

NATIONELLT VÅRDPROGRAM FÖR BRÖSTCANCER

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

Version 1,0
Giltigt 02 04 22 – 03 04 30

FÖRORD

Föreliggande version av ”Nationellt vårdprogram för bröstcancer är version 1.0, en till delar uppdaterad version av pilotversionen 0,1 från den 4 april 2000.

Detta nationella vårdprogram är att se som övergripande nationella terapirekommendationer inom bröstcancerområdet. Arbetet utgår från Swedish Breast Cancer Group, en samordningsgrupp för bröstcancerforskning som stöds av Cancerfonden.

Huvudsyftet med dessa nationella behandlingsrekommendationer är att det skall fungera som ”paraplyprogram” med behandlingsprinciper för bröstcancerbehandling. Lokala variationer i tillämpning av dessa principer kan förekomma och regleras av regionala vårdprogram. I sakens natur ligger även att vissa i problemställningar på forskningsfronten så föreligger olika tolkningar och det kommer alltid att föreligga vissa regionala skillnader med hänsyn till detta.

Kontinuerlig bearbetning och uppdatering kommer att ske av de olika kapitlen. Målsättningen är att utredning och terapi av bröstcancer skall kunna samlas som ett ”State of the art dokument” som då skall finnas tillgängligt på Socialstyrelsens hemsida och även elektroniskt spridas via olika hemsidor, t ex Svensk Onkologisk Förening, Svensk Kirurgisk Förening, Svensk Bröstkirurgisk Förening, Cancerfonden, Socialstyrelsen mm.

Kort information om Swedish Breast Cancer Group: Gruppen är en samarbetsgrupp med representanter från samtliga sjukvårdsregioner i Sverige, f n är representanterna: Nils-Olof Bengtsson, Stefan Emdin, Carl Blomqvist, Leif Bergkvist, Lars Holmberg, Jonas Bergh, Roland Fernstad, Tommy Fornander, Lars Erik Rutqvist, Bo Nordenskjöld, Lars-Gunnar Arnesson, Arne Wallgren, Stig Holmberg, Per-Ebbe Jönsson, Dick Killander, Per Malmström, Harald Anderson, Anita Ringberg, Mårten Fernö, Hans Nordgren, Lambert Skoog.

Styrelsen består av följande fyra personer, Jonas Bergh, professor, ordförande, Stefan Emdin, docent, vice ordförande, Lars Holmberg, professor, sekreterare, Per Malmström, överläkare, sekreterare.

För de ingående kapitlen har speciellt följande personer varit viktiga: Edward Azavedo, Jonas Bergh, Leif Bergkvist, Stefan Emdin, Mårten Fernö, Lars Holmberg, Per-Ebbe Jönsson, Hans Nordgren, Anita Ringberg, Stefan Rydén, Gunilla Svane och Arne Wallgren.

Redaktionskommittén består av Jonas Bergh, Leif Bergkvist, Per-Ebbe Jönsson och Arne Wallgren.

Sypunkter och påpekanden mottas tacksamt av redaktionskommittén,
arne.wallgren@oncology.gu.se

För redaktionskommittén:

Professor Jonas Bergh

Institutionen för onkologi-patologi
CancerCentrum Karolinska & Radiumhemmet
KAROLINSKA INSTITUTET

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INLEDNING	1
DEFINITION	1
EPIDEMIOLOGI	1
1. Deskriptiv epidemiologi	1
2. Etiologi	3
3. Referenser	4
ANATOMI	6
INDELNING AV BRÖSTCANCER	8
1. Histopatologisk klassifikation	8
2. Stadieindelning	8
3. Referenser	10
PROGNOSTISKA FAKTORER	11
1. Prognostiska faktorer	11
2. Nya utvecklingslinjer	12
3. Referenser	12
DIAGNOSTIK	13
1. Symptomgivande bröstcancer	13
2. Diagnos vid hälsoundersökning	13
3. Differentialdiagnostik	14
4. Radiologiska överväganden	15
5. Preoperativ utredning	15
6. Referenser	16
RIKTLINJER FÖR KIRURGI	17
1. Bakgrund	17
1.1 Kirurgins roll.....	17
1.2 Bröstbevarande kirurgi.....	17
1.3 Mastektomi.....	18
1.4 Kirurgisk behandling av axillen.....	19
1.5 Kirurgi vid metastaserande sjukdom.....	19
2. Riktlinjer för behandling	20
2.1 Algoritm för kirurgisk behandling av invasiv mammarcancer.....	20
3. Aktuell utveckling och forskning	21
3.1 Nya utvecklingslinjer vad avser bröstbevarande kirurgi.....	21
3.2 Utvecklingslinjer, axillkirurgi.....	21
4. Referenser	21
4.1 Mastektomi och bröstbevarande kirurgi.....	21
4.2 Axillen.....	22
4.3 Utvecklingslinjer, axillkirurgi.....	23
RIKTLINJER FÖR BEHANDLING AV DUCTAL CANCER	
IN SITU (DCIS)	24
1. Bakgrund	24
1.1 Introduktion.....	24
1.2 Syfte.....	24
1.3 Faktorer av betydelse för val av behandlingsstrategi.....	25

1.3.1	Morfologisk undersökning och klassifikation	25
1.3.2	Kärnatypi, växttyp, nekroser	25
1.3.3	Avstånd till resektionskanten	25
1.3.4	Storlek	26
1.3.5	Bilateralitet	26
1.3.6	Axillarutrymning	26
1.3.7	Tamoxifen	26
2.	Behandlingsrekommendationer	27
2.1	Mastektomi	27
2.2	Bröstbevarande kirurgi med strålbehandling	27
2.3	Bröstbevarande kirurgi utan strålbehandling	27
2.4	Övrigt	27
2.5	Algoritm för kirurgisk behandling av ductal cancer in situ (DCIS)	28
3.	Referenser	28
RIKTLINJER FÖR POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING VID		
OPERABEL BRÖSTCANCER		
		31
1.	Bakgrund	31
1.1	Strålbehandling av bröstet vid bröstbevarande kirurgi	31
1.1.1	Indikationer	31
1.1.2	Behandlingsvolym och dos	32
1.2	Behandling av bröstkorgsvägg efter ablatio samt av regionala lymfkörtelstationer oavsett operationstyp	33
1.2.1	Indikationer för postoperativ strålbehandling efter axillutrymning	33
1.2.2	Praktiska riktlinjer för postoperativ strålbehandling	35
2.	Förslag till riktlinjer	38
2.1	Radioterapi efter bröstbevarande kirurgi	38
2.1.1	Sektorresektion	38
2.1.2	Lumpektomi	38
2.1.3	Patienter äldre än 75 år	38
2.1.4	Kvinnor som är ≤ 40 år	38
2.2	Radioterapi mot bröstkorgsväggen efter mastektomi samt regionala lymfkörtelstationer oberoende av bröstoperationen 45-50 Gy/25 fraktioner	38
2.2.1	Patienter utan lymfkörtelmetastaser	39
2.2.2	Patienter med lymfkörtelmetastaser och minst 8 undersökta lymfkörtlar	39
2.2.3	Patienter med < 8 undersökta lymfkörtlar	39
2.2.4	Patienter med lokalt avancerad bröstcancer stadium IIIA	39
3.	Fortsatta studier	39
4.	Rerenser	40
SYSTEMBEHANDLING		
		45
1.	Bakgrund	45
1.1	Etablerade resultat	45
1.2	Data framtagna efter 1995 års overview	46
1.3	Prediktion av vilka som har nytta av behandling	48
1.4	Aktuella frågeställningar för optimering av den adjuvanta terapin	49
2.	Behandlingsrekommendationer för adjuvant terapi	49
2.1	Övergripande rekommendation	49
2.2	Lymfkörtelnegativ bröstcancer	49
2.3	Lymfkörtelpositiv bröstcancer	49

2.4	Samordning med adjuvant radioterapi.....	50
LOKALT AVANCERAD BRÖSTCANCER.....		51
1.	Bakgrund.....	51
2.	Aktuella frågeställningar.....	51
3.	Behandlingsrekommendationer för neoadjuvant terapi och lokalt avancerad bröstcancer.....	52
METASTATISK SJUKDOM.....		53
1.	Bakgrund.....	53
2.	Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom.....	57
3.	Behandlingsrekommendationer för metastatisk bröstcancer.....	57
3.1	Övergripande rekommendation.....	57
3.2	Hormonell terapi.....	57
3.3	Kemoterapi.....	57
3.4	Trastuzumab.....	57
4.	Referenser.....	58
REKONSTRUKTIV KIRURGI.....		68
1.	Bakgrund.....	68
2.	Behandlingsrekommendationer.....	68
2.1	Indikationer.....	68
2.1.1	Sen rekonstruktion.....	68
2.1.2	Omedelbar rekonstruktion.....	68
2.1.3	Relativa kontraindikationer för omedelbar rekonstruktion.....	68
2.2	Tekniker.....	68
3.	Överväganden och aktuella utvecklingslinjer.....	69
4.	Referenser.....	71
UPPFÖLJNING.....		72
1.	Inledning.....	72
1.1	Varför ett uppföljningsprogram?.....	72
1.1.1	För patientens skull.....	72
1.1.2	För vårdens skull.....	72
1.2	Vem skall sköta kontrollerna och hur ofta?.....	73
2.	Riktlinjer.....	73
3.	Referenser.....	74

INLEDNING

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor i Sverige. Ungefär var tionde kvinna kommer att drabbas av bröstcancer. Hos kvinnor under 50 år är det en av de vanligaste, enskilda dödsorsakerna. Genom sin vanlighet konsumerar sjukdomen betydande resurser inom hälso- och sjukvård. Förutom att vara ett allvarligt hot mot hälsa och liv innebär sjukdomen också ett hot mot en kroppsdel av central betydelse för den kvinnliga identiteten. Bröstcancer-sjukdomen 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 bröstcancer-forskning och de senaste decennierna har inneburit klara förbättringar avseende diagnostik och behandling. Förbättrad överlevnad efter diagnos har uppnåtts men framstegen har varit relativt måttliga. Ett verkligt genombrott låter fortfarande vänta på sig. Vid en vanlig sjukdom kan dock även begränsade framgångar i botbarhet innebära en vinst för många patienter. Mycket intresse har även ägnats åt att försöka förbättra livskvaliteten för bröstcancerpatienter i form av bättre omhändertagande, mindre stympande kirurgisk behandling, mera skonsam medikamentell tumörbehandling samt förbättrad symptomatologisk behandling i fall där bot ej är möjlig. Nya kunskaper om riskfaktorer för sporadisk cancer och om mekanismer kring uppkomst av ärftlig bröstcancer har tillförts under senare år. Försök att med hormonell behandling förebygga insjuknande i bröstcancer pågår.

Modern bröstcancerbehandling förutsätter ett multidisciplinärt samarbete. Det tillhör idag ”state of the art” att den som behandlar bröstcancer måste vara beredd att delta i ett brett teamarbete där täta kontakter mellan flera olika discipliner förekommer i klinisk rutin, vid multidisciplinära ronder, vid gemensamma konferenser, i gemensamt utvecklings- och forskningsarbete. Ett fruktbart samarbete har utvecklats i samtliga svenska sjukvårdsregioner. Ett uttryck för detta är de regionala vårdprogram och studieorganisationer som utvecklats. *För intresserade kan de Regionala Onkologiska Centra tillhandahålla vårdprogrammen och adress till kontaktpersoner.*

DEFINITION

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

EPIDEMIOLOGI

1. Deskriptiv epidemiologi

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

Bröstcancer är den i särklass vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor i Sverige. Sjukdomen svarar för drygt 25% av all cancer hos kvinnor (Cancer incidence in Sweden 97). 1997 drab-

bades 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 ålderstandardiserade incidensökningen beräknas till 1,4 %. Den ålderstandardiserade beräkningen och den över lång tid stabila trenden talar för att denna ökning är reell och inte enbart ett uttryck för en ökad andel äldre i befolkningen eller förbättrad diagnostik.

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

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

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

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

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

mortalitetutveckling torde vara förbättrad tidigdiagnostik i kombination med en ökad observans hos kvinnor vilket leder till att sjukdomen diagnosticeras allt oftare men i allt tidigare och behandlingsmässigt gynnsamma stadier.

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

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

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

2. Etiologi

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

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

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

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

ökar bröstcancerrisken, men alkoholkonsumtion kan eventuellt bara vara en avspeglning av ett livsstilsmonster som på annat sätt förenat med ökad risk.

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

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

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

3. Referenser

Adami HO, Adams G, Boyle P, Ewertz M, Lee N et al. Breast cancer etiology. Int J Cancer 1990, suppl 5: 22-39.

Adami HO, Persson I, Ekblom A, Wolk A, Pontén J, Trichopoulos D. The aetiology and pathogenesis of breast cancer. Mutation Res 1995; 333: 29-35.

American Society of Human Genetics. Statement of the American society of human genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. Am J Hum Gen 1994; 55: i-iv.

Cancer incidence in five continents. Vol.VI. IARC scientific publications. No. 120. Lyon, 1992.

- Dödsorsaker 1992. Statistiska centralbyrån, Stockholm.
- Easton DE, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer - results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
- Kelsey JL. Breast cancer: Magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993 (a); 15: 7-16.
- Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: Summary and future directions. *Epidemiol Rev* 1993 (b); 15: 256-263.
- Lambe M. Pregnancy and breast cancer. Akademisk avhandling, Uppsala Universitet, 1995.
- Lynch HT, Marcus MM, Watson P, Conway T, Fitzsimmons ML, Lynch JF. Genetic epidemiology of breast cancer. In: *Genetic epidemiology of cancer*. (eds. Lynch HT, Hirasawa T), pp 289-332. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 1994; 309: 1003-1006.
- Persson I, Bergström R, Sparén P, Thörn M, Adami HO. Trends in breast cancer incidence in Sweden 1958-1988 by time period and birth cohort. *Br J Cancer* 1993; 68: 1247-53.
- Petit JY, Mouriessé H, Riejtens M, Gill P, Contesso G, Lehmann A. Can breast reconstruction with gel-filled silicone implants increase the risk of death and second primary cancer in patients treated with mastectomy for breast cancer? *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 115-119.
- Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 17-35.
- Pontén J, Holmberg L, Trichopoulos D, Kallioniemi OP, Kvåle G et al. Biology and natural history of breast cancer. *Int J Cancer* 1990; suppl 5: 5-21.
- Rutqvist LE. On breast cancer incidence and survival. Akademisk avhandling. Karolinska Institutet, Stockholm, 1983.

ANATOMI

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

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

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

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

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

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

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

Bröstet uppbyggs till stora delar av fett och bindväv. Själva körtelstrukturerna utgör en liten del av det som vi ser som hela kvinnans bröst. Efter menopaus sker en atrofi av körtelvävningen och en fettinvolution. Under och i vårtgårdskomplexet finns ytliga talgkörtlar, glatt muskulatur runt de centrala gångarna och 15 till 20 centrala samlingsgångar. Bröstkörtelvävningen uppbyggs av 15 till 20 segment som är radiärt anordnade, delade av fibrösa septa och de Cooperska ligamenten. Varje segment består av 10-100 lobuli vilka i sin tur består av flera små

acini med en terminal gång. Acini med sina terminala gånger har ett enradigt epitel med myo-epitelia celler som omger dem och de ligger inbäddade i ett intralobulärt stroma, vars yttre begränsning utgör gränsen för en lobulus. I övergången mellan en terminal gång och en acinus finns en tillväxtzon som flera forskare anser har en mycket viktig roll i bröstets utveckling och möjligen även för bröstcancerigenes.

INDELNING AV BRÖSTCANCER

1. Histopatologisk klassifikation

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

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

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

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

2. Stadieindelning

Den ur prognostisk hänsyn viktigaste indelningen är en karakterisering av sjukdomens utbredning, dess stadium. Sjukdomens stadium är starkt styrande för de olika behandlingsrekommendationer som ges. Idag räcker det inte med *en* sammanfattande benämning på stadiet, utan man vill gärna ha information om primärtumörens utbredning, axillengagementets omfattning och förekomst av fjärrmetastaser var och en för sig.

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

TNM-indelning

Klinisk indelning: baseras på klinisk undersökning

- Primärtumör

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

- Regionala lymfkörtlar

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

- Fjärrmetastaser

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

pT, pN klassifikation: baseras på histopatologiskt fynd

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

3. Referenser

Fisher ER, Gregorio RM, Fischer B. The pathology of invasive breast cancer. *Cancer* 1975; 36: 1-85.

Histological typing of breast tumours. WHO, Genève, 1981.

Holland R et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-180.

Leach SD, Feig BW, Berger DH. Invasive breast cancer. I: The MD Anderson Surgical Oncology Handbook (Berger DH, Feig BW, Fuhrman GM eds), Little, Brown and Co, Boston 1995.

Linell F, Ljungberg O. Breast carcinoma. Progressing of tubular carcinoma and a new classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1980; (Sect A) 88: 59-60.

Linell F, Ljungberg O. Patologi och cytologi. I: Bröstcancer (S Rydén, ed.). s. 53-79. ISBN 91-971322-2-5, Zeneca AB, Göteborg, 1996.

Rogers K, Coup AJ. Benign lesions. I: Surgical pathology of the breast (Rogers K, Coup AJ eds), s 39-56, Butterworth & Co Ltd, London 1990.

PROGNOSTISKA FAKTORER

1. Prognostiska faktorer

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

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

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

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

Förekomst och utbredning av tumörsjukdom i armhållans lymfkörtlar är fortfarande den viktigaste prognostiska indikatorn och speglar förmodligen två viktiga dimensioner av balansen mellan tumör och värd vid tidpunkten för kirurgi: Å ena sidan reflekterar sjukdomsutbredningen i armhållan hur länge sjukdomen har funnits och kan ha haft tid att breda ut sig. Å andra sidan avspeglas tumörens kapacitet att metastasera. Vid en begränsad tumörspridning till armhållan kan prognosen fortfarande vara god med 60-70% 10 års överlevnad medan den vid mer omfattande tumörspridning i armhållan, sex eller fler lymfkörtelmetastaser, sjunker till 20-30%. För alla regionala vårdprogram i Sverige gäller att patienter med lymfkörtelmetastaser i axillen rekommenderas en eller annan form av medicinsk tilläggsbehandling

postoperativt. Vid spridd bröstcancersjukdom med generell metastasering till andra organ är sjukdomen inkurabel.

2. Nya utvecklingslinjer

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

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

3. Referenser

- Braun S, Pantel K, Müller P et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *Lancet* 2000, 342: 525-533.
- Carter CL, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer; experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- Holmberg L, Adami HO, Ekblom A, Sandström A, Bergström R. Prognosis in bilateral breast cancer. Effects of time interval between first and second primary tumour. *Br J Cancer* 1988; 58: 191-194.
- Koenders PG, Beex L, Kloppenbergh P, Smals A, Benraad Th. Human breast cancer: survival from first metastases. *Breast Cancer Res Treatm* 1992; 21: 173-180.
- McGuire W, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1756-1761.
- McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: Evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 154-155.
- Rutqvist LE, Wallgren A. Long term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer* 1985; 55: 658-665.
- Weidner N, Semple J, Welch W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastases in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8.

DIAGNOSTIK

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

1. Symptomgivande bröstcancer

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

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

2. Diagnos vid hälsoundersökning

Vid mammografiskt påvisade icke symptomgivande förändringar vid hälsoundersökning med mammografi ställs särskilt stora krav i samband med diagnostik. Diagnostiken är här svårare i och med att den kliniska dimensionen oftast saknas och sensitiviteten sjunker jämfört med en vanlig klinisk situation. En sammanfattande uppskattning av sensitivitet är här svår att ge, eftersom beräkningsmetoderna skiljer sig mellan olika typer av bedömningar. En uppskattning som kan jämföras med estimatet angivet för symptomgivande förändringar är c:a 95% för tumörer över 10 mm i diameter och 70% för de som är under 10 mm (van Oortmarssen et al 90). I ett populationsbaserat screeningprogram som genomfördes som rutinsjukvård erhöles genomsnittligt 89% sensitivitet (Thurfjell, 95). Punktion mot en icke symptomgivande förändring som ej kan kännas kräver användande av röntgen eller ultraljud för lokalisation. Diagnostiken är i dessa fall ofta svår, en rad gränsfall och förstadier till cancer upptäcks och handläggningen av dessa ofta intrikata problem kräver noggrant övervägande och samarbete, ofta i konferensform, med involverade specialister (Allmänna Råd SoS 1993:3). En långt driven preoperativ diagnostik kan precis som vid symptom-givande förändringar bespara patienten onödiga och upprepade kirurgiska ingrepp (Azaredo och Svane 91, Arnesson et al 95) och oro samt leda till en mer individuellt anpassad kirurgisk behandling.

3. Differentialdiagnostik

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

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

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

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

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

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

Alla mastiter som inte förekommer i direkt anslutning till amning skall utredas närmare med tanke på differentialdiagnosen inflammatorisk cancer och/eller en cancer djupare i bröstet som

avstänger gångar och ger infektionsfoci, alternativt är i sig nekrotisk och infekterad. Oftast är det inte möjligt att omgående företa en utredning med mammografi och cytologi på grund av akut infektion. Ett antibiotikum (oftast fordrar bakteriefloran att man använder penicillin-asstabila bredspektrum preparat) insättes och patienten ses efter sju till tio dagar igen för bedömning och planering av utredning. Svaret på antibiotika är i sig en vägledning. Om det föreligger tecken till abscessbildning måste abscessen dräneras i det akuta skedet.

4. Radiologiska överväganden

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

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

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

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

5. Preoperativ utredning

Preoperativ utredning (annat än av bröstförändringen) av patienter i stadium I och II består av anamnes och grundlig klinisk undersökning. Endast om dessa åtgärder ger misstanke om fjärrmetastasering företas riktade undersökningar. Det finns för närvarande inga belägg för att man kan förbättra patientens prognos eller livskvalitet genom att utreda *asymptomatiska* patienter med blodprover eller olika bildtekniker (röntgen, ultraljud, CT, scintigrafier) och i stadium I och II blir utbytet av en sådan metastasjakt ytterligt begränsat (sannolikt mindre än 2% av patienterna har i detta skede påvisbara metastaser) (Leach et al 95; Breast Surgeons Group of BASO 95).

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

6. Referenser

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

RIKTLINJER FÖR KIRURGI

1. Bakgrund

1.1 Kirurgins roll

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

1.2 Bröstbevarande kirurgi

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

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

strålbehandling och/eller adjuvant systemterapi (Fisher et al 98, Forrest et al 96, Liljgren et al 94, Veronesi et al 93).

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

1.3 Mastektomi

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

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

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

1.4 Kirurgisk behandling av axillen

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

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

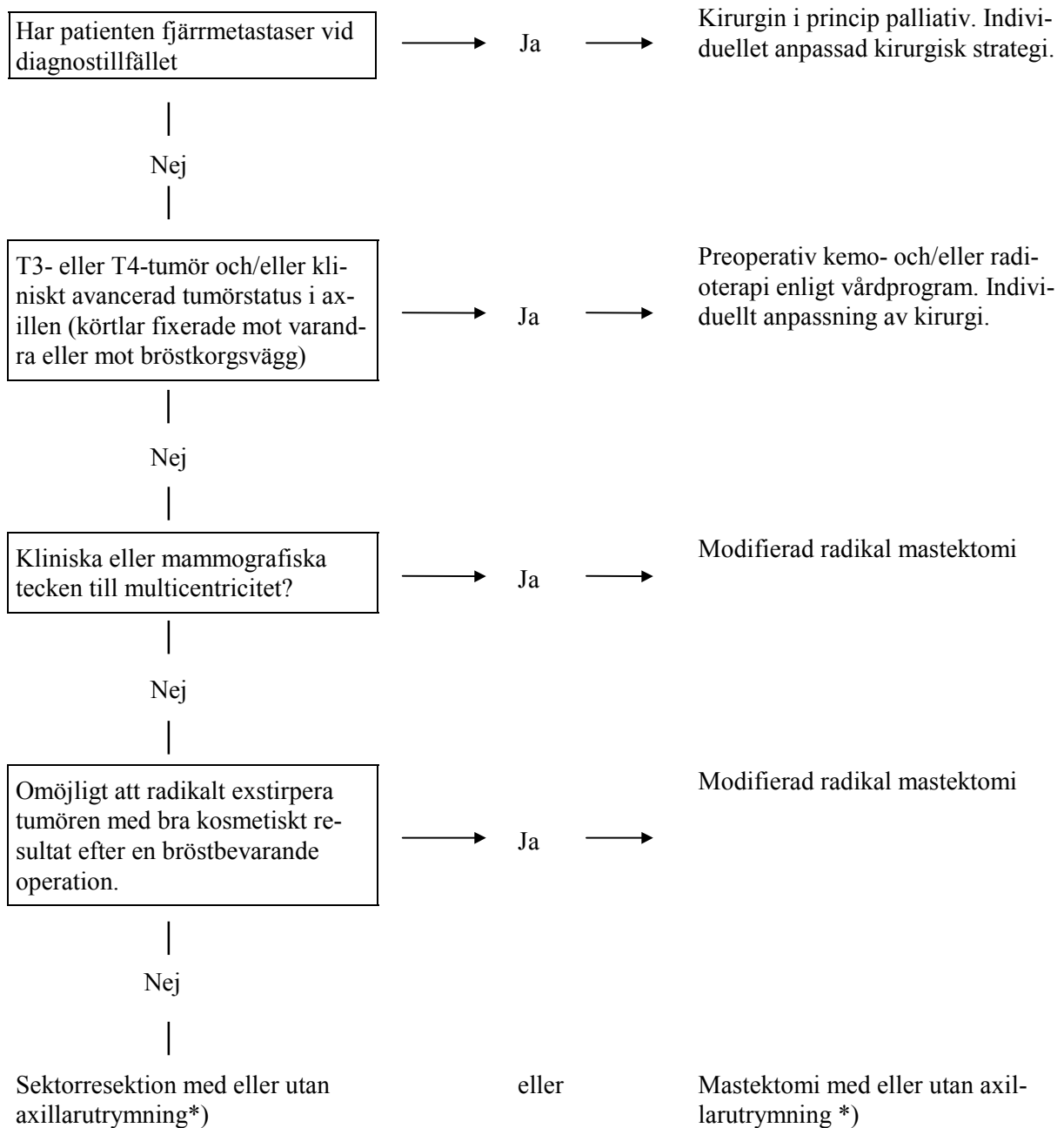
Dessa omständigheter leder fram till en dualistisk slutsats: Å ena sidan måste man fortfarande anse att axillarutrymning är standard och att man för diagnostisk säkerhet bör sikta mot 8-10 histopatologiskt utvärderingsbara lymfkörtlar. Å andra sidan ter det sig samtidigt ytterligt angeläget att finna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

1.5 Kirurgi vid metastaserande sjukdom

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

2. Riktlinjer för behandling

2.1 Algoritm för kirurgisk behandling av invasiv mammarcancer



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

3. Aktuell utveckling och forskning

3.1 Nya utvecklingslinjer vad avser bröstbevarande kirurgi

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

3.2 Utvecklingslinjer, axillkirurgi

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

4. Referenser

4.1 Mastectomi och bröstbevarande kirurgi

- Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 7-14.
- Dalberg K, Azavedo E, Svane G, Sandelin K. Mammographic features, predictors of early ipsilateral breast tumour recurrences? *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 483-490.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J med* 1995; 333: 1444-1455.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-452.
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark M, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-1461.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-452.

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

4.2 Axilla

- Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection for level I and II lymph node is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1415-1418.

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

4.3 Utvecklingslinjer, axillkirurgi

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

RIKTLINJER FÖR BEHANDLING AV DUCTAL CANCER IN SITU (DCIS)

1. Bakgrund

1.1 Introduktion

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

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

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

1.2 Syfte

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

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

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

1.3 Faktorer av betydelse för val av behandlingsstrategi

1.3.1 Morfologisk undersökning och klassifikation

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

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

1.3.2. Kärnatypi, växttyp, nekroser

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

1.3.3. Avstånd till resektionskanten

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

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

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

1.3.4. Storlek

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

1.3.5. Bilateralitet

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

1.3.6. Axillarutrymning

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

1.3.7. Tamoxifen

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

2. Behandlingsrekommendationer

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

2.1 Mastektomi

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

Mastektomi skall normalt ej följas av strålbehandling.

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

Omedelbar rekonstruktion bör erbjudas om patienten mastektomerar.

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

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

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

2.3 Enbart bröstbevarande operation kan diskuteras om förändringen är

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

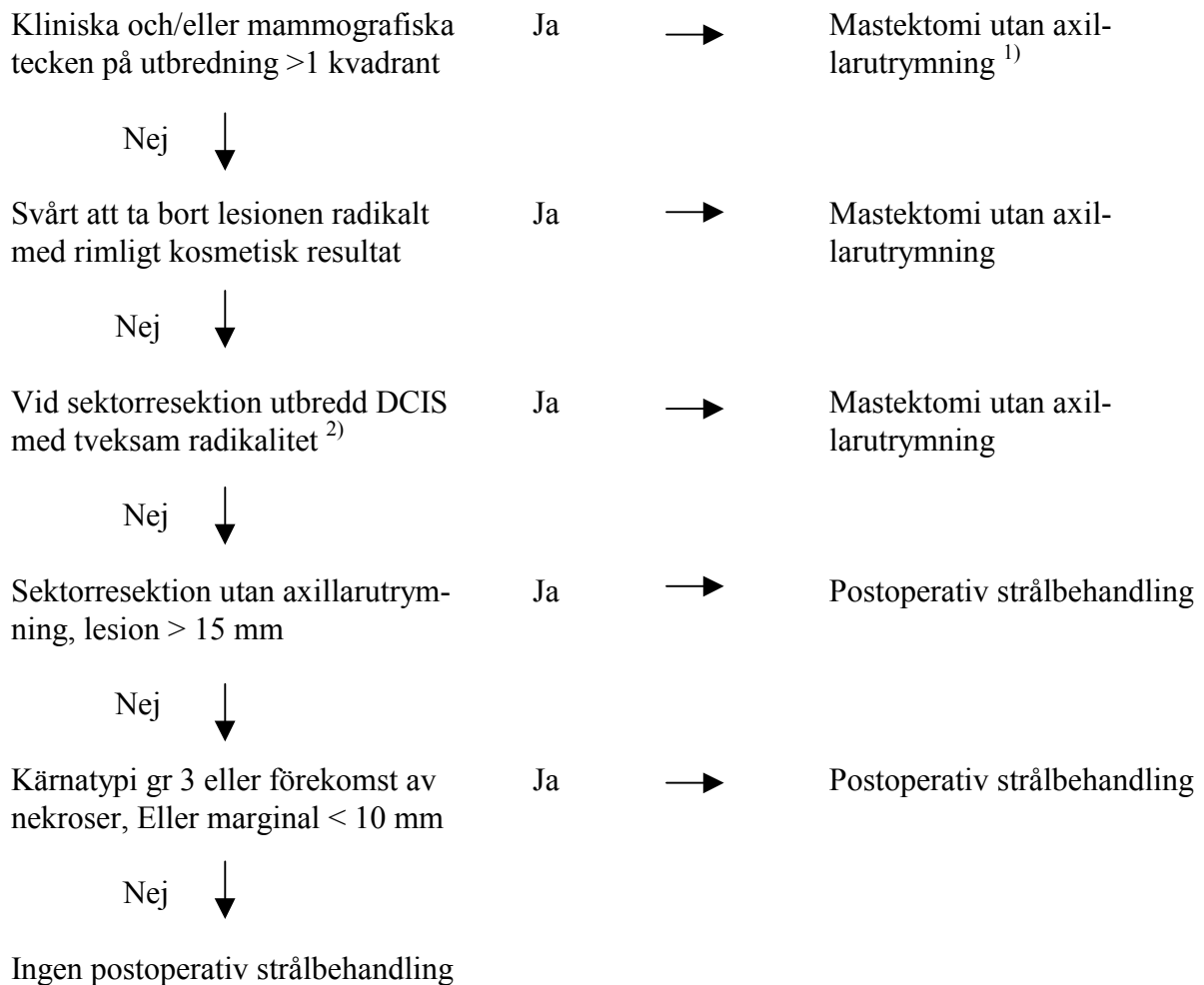
2.4 Övrigt

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

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

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

2.5 Algoritm för kirurgisk behandling av ductal cancer in situ (DCIS)



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

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

3. Referenser

Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer – a Canadian consensus document. Can Med Assoc J 1998; 158: 27-34

NIH hemsida (IAP Members < iapmem@icicc.nih.gov>.)

Collins and Simpson. Breast Cancer Management Guidelines, Ductal Carcinoma in Situ. Aust N Z J Surg 1998; 68 suppl.

Wärnberg F, Nordgren H, Bergh J, Holmberg L. Ductal carcinoma in situ of the breast from a population defined cohort: an evaluation of new histopathological classification systems. Eur J Cancer 1999; 35: 714-720.

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

- Faverly D, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 193-8.
- Page DL, Lagios MD. Pathologic analyses of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. *Cancer* 1995; 75: 1219-22.
- Solin LJ, Mc Cormick B, Recht A, Haffty BG et al. Mammographically detected clinically occult ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation. *Cancer J Sci Am* 1996; 2:158-65.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455-61.
- Elston CW, Ellis IO, *The breast – Systemic pathology*, Churchill Livingstone, London etc. 1998.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR et al. A prognostic index of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267-74.
- Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75: 1310-9.
- Singletary E. Management of the contralateral breast in Silverstein MJ ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*, Williams & Wilkins 1997; 563-7.
- Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ et al. Axillary lymphadenectomy for intraduct carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 211-4.
- Blichert-Toft M., Smola MG, Cataliotti L and Higgins N. Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101-9.
- Lagios MD. Duct carcinoma in situ: Biological implications for clinical practice. *Semin Oncol* 1996; 23: 6-11.
- Delaney G, Ung O, Cahill S et al. Ductal carcinoma in situ. Part 2: Treatment. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 157-65.
- Delaney G, Ung O, Bilous M et al. Ductal carcinoma in situ. Part 1: Definition and diagnosis. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 81-93.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.

RIKTLINJER FÖR POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING VID OPERABEL BRÖSTCANCER

1. Bakgrund

1.1 Strålbehandling av bröstet vid bröstbevarande kirurgi

1.1.1. Indikationer

Det föreligger internationell konsensus om att strålbehandling till kvarvarande bröst är indicerat efter bröstbevarande kirurgi för bröstcancer i såväl Europa (1) som i USA (2). Däremot kvarstår flera frågor såsom om man kan identifiera en grupp med så låg risk för recidiv att strålbehandling kan undvikas (3-5), behov av tilläggsbehandling (boost) liksom beträffande andra tekniska aspekter (6-9).

Alla randomiserade studier har visat att strålbehandling reducerar risken för recidiv i bröstet (3, 10-17). Denna risk påverkas även av operationstekniken, vilket troligen i sin tur talar för att ”radikaliteten” är av betydelse. I en NSABP-studie (10, 11), där lumpektomi användes, var frekvensen av bröstrecidiv cirka 40% utan strålbehandling. En kanadensisk studie redovisade 26% recidiv i bröstet efter 43 månaders medianuppföljningstid om strålbehandling ej gavs (12). I den andra Milanostudien, där kvadrantektomi användes, hade endast 12% fått bröstrecidiv utan strålbehandling efter 3 år mot 1-2% efter strålbehandling (50 Gy + 10Gy boost) (17). Denna studie har följts upp längre och ”crude 10-year cumulative incidence” av bröstrecidiv var 24% utan och 6% med strålbehandling (3). Bland strålbehandlade kvinnor påverkades bröstrecidivincidensen obetydligt av patient- eller tumörkaraktäristika, medan framför allt åldern visade stark invers relation till förekomsten av återfall i bröstet. Den största effekten av strålbehandling sågs bland kvinnor ≤ 45 år. Bland kvinnor som var >65 år gamla var det en likartad risk för återfall oberoende av om strålbehandling givits eller ej, men denna grupp var mycket liten, varför den statistiska poweren var liten. Recidivförekomsten är även i flera andra studier åldersberoende (4, 12). Även bland strålbehandlade kvinnor har åldern vanligtvis varit inverst korrelerad till förekomsten av bröstrecidiv (18). Andra prognostiska markörer, som har uppgivits indikera risk för bröstrecidiv, är utbredd intraduktal växt (3), comedocancer och lågt differentierad tumör samt av tumörens histologiska typ (4).

Den svenska studien (CW-1), där behovet av radioterapi studerades, visade att även efter noggrann kirurgisk radikalitet hos väl utvalda patienter var bröstrecidivfrekvensen hög utan strålbehandling (4, 16, 19, 20). I en retrospektiv genomgång av denna konstaterades att frekvensen av sådana recidiv var låg bland kvinnor > 60 år, som ej hade lobulär eller comedocancer. Man skall komma ihåg att prospektiva undersökningar med avsikt att avgränsa sådana som har låg risk för recidiv ($< 1\%$ per år (21)) bland kvinnor som ej erhållit strålbehandling misslyckats (5). Det är en diskussionsfråga vad som skall uppfattas vara en acceptabel recidivfrekvens. En svensk retrospektiv studie över bröstrecidiv bland nära 4700 kvinnor som behandlats med bröstbevarande kirurgi är intresseväckande (22). Den visar risken av att extrapolera informationer från randomiserade studier till situationer som ej studerats, vikten att följa etablerade vårdprogram samt av att följa upp resultaten av behandling även utanför studier. Trots att vårdprogrammen föreskrev strålbehandling erhöll 30% inte någon sådan. Andelen icke strålbehandlade var särskilt hög bland de äldsta patienterna, men över 20% av patienterna under 70 år och ca 15% av de som var under 50 år erhöll ingen strålbehandling. Trots att man borde förvänta att de som ej strålbehandlats åtminstone delvis borde selekterats på grund av kriterier som antogs tala för låg risk för bröstrecidiv hade över 30% (aktuariell beräkning) bland dem bröstrecidiv inom 10 år. Även bland de strålbehandlade var bröstrecidivrisken anmärknings-

värt hög, 18%. Siffran kan möjligen till någon del förklaras av selektionen, men även andra studier visar att resultaten kan vara sämre när behandlingar utförs i praxis utanför studier (23, 24).

Den ökade risken för bröstrecidiv om strålbehandling ej ges tycks i huvudsak sakna betydelse på fjärrmetastaser och cancerdöd. Inom NSABP B06 har man dock vid den senaste analysen fler fjärrmetastaser i N0-gruppen då strålbehandling inte gavs (10). Detta kan bero på slumpen men möjligen kan det vara ett uttryck för att lokalt kvarvarande tumör har möjlighet att diseminera. De fyra studier av denna typ som ingick i den senaste uppdateringen av Oxford-overviewen visade en icke-signifikant reduktion i odds-kvoten (OR) till strålbehandlingens fördel beträffande överlevnad ($12\% \pm 9$, $p = 0.2$) (25, 26).

Man har befarat sena komplikationer efter strålbehandlingen t ex från underliggande organ (hjärta) eller i form av cancer i det andra bröstet. Om strålbehandling ges måste denna planeras så att hjärtat undviks (27). Någon märkbar ökning av kontralateral bröstcancer sågs inte efter postoperativ strålbehandling i den första Milanostudien där uppföljningstiden var 6 - 13 år (28). I en fall-kontrollstudie som omfattar över 40 000 kvinnor med bröstcancer studerades 650 med cancer i det andra bröstet. Denna visade ej några signifikanta skillnader mellan strålbehandlade och icke strålbehandlade patienter (29).

Strålbehandling av bröstet efter bröstbevarande kirurgi är således internationellt inte kontroversiell. Arbetsgruppen föreslår med referens till CW-1 studien att kvinnor över 60 år med T1 tumör, histologisk grad 1 och visad kirurgisk radikalitet kan utgöra en grupp med så låg risk för bröstrecidiv att strålbehandling kan ifrågasättas. Man måste komma ihåg att detta inte är ”standardbehandling” utan måste betraktas som experimentell. **Arbetsgruppens förslag till vilka patienter som ej behöver strålbehandlas måste inkluderas i vårdprogram med uppföljning, så att resultatet kan utvärderas.**

1.1.2 Behandlingsvolym och dos

Vanligtvis har bröstet behandlats med tangentiell teknik till en dos av 45-55 Gy. Ofta har tilläggsbehandling 10-15 Gy givits till tumörområdet. Värdet av sådan tilläggsbehandling (boost) har studerats i två randomiserade studier. En fransk studie randomiserade drygt 1 000 patienter till strålbehandling med eller utan 10 Gy boost efter bröstbevarande kirurgi. Studien rapporterades då median uppföljningstid var 3,3 år. Det förelåg signifikant lägre frekvens recidiv i den grupp som erhållit boost än efter standardbehandling men lokalrecidivförekomsten vid 5 år var endast 3,6% efter boost och 4,5% i kontrollgruppen. Telangiektasier förekom i 12,4 resp 5,9% (30). En EORTC-studie omfattande 5 500 patienter med medianuppföljningstid av 5,1 år, då 291 lokala recidiv noterats (31). Boostdosen (16 Gy ovanpå standard 50 Gy) reducerade signifikant förekomsten av bröstrecidiv, sov vid fem år var 7,3% utan och 4,3% med boostdosen. Åldern var den viktigaste prediktorn för behov av boostdos: Patienterna som var ≤ 40 år hade 19,5% recidiv vid fem år mot 10,2 med boost ($p = 0.002$). För patienterna som var 41-50 år var skillnaden signifikant, men recidivförekomsten lägre: 9,5% resp 5,8 utan resp med boost, medan någon effekt av boost ej sågs bland kvinnor som var > 50 år vid behandlingen. Denna studie har visat något sämre kosmetiskt resultat efter boost-dos (32). men resultaten beträffande lokal recidivfrihet är ännu endast rapporterade vid kongresser Dessa undersökningar visar således att behandlingsresultatet är dosberoende. Patienter med hög risk för recidiv trots strålbehandling kan vara kandidater för tilläggsbehandling. Kurtz har föreslagit att boost borde ges till alla patienter, vars bröstrecidivfrekvens överstiger 1% efter strålbehandling till 50 Gy. Detta föreligger enligt honom bland alla kvinnor som är yngre än 40 år, alla patienter som inte erhåller ”lämplig” systemisk behandling (dvs tamoxifen till receptorpositiva patienter) samt alla med tveksam radikalitet (33). EORTC-studiens resultat gör att man

bör överväga att öka stråldosen åtminstone för kvinnor ≤ 40 år, men att det inte synes föreligga någon anledning till ökning av dosen bland kvinnor som är > 50 år. Detta resultat har enbart giltighet vid radikal operation.

Dos och fraktionering har studerats i en randomiserad studie från Canada (7). Denna har hittills endast rapporterats vid möte och föreligger ej publicerad. Denna studie kan bli av stort värde om de tidiga resultaten kommer att bli bestående. Sammanlagt 1 234 kvinnor randomiserades mellan två fraktioneringsmönster: traditionell behandling 2 Gy per fraktion till 50 Gy eller till 42,5 Gy givet i 16 fraktioner över tre veckor (ca 2,66 Gy/ fraktion). Efter en medianuppföljningstid av 4,6 år hade 16 resp. 17 patienter fått lokalrecidiv. Det förelåg inga skillnader i kosmetiska resultat mellan behandlingsgrupperna. En kortare behandlingstid skulle vara av värde för såväl patient som för samhället. Erfarenheter med högre enskilda doser är att man får en ogynnsammare relation mellan sena skador och tidiga effekter (34, 35), och till de senare anses tumörrespons höra. För att reducera risken för sena skador behöver därför totaldosen reduceras. Förutom att denna studie ännu inte publicerats så att den kunnat granskas är självfallet den statistiska styrkan ännu för låg för att utesluta även ganska väsentliga skillnader i lokalrecidivförekomst, och uppföljningstiden för kort för att utesluta försämrat senresultat. Resultatet av denna studie går således emot behovet av dosförhöjning som beskrivs ovan.

Eftersom de flesta recidiven kommer i anslutning till den primära tumören skulle det kunna vara indicerat att endast behandla denna del av bröstet. Manchesterstudien där strålbehandling mot hela bröstet jämfördes med behandling begränsad till tumörområdet visade högre frekvens av recidiv i den begränsade gruppen. Detta var särskilt uttalat vid lobulär cancer (6). Framtida uppföljning av denna studie kan kanske komma att läggas till grund för mer selektiv strålbehandling beroende på tumörtyp. Betydelsen av en sådan kunskap skulle främst vara att man då lättare skulle kunna undvika hjärtat i de allra flesta fallen. Vidare skall nämnas de försök med enbart intraoperativ strålbehandling som nyligen inletts (8), men som fortfarande måste anses vara experimentell (9).

1.2 Behandling av bröstorgsvägg efter ablatio samt av regionala lymfkörtelstationer oavsett operationstyp

Strålbehandling efter mastektomi med axillutrymning är kontroversiell. Det är visat bortom alla tvivel att radioterapi minskar risken för recidiv inom behandlad volym och ökar den recidivfria överlevnaden (26). Det är också accepterat att bröstcancerspecifik överlevnad kan förbättras men också att risken för att avlida av andra, framför allt kardiovaskulära orsaker, kan vara förhöjd efter postoperativ strålbehandling (26). Vidare ökar strålbehandling risken för lokala problem inom den strålbehandlade volymen. Hit hör risk för skador på hjärtat och kranskärl, de stora kärlen och lungor, som kan manifesteras sig som ökade risker för morbiditet och mortalitet lång tid efter strålbehandling. Postoperativ radioterapi ökar även morbiditeten efter axillutrymning (stelhet, armödem) (36) och ökar risken för plexusskador och revbensfrakturer. Risken för sådana skador ökar efter hög stråldos och framför allt vid höga enskilda fraktioner (37).

1.2.1 Indikationer för postoperativ strålbehandling efter axillutrymning

Det föreligger internationell konsensus om att postoperativ strålbehandling mot bröstorgsvägen efter ablatio och mot regionala lymfkörtelstationer kan vara indicerad om risken för lokoregionala recidiv är hög, definierat som $> 20\%$ inom 10 år, trots adekvat systemisk adjutant terapi (1, 2). Det är enligt samma konsensusgrupperingar klart att patienter med minst 4 lymfkörtelmeta-

staser liksom de med T4 tumörer och lymfkörtelmetastaser tillhör denna riskgrupp. Det är däremot osäkert huruvida patienter med färre lymfkörtelmetastaser, även med andra riskfaktorer uppnår en sådan vinst med postoperativ strålbehandling att denna kan anses vara indicerad. Till samma konklusion kom en av ASCO tillsatt arbetsgrupp (38). Randomiserade studier inom gruppen med 1-3 lymfkörtelmetastaser pågår. Det är dock oklart hur överlevnadsvinsten efter postoperativ radioterapi är relaterad till förekomsten av lokoregionala recidiv.

Det finns många studier där patienterna randomiserats till postoperativ strålbehandling eller ej efter olika typer av kirurgi (enbart mastektomi, mastektomi med begränsad axillutrymning, mastektomi med full axillutrymning eller bröstbevarande kirurgi med axillutrymning). I vissa fall har patienterna också erhållit adjuvant behandling av annat slag. Strålbehandlingen har varierat beträffande utbredning, teknik, dos mm. Dessa studier har varit analyserats inom ramen för EBCTCGs metaanalyser (25, 26, 39, 40) och vidare har senare uppföljningsdata presenterats i Oxford 2000 men ännu ej publicerats. Metaanalyserna har visat att den bröstcancer-specifika dödligheten signifikant minskar av strålbehandling med i genomsnitt 8% relativ minskning medan risken för död av annan orsak ökar med 18%. Det mesta av denna ökade dödlighet anses bero på hjärtsjuklighet (41-43). I den senaste publicerade metaanalysen var den sammanlagda effekten en knappt 4%-ig relativ minskning av mortaliteten ($P = 0.06$) (26). Man skapade en modell, som antyder att vid hög risk för bröstcancerdöd kan de gynnsamma effekterna överväga, medan om risken för död av andra sjukdomar är hög kan de negativa effekterna på mortaliteten komma att överväga. Hög risk för död av andra orsaker är framför allt stigande ålder. Tre studier, som ingår i metaanalysen, har fått stor uppmärksamhet. Två av dessa DBCG 82b och BCCA Vancouver omfattade huvudsakligen premenopausala kvinnor med lymfkörtelmetastaser eller ”stor” tumör och den tredje omfattade postmenopausala kvinnor (DBCG 82c) (44-46). Alla premenopausala patienter behandlades med adjuvant cytostatika och de postmenopausala patienterna med tamoxiden. De randomiserades mellan enbart kirurgi eller kirurgi med strålbehandling som lokal behandling. Överlevnaden förbättrades signifikant i de danska och nästan signifikant i den kanadensiska studien efter strålbehandling (44, 46).

Resultaten från de danska studierna ifrågasätts inte, däremot finns en tveksamhet beträffande generaliserbarheten av resultaten från dessa studier. Den väsentligaste invändningen gäller att studierna rapporterar mycket högre frekvens av lokoregionala recidiv även i vad som vanligen uppfattas som ”lågriskgrupper” för sådