigt är prevalensen av tumörer bland kvinnor i familjer med hereditär bröstcancer hög, vilket kan öka effektiviteten av en mammografiintervention. Det finns inga randomiserade studier avseende mammografiscreening i en population med uteslutande hereditär bröstcancerrisk. Den mammografiska densiteten hos BRCA1- och BRCA2-bärare är inte högre än hos andra kvinnor, men det faktum att premenopausala kvinnor generellt sett har täta bröst är ett problem vid screening av kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk, särskilt för dem under 40 års ålder (Mitchell et al. 2006, Tilanus-Linthorst et al. 2002, Chang et al. 1999). Vidare kan risken för strålinducerad bröstcancer vara något högre eftersom kvinnan kommer att undersökas med flera mammografier under livstiden och i lägre åldrar (Den Otter et al. 1996).

Ultraljud och magnetresonanstomografi (MR)

Ultraljudsundersökning som tillägg till mammografiscreening medför en något ökad sensitivitet att finna bröstcancer (Kolb et al. 2002, Kaplan et al. 2001), framför allt hos kvinnor med mammografiskt täta bröst; level of certainty är ”moderate” enligt USPSTF. Ett antal studier av MR talar för att denna metod erbjuder en ökad sensitivitet avseende bröstcancer i jämförelse med andra screeningmetoder hos yngre kvinnor med hereditär bröstcancerrisk. Specificiteten är dock lägre. Randomiserade data från mutationsbärare saknas, och sådana studier kommer knappast att kunna genomföras (Leach et al. 2002).

Sammanfattningsvis har MR en mycket god sensitivitet, men till priset av en lägre specificitet. Av redovisade cancerfynd i dessa studier har majoriteten diagnostiserats i stadium 0 eller 1 (Tilanus-Linthorst et al. 2000, Warner et al. 2004, Stoutjesdijk 2001, Kuhl et al. 2005, Leach et al. 2005, Granader, Dwamena & Carlos 2008, Lehman et al. 2007, Sardanelli et al. 2007). Screeningundersökning med MR rekommenderas, tills vidare som tillägg till mammografi och ultraljud, för unga kvinnor med mutation i BRCA1 eller BRCA2 för att öka screeningens sensitivitet. Avseende sensitivitet att identifiera bröstcancer är level of certainty ”high” enligt USPSTF, evidens saknas avseende bröstcancerspecifik och total överlevnad.

Screening av kvinnor med ökad risk för äggstockscancer

Äggstockscancerscreening innefattande gynekologisk undersökning 1–2 gånger per år inklusive vaginalt ultraljud samt kontroll av CA-125 har, i enlighet med tidigare riktlinjer, erbjudits kvinnor med hereditärt ökad risk för äggstockscancer. Det saknas emellertid stöd för att dessa kontroller reducerar dödligheten i äggstockscancer (Hogg et al. 2004, Kauff et al. 2007) och i föreliggande riktlinjer rekommenderas i första hand riskreducerande salpingooforektomi för BRCA1- och BRCA2 mutationsbärare efter avslutad reproduktion.

Effekter av uppföljningsprogram för bröstcancer

Studier av uppföljning av kvinnor med hereditär risk visar att MR är den mest sensitiva metoden för att identifiera bröstcancer. Specificiteten är dock lägre än med andra tillgängliga metoder, vilket gör MR mindre lämpad för kvinnor med lätt eller måttligt förhöjd bröstcancerriksk. En holländsk studie av 678 kvinnor med minst 15 % risk för bröstcancer redovisade data på uppföljning med årlig mammografi kombinerad med halvårsvis läkarundersökningar. De 109 kvinnor som hade mammografiskt svårbedömda bröst fick också genomgå MR. Hos diagnostiserade cancerfall var andelen i körtelnegativa lägre i denna studiegrupp än hos kontroller med symptomatiskt upptäckt bröstcancer (81 % respektive 46 %) (Tilanus-Linthorst 2000). I en annan holländsk studie sågs en tendens till mer körtelpositiva fall och intervallcancer, bland BRCA-mutationspositiva fall jämfört med mutationsnegativa kvinnor; det gällde även kvinnor som var under 40 år vid diagnostillfället (Brekelmans et al. 2001). En längre uppföljning i det holländska materialet bekräftar denna observation och visar att MR är den metod som upptäcker flest cancerfall, men att man även med mammografi kan upptäcka tumörer som inte kan fångas med en annan metod. I denna studie föreföll klinisk bröstpalpation inte tillföra något tilläggsvärde. Prognosen avseende recidivfri överlevnad 6 år efter upptäckt cancer var god i detta material, 84 % för mutationsbärare respektive 100 % för kvinnor med ärftlig livstidsrisk om minst 15 % (Rijnsburger et al. 2010). I en amerikansk studie av 251 mutationsbärare som fått onkogenetisk rådgivning hade 2 av 29 kvinnor som valde profylaktisk mastektomi ockult cancer peroperativt, medan man med röntgenologisk screening upptäckte 6 bröstcancer, varav 5 var i stadium 0–1. 6 intervallcancer upptäcktes, varav fyra var i stadium 1. Ingen tumör upptäcktes i stadium 3–4 (Scheuer et al. 2002).

Riskreducerande kirurgi

Mastektomi

Vid riskreducerande eller profylaktisk mastektomi genomförs vanligen en omedelbar rekonstruktion. Risken för bröstcancer är relaterad till bland annat bröstkörtelmassan. I en dansk studie har man sett en nästan halverad bröstcancerförekomst efter bröstreduktionsplastik (Boice et al. 1997). Retrospektiva och prospektiva data talar för att

man vid profylaktisk mastektomi hos friska kvinnor reducerar bröstcancerrisken med minst 90 %. Detta gäller både BRCA1 och BRCA2-mutationsbärare liksom individer med en på epidemiologisk grund definierad riskökning (Hartmann et al. 1999, 2001, Meijers-Heijboer et al. 2001, Domcheck et al. 2010); avseende bröstcancerincidens är level of certainty ”high” enligt USPSTF. Med all sannolikhet är riskreduktionen störst vid maximalt bröstvävnadsreducerande teknik. Avseende bröstcancerspecifik- och total överlevnad saknas data som bekräftar en effekt.

Vid kontralateral mastektomi hos kvinnor som tidigare opererats för bröstcancer ser man på samma sätt relativa riskreduktioner på minst 90 %. Någon signifikant överlevnadsvinst har däremot inte kunnat påvisas i dessa relativt små studier. I en större studie var den absoluta individuella vinsten avseende bröstcancerincidens i denna situation större hos premenopausala än hos postmenopausala kvinnor (Peralta et al. 2000, McDonnell et al. 2001).

Kvinnor som efter cancertgenetisk utredning bedöms ha en kraftigt ökad risk för bröstcancer, dvs i första hand mutationsbärare bör informeras om möjligheten att genomgå en förebyggande operation för att minimera bröstcancerrisken; level of certainty är ”high” enligt USPSTF: Operationsmetoderna är högt specialiserade och har så liten volym i Sverige att de bör centraliseras till ett fåtal centra.

Salpingooforektomi

Riskreducerande salpingooforektomi (SOE) minskar effektivt risken för att insjukna i äggstockscancer (Rebbeck et al. 200, Kauff & Barakat 2007); level of certainty är ”high” enligt USPSTF. Efter en sådan operation kvarstår dock en viss risk att drabbas av primär peritoneal karcinomas. I en studie inträffade detta i 4–5 % av fallen efter 20 års uppföljning (Casey et al. 2005), i en annan i 1,2 % respektive 1,8 % av fallen efter cirka 4 års uppföljning hos BRCA1-mutationsbärare utan respektive med tidigare bröstcancerdiagnos, vilket kan jämföras med cirka 6 % av dem som inte opererats (Domcheck et al. 2010). Vid profylaktisk operation är det av största vikt att äggledarna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för tumörutveckling (Callahan et al. 2007) Kvinnor med identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2 och potentiella mutationsbärare bör ha en regelbunden gynekologisk kontakt, dock inte nödvändigtvis årligen. Syftet är bland annat att kunna föra en diskussion om eventuell riskreducerande kirurgi. Såväl positiva effekter som måste belysas. En profylaktisk salpingooforektomi bör utföras laparoskopiskt och av en van gynekologisk kirurg som är väl förtrogen med ovarialcancer. Hela ovariet inklusive hilus och äggledare ska avlägsnas. Noggrann histologisk analys med seriesnittning ska utföras. Cirka 5 % ockult cancer har påvisats hos BRCA-bärare vid profylaktisk kirurgi (Callahan et al. 2007, Lu et al. 2000).

Ooforektomi som utförs premenopausalt minskar risken för bröstcancer bland kvinnor med BRCA1- och BRCA2-mutationer, level of certainty är ”moderate” enligt USPSTF. I två studier sågs en relativ riskreduktion avseende bröstcancer på 53 % i den ena (Rebbeck et al. 2002) och i den andra, som var en prospektiv kohortstudie, en 75 % minskning i bröstcancerincidensen (Kauff et al. 2002). Effekten på bröstcancerrisken är större hos kvinnor som genomgår operationen före 40 års ålder än efter (Eisen et al. 2005). En studie av BRCA-bärare som genomgått SOE visar att det efter en tämligen kort tids uppföljning finns en positiv effekt på totalöverlevnaden, dels beroende på en reduktion av äggstockscancerrisken, dels beroende på en effekt på bröstcancerrisken (Domcheck et al. 2006). En annan studie som inkluderade sammanlagt 2 482 mutationsbärare i Europa och Nordamerika visade att de som genomgått en riskreducerande salpingooforektomi hade en signifikant lägre mortalitet i såväl

äggstockscancer som bröstcancer som avseende alla dödsorsaker (Domcheck et al. 2010) I denna studie sågs ingen effekt avseende reducerad bröstcancerrisk för de kvinnor som tagit bort äggstockarna efter 50 års ålder, däremot sågs en halverad bröstcancerrisk i gruppen som opererats med SOE före 50 års ålder; level of certainty är ”high” enligt USPSTF.

Hormonell antikonception och endokrin substitution

Flera studier visar att p-piller minskar risken för äggstockscancer med 30–50 % hos såväl kvinnor i den allmänna populationen som hos dem med BRCA1- och BRCA2-mutation (Magnusson et al. 1998, Grabrick et al. 2000, La Vecchia 2001, Whitemore et al. 2004, McLaughlin et al. 2007). Hos mutationsbärare har man sett en viss riskökning avseende bröstcancer i unga år efter tidigt (tonårsbruk) under mer än 4 år, respektive bruk före första graviditeten (Narod et al. 2002, Brohet et al. 2007) Hormonell substitution i klimakteriet (HRT) ökar risken för bröstcancer, troligen är det framför allt är den eventuella gestagena komponenten i substitutionen som leder till riskökningen. Ren östrogenbehandling påverkar sannolikt inte risken för att utveckla bröstcancer i samma utsträckning. I en svensk studie fann man en lätt riskökning för bröstcancer vid HRT-bruk både bland kvinnor som hade förstagsgradsanhöriga och bland sådana som saknade familjehistoria (Magnusson et al. 1998). Substitution efter riskreducerande SOE salpingooforektomi till cirka 50 års ålder har föreslagits (Eisen et al. 2000). Ooforektomin genomförs i första hand för att minska risken för äggstockscancer, men den leder även till en reduktion av bröstcancerrisken och data talar inte för att hormonsubstitutionen utsläcker hela denna gynnsamma effekt (Rebbeck, 199, 2005). Hormonbehandling bör därför erbjudas kvinnor som kommer i prematur menopaus i samband med riskreducerande salpingooforektomi upp till cirka 50 års ålder. HRT-bruk efter spontan menopaus under upp till fem års tid kan inte anses kontraindicerat hos kvinnor med hereditär bröstcancerrisk, men bör undvikas om det inte finns starka skäl.

Evidensgradering

I många fall baseras kunskapen om ärftlig bröstcancer på epidemiologiska studier där evidensgradering inte kan göras baserat på kriterier avsedda för behandlingsinsatser. US Preventive Services Task Force (USPSTF) är en i USA verksam, oberoende organisation av ledande medicinska experter som arbetar med rekommendationer avseende förebyggande hälsovård. Organisationen har utvecklat evidensgraderingar som anger den grad av säkerhet som föreligger avseende nytta vid förebyggande hälsovårdsinsatser. Effekter av preventiva åtgärder har i föreliggande rekommendationer graderats med hjälp av denna organisations riktlinjer. Avseende terapiinsatser vid manifest cancer finns föga randomiserade data att luta sig mot, och i de flesta fall saknas data som anger att hereditär bröstcancer bör behandlas på annat sätt än icke-hereditär. Evidensgradering har här gjorts med hjälp av SBU:s grupperingar. Ytterligare vägledning avseende evidensläget finns i Socialstyrelsens riktlinjer för bröstcancersjukvård (Asplund, Ringbord & Ragnarsson-Tennvall 2007).

Evidensgrader enligt USPSTF (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>):

Level of Certainty*	Description
High	The available evidence usually includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative primary care populations. These studies assess the effects of the preventive service on health outcomes. This conclusion is therefore unlikely to be strongly affected by the results of future studies.
Moderate	The available evidence is sufficient to determine the effects of the preventive service on health outcomes, but confidence in the estimate is constrained by such factors as: <ul style="list-style-type: none">– The number, size, or quality of individual studies.– Inconsistency of findings across individual studies.– Limited generalizability of findings to routine primary care practice.– Lack of coherence in the chain of evidence. As more information becomes available, the magnitude or direction of the observed effect could change, and this change may be large enough to alter the conclusion.
Low	The available evidence is insufficient to assess effects on health outcomes. Evidence is insufficient because of: <ul style="list-style-type: none">– The limited number or size of studies.– Important flaws in study design or methods.– Inconsistency of findings across individual studies.– Gaps in the chain of evidence.– Findings not generalizable to routine primary care practice.– Lack of information on important health outcomes. More information may allow estimation of effects on health outcomes.

Cancerrisker för mutationsbärare:

- Kraftigt ökad risk hos BRCA1- och BRCA2 mutationsbärare att insjukna i bröst respektive äggstockscancer – level of certainty är ”high”. Det föreligger ett flertal samstämmiga epidemiologiska studier och systematiska uppföljningar som bekräftar detta i både familjer med släkthistoria som sökt cancerogenetisk vägledning och familjer som mutationstestats oavsett tidigare släkthistoria.

Bilddiagnostik:

- Mammografi mellan 40 och 74 års ålder – level of certainty är ”high”. Bevisad nytta föreligger för kvinnor oavsett ärftlig belastning, men det finns inget som tyder på att den gynnsamma effekten avseende bröstcancerspecifik överlevnad vid mammografiscreening skulle skilja sig i denna kategori av kvinnor.

- Mammografi före 40 års ålder – level of certainty är ”low”. Det föreligger få data om nyttan av mammografiscreening hos kvinnor mellan 25 och 40 års ålder. Data från enstaka uppföljningsstudier visar emellertid att det finns tumörer som endast upptäcks med denna modalitet, effekten på överlevnad är däremot okänd.
- Tillägg av ultraljud i screeningsyfte – level of certainty är ”moderate”
Uppföljningsstudier visar att man med tillägg av screening med mammografi vinner ytterligare sensitivitet avseende upptäckt av bröstcancer. Tilläggsvärdet är störst hos kvinnor med mammografiskt täta bröst.
- Årlig MR mellan 25 och cirka 55 års ålder, level of certainty är ”high” avseende sensitivitet för bröstcancer, ”low” avseende effekt på bröstcancerspecifik överlevnad.

Riskreducerande kirurgi:

- Primär riskreducerande mastektomi – level of certainty är ”high” avseende reduktion av risk att insjukna i primär bröstcancer. Data från uppföljning avseende överlevnad talar för att det föreligger en begränsad effekt avseende överlevnad.
- Riskreducerande salpingooforektomi – level of certainty är ”high” avseende reduktion av risk att insjukna i primär ovarialcancer, ”high” avseende reduktion i risk att insjukna i bröstcancer, ”moderate” avseende reduktion i mortalitet.
- Kontralateral riskreducerande mastektomi – level of certainty ”high” avseende reduktion av risken för att insjukna i kontralateral bröstcancer. Det saknas evidens för att denna åtgärd leder till mortalitetsreduktion.

Medicinsk terapi vid ärftlig bröstcancer

- Platinium som del i adjuvant terapi vid BRCA-associerad bröstcancer – evidens saknas.
- Cisplatin 75 mg/m² x 4 som del i neoadjuvant terapi vid BRCA-associerad bröstcancer – evidensnivå III
- Platinium som led i palliativ kemoterapi vid återfall i BRCA-associerad bröstcancer – evidensnivå IV
- Olaparib singelterapi (400 mg × 2) vid metastaserad BRCA-associerad bröstcancer efter antracyklin- och taxanbaserad behandling – evidensnivå III.

Referenser

- Aarnio, M. et al. (1999). Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*, 81:214–8.
- Abbott, D.W., Freeman, M.L. & Holt, J.T. (1998). Double-strand break repair deficiency and radiation sensitivity in BRCA2 mutant cancer cells. *J Natl Cancer Inst*, 90:978–85.
- Anderson, H. et al. (2000). Familial breast and ovarian cancer: a Swedish population-based register study. *Am J Epidemiol*, 152: 1154–63.
- Andrieu, N. et al. (2006). Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol*, 24:3361–6.
- Anglian, B.C.S.G. (2000). Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*, 83:1301–8.
- Antoniou, A. et al. (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with mutations in BRCA1 or BRCA2 detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 72: 1117–30.
- Antoniou, A.C. et al. (2004). The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*, 91: 1580–90.
- Antoniou, A.C. et al. (2008). Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet*, 82:937–48.
- Antoniou, A.C. et al. (2009). Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet*, 18: 4442–56.
- Arun, B. et al (2011). Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: A single-institution experience. *J Clin Oncol*, 29:3739-46
- Asplund, K., Ringborg, U. & Ragnarsson-Tennvall, G. (2007). *Nationella riktlinjer för bröstcancersjukvård*. Stockholm: Socialstyrelsen.
- Audeh, M.W. et al. (2010). Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 376:245–51.
- Bandera, C.A. et al. (1998). BRCA1 gene mutations in women with papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol*, 92: 596–600.
- Bane, A.L. et al. (2007). BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol*, 31:121–8.
- BCLC (1999). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 91:1310–6.

- Ben David, Y. et al. (2002). Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol*, 20:463–6.
- Berry, D.A. et al., (1997). Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst*, 89:227–38.
- Birch, J.M. et al. (2001). Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*, 20:4621–8.
- Bobo, J.K., Lee, N.C. & Thames, S.F. (2000). Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst*, 92:971–6.
- Boice, J.D. Jr. et al. (1997). Cancer following breast reduction surgery in Denmark. *Cancer Causes Control*, 253–8.
- Borg, A. et al. (2000). High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst*, 92:1260–6.
- Borresen, A.L. et al. (1992). Screening for germ line TP53 mutations in breast cancer patients. *Cancer Res*, 52 :3234–6.
- Boyd, J. et al. (2000). Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *Jama*, 283:2260–5.
- Brekelmans, C.T. et al. (1999). Family history of breast cancer and local recurrence after breast-conserving therapy. The Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer*, 35:620–6.
- Brekelmans, C.T. et al. (2001). Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol*, 19:924–30.
- Broeks, A. et al. (2007). Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res*, 9:26.
- Brohet, R.M. et al. (2007). Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*, 25:3831-6.
- Brose, M.S. et al. (2002). Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1365–72.
- Brownstein, M.H., M. Wolf, and J.B. Bikowski, Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer*, 41:2393–8.
- Byrski, T. et al. (2009). Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 115:359–63.

- Byrski, T. et al. (2010). Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 28:375–9.
- Callahan, M.J. et al. (2007). Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*, 25:3985–90.
- Casey, M.J. et al. (2005). Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol*, 97:457–67.
- Cass, I. et al. (2003). Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*, 97:2187–95.
- Chabner, E. et al. (1998). Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 16:2045–51.
- Chang, J., Yang, W.T. & Choo, H.F. (1999). Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. *Lancet*, 353:2070–1.
- Chappuis, P.O. et al. (2002). A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet*, 39:608–10.
- Chen, J. et al. (1998). BRCA2 germline mutations in Swedish breast cancer families. *Eur J Hum Genet*, 6:134–9.
- Chen, J., Lindblom, P. & Lindblom, A. (1998). A study of the PTEN/MMAC1 gene in 136 breast cancer families. *Hum Genet*, 102:124–5.
- Chen, S. & Parmigiani, G. (2007). Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, 25: 1329–33.
- Chetrit, A. et al. (2008). Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 26:20–5.
- Claus, E.B. et al. (2005). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *Jama*, 293: 964–9.
- Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, 1996. 347:1713–27.
- Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*, 350:1047–59.
- Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 358:138–99.

- Couch, F.J. et al. (1996). BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet*, 13:123–5.
- Cuzick, J. et al. (2003). Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*, 361:296–300.
- Den Otter, W. et al. (1996). Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Res*, 16: 3173–5.
- Domchek, S.M. et al. (2010). Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 304:967–75.
- Domchek, S.M. et al. (2006). Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 7:223–9.
- Easton, D.F., D. Ford, and D.T. Bishop, Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 56:265–71.
- Edwards, S.M. et al. (2002). Two Percent of Men with Early-Onset Prostate Cancer Harbor Germline Mutations in the BRCA2 Gene. *Am J Hum Genet*, 72:1.
- Einbeigi, Z. (2004). *Hereditary breast and ovarian cancer in Western Sweden – with a special focus on BRCA1 3171ins5 mutation*, in Dept of Oncology. Gothenburg: Gothenburg University. S. 51.
- Einbeigi, Z. et al. (2001). A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 37:1904–9.
- Eisen, A. et al. (2000). Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 18:1980–95.
- Eisen, A. et al. (2005). Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*, 23:7491–6.
- Erkko, H. et al. (2007). A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature*, 446:316–9.
- Evans, D.G. et al. (2010). Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet*, 47: 710-1.
- Evans, D.G. et al. (2004). A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet*, 41: 474–80.
- Fong, P.C. et al. (2009). Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*, 361:123–34.
- Ford, D. et al. (1998). Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 62:676–89.

- Ford, D., Easton, D.F. & Peto, J. (1995). Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*, 57: 1457–62.
- Foulkes, W.D. (2008). Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*, 359:2143–53.
- Frank, T.S. et al. (2002). Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*, 20:1480–90.
- Friedman, L.S. et al. (1997). Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet*, 60:313–9.
- Gaffney, D.K. et al. (1998). Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother Oncol*, 47:129–36.
- Gail, M.H. et al. (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*, 81:1879–86.
- Garcia-Etienne, C.A. et al. (2009). Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol*, 16:3380–7.
- Gentile, M. et al. (2001). Deletion mapping of chromosome segment 11q24-q25, exhibiting extensive allelic loss in early onset breast cancer. *Int J Cancer*, 92:208–13.
- Goffin, J.R. et al. (2003). Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma. *Cancer*, 97:527–36.
- Gotlieb, W.H. et al. (2005). Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 97:780–3.
- Grabrick, D.M. et al. (2000). Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Jama*, 284:1791–8.
- Graeser, M.K. et al. (2009). Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 27:5887-92.
- Granader, E.J., Dwamena, B. & Carlos, R.C. (2008). MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Acad Radiol*, 15:1590–5.
- Gronwald, J. et al. (2006). Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: An update. *Int J Cancer*, 118:2281–4.
- Gui, G.P. et al. (2001). The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: Does annual clinical examination add to mammography? *Eur J Cancer*, 2001. 37:1668–73.
- Haffty, B.G. et al. (2002). Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet*, 359:1471–7.

- Håkansson, S. et al. (1997). Moderate frequency of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations in Scandinavian familial breast cancer. *Am J Hum Genet*, 60:1068–78.
- Haraldsson, K. et al. (1998). BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res*, 58:1367–71.
- Hartmann, L.C. et al. (1999). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*, 340:77–84.
- Hartmann, L.C. et al. (2001). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 93:1633–7.
- Hedenfalk, I. et al. (2001). Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med*, 344:539–48.
- Hemminki, A. et al. (1998). A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*, 391:184–7.
- Hogg, R. & Friedlander, M. (2004). Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol*, 22:1315–27.
- Johannsson, O. et al. (1998). Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. An update. *J Clin Oncol, Classcial Papers and Current Comments*, 3:244–252.
- Johannsson, O.T. et al. (1997). Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 33:362–71.
- Kainu, T. et al. (2000). Somatic deletions in hereditary breast cancers implicate 13q21 as a putative novel breast cancer susceptibility locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:9603–8.
- Kaplan, S.S. (2001). Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology*, 221:641–9.
- Kauff, N.D. & Barakat, R.R. (2007). Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*, 25:2921–7.
- Kauff, N.D. et al. (2002). Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*, 346:1609–15.
- Kauff, N.D. et al. (2005). Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1382–4.
- Kaurah, P. et al. (2007). Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *Jama*, 297:2360–72.
- Kerangueven, F. et al. (1995). Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene*, 10: 1023–6.

- Kerlikowske, K. et al. (1995). Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *Jama*, 273:149–54.
- King, M.C. et al. (2001). Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Jama*, 286:2251–6.
- King, M.C., Marks, J.H. & Mandell, J.B. (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302:643–6.
- Kirova, Y.M. et al. (2005). Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*, 41:2304–11.
- Kolb, T.M., Lichy, J. & Newhouse, N.H. (2002). Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 225:165–75.
- Kote-Jarai, Z. et al. (2006). Increased level of chromosomal damage after irradiation of lymphocytes from BRCA1 mutation carriers. *Br J Cancer*, 94:308–10.
- Kriege, M. et al. (2009). Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 27:3764–71.
- Kuhl, C.K. et al. (2005). Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*, 23:8469–76.
- La Vecchia, C. (2001). Oral contraceptives, cancer and vascular disease. *Eur J Cancer Prev*, 10:303–5.
- Laakso, M. et al. (2005). Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. *Mod Pathol*, 18:1321–8.
- Lakhani, S.R. et al. (2002). The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*, 20:2310–8.
- Lakhani, S.R. et al. (2004). Pathology of Ovarian Cancers in BRCA1 and BRCA2 Carriers Impact of BRCA1/BRCA2 Counseling and Testing on Newly Diagnosed Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res*, 10:2473–81.
- Leach, M.O. et al. (2002). The UK national study of magnetic resonance imaging as a method of screening for breast cancer (MARIBS). *J Exp Clin Cancer Res*, 21:107–14.
- Leach, M.O. et al. (2005). Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*, 365:1769–78.
- Lehman, C.D. et al. (2007). Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology*, 244:381–8.

- Levy-Lahad, E. et al. (1997). Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet*, 60:1059–67.
- Liaw, D. et al. (1997). Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet*, 16:64–7.
- Lichtenstein, P. et al. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 343: 78–85.
- Liebens, F.P. et al. (2007). Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer*, 43:238–57
- Loman, N. et al. (2001). Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 93: 1215–23.
- Lu, K.H. et al. (2000). Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol*, 18:2728–32.
- Magnusson, C. et al. (1998). Association of family history and other risk factors with breast cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*, 9:259–67.
- Malandar, S. et al. (2004). One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer*, 2004. 40: 422–8.
- Malkin, D. et al. (1990). Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*, 250:1233–8.
- Malone, K.E. et al. (2010). Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*, 28:2404–10.
- Masciari, S. et al. (2007). Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet*, 44:726–31.
- McCormack, V.A. & dos Santos Silva, I. (2006). Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15:1159–69.
- McDonnell, S.K. et al. (2001). Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol*, 19:3938–43.
- McGuire, V. et al. (2000). Survival in epithelial ovarian cancer patients with prior breast cancer. *Am J Epidemiol*, 152:528–32.
- McLaughlin, J.R. et al. (2007). Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*, 8:26–34.

- Meijers-Heijboer, H. et al. (2001). Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*, 345:159–64.
- Metcalf, K. et al. (2011). Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*, 104:1384–92.
- Miki, Y. et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266:66–71.
- Mitchell, G. et al. (2006). Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res*, 66:1866–72.
- Moller, P. et al. (2001). Genetic epidemiology of BRCA1 mutations in Norway. *Eur J Cancer*, 37: 2428–34.
- Narod, S.A. et al. (1991). Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet*, 338:82–3.
- Narod, S.A. et al. (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 94:1773–9.
- Newman, L.A. et al. (2001). A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer*, 91:1845–53.
- Nyström, L. et al. (2002). Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*, 359:909–19.
- Olivier, M. et al. (2003). Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*, 63:6643–50.
- Parmigiani, G., Berry, D. & Aguilar, O. (1998). Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet*, 62:145–158.
- Peralta, E.A. et al. (2000). Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg*, 180:439–45.
- Peto, J. et al. (1999). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91:943–9.
- Pharoah, P., Guilford, P. & Caldas, C. (2001). Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 121:1348–53.
- Pharoah, P.D. and Ponder, B.A. (2002). The genetics of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 16:449–68.
- Pierce, L.J. et al. (2000). Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol*, 18:3360–9.

- Pierce, L.J. et al. (2006). Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*, 24:2437–43.
- Pierce, L.J. et al. (2010). Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*, 121:389–98.
- Prat, J., Ribe, A. & Gallardo, A. (2005). Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*, 36:861–70.
- Prosser, J. et al. (1992). Constitutional p53 mutation in a non-Li-Fraumeni cancer family. *Br J Cancer*, 65:527–8.
- Rebbeck, T.R. (2000). Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 2000. 18:100–3.
- Rebbeck, T.R. et al. (1999). Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 91:1475–9.
- Rebbeck, T.R. et al. (2002). Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*, 346:1616–22.
- Rebbeck, T.R. et al. (2005). Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 23:7804–10.
- Rijnsburger, A.J. et al. (2010). BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol*, 28:5265–73.
- Risch, H.A. et al. (2001). Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*, 68:700–10.
- Robson, M. et al. (1999). Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J Natl Cancer Inst*, 91:2112–7.
- Rubin, S.C. et al. (1996). Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med*, 335:1413–6.
- Salahshor, S. et al. (2001). Low frequency of E-cadherin alterations in familial breast cancer. *Breast Cancer Res*, 3:199–207.
- Sardanelli, F. et al. (2007). Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology*, 242:698-715.
- Scheuer, L. et al. (2002). Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*, 20:1260–8.

Scully, R. et al. (1999). Genetic analysis of BRCA1 function in a defined tumor cell line. *Mol Cell*, 1093–9.

Seal, S. et al. (2006). Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*, 38:1239–41.

Seitz, S. et al., (1997). Strong indication for a breast cancer susceptibility gene on chromosome 8p12-p22: linkage analysis in German breast cancer families. *Oncogene*, 14:741–3.

Sekine, M. et al. (2001). Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 82 ovarian cancer families: two common founder mutations of BRCA1 in Japanese population. *Clin Cancer Res*, 7:3144–50.

Semiglazov, V.F. et al. (1999). [Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St.Petersburg/WHO)]. *Vopr Onkol*, 45:265–71.

Semiglazov, V.F. et al. (2003). [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. *Vopr Onkol*, 49:434–41.

Seynaeve, C. et al. (2004). Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*, 40:1150–8.

Shahedi, K. et al. (2006). High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer*, 106:1237–42.

Shanley, S. et al. (2006). Acute chemotherapy-related toxicity is not increased in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers treated for breast cancer in the United Kingdom. *Clin Cancer Res*, 12:7033–8.

Shanley, S. et al. (2006). Late toxicity is not increased in BRCA1/BRCA2 mutation carriers undergoing breast radiotherapy in the United Kingdom. *Clin Cancer Res*, 12:702–32.

Shattuck-Eidens, D. et al. (1997). BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *Jama*, 278:1242–50.

Sidransky, D. et al. (1992). Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res*, 1992. 52:2984–6.

Socialstyrelsen (2009). *Cancer Incidence in Sweden 2008*. Stockholm: Socialstyrelsen.

Starink, T.M. et al. (1986). The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*, 29:222–33.

Struewing, J.P. et al. (1997). The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*, 336:1401–8.

- Szelei Stevens, K.A. et al. (2000). The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48: 943–9.
- Tai, Y.C. et al. (2007). Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 99:1811–4.
- Tavtigian, S.V. et al. (1996). The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet*, 12:333–7.
- Thomas, D.B. et al. (1997). Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst*, 89:355–65.
- Thompson, D. & Easton, D. (2001). Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet*, 68:410–9.
- Thompson, D. & Easton, D.F. (2002). Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1358–65.
- Thorlacius, S. et al. (1997). Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet*, 60:1079–84.
- Tilanus-Linthorst, M. et al. (2002). A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer*, 102:91–5.
- Tilanus-Linthorst, M.M. et al. (2000). Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer*, 36:514–9.
- Tilanus-Linthorst, M.M. et al. (2000). First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat*, 63:53–60.
- Tonin, P.N. et al. (2007). A review of histopathological subtypes of ovarian cancer in BRCA-related French Canadian cancer families. *Fam Cancer*, 6:491–7.
- Tutt, A. et al. (2010). Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 376:235–44.
- Vahteristo, P. et al. (2001). A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer*, 84: 704–8.
- Varley, J.M., Evans, D.G. & Birch, J.M. (1997). Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer*, 76:1–14.
- Verhoog, L.C. et al. (1998). Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*, 351:316–21.

- Warner, E. et al. (2004). Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama*, 292: 1317–25.
- Werness, B.A. & Eltabbakh, G.H. (2001). Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic, pathologic, and clinical features. *Int J Gynecol Pathol*, 20:48–63.
- Werness, B.A. et al. (2000). Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Hum Pathol*, 31:1420–4.
- Whittemore, A.S. (1997). Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations. *N Engl J Med*, 337:788–9.
- Whittemore, A.S. et al. (2004). Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*, 91:1911–5.
- Wooster, R. & Weber, B.L. (2003). Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*, 348:2339–47.
- Wooster, R. et al. (1994). Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*, 265:2088–90.
- Zelada-Hedman, M et al. (1997). A screening for BRCA1 mutations in breast and breast-ovarian cancer families from the Stockholm region. *Cancer Res*, 57:2474–7.
- Zuppan, P. et al. (1991). Possible linkage of the estrogen receptor gene to breast cancer in a family with late-onset disease. *Am J Hum Genet*, 48:1065–8.
- Zweemer, R.P. et al. (2001). Survival analysis in familial ovarian cancer, a case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 98:219–23.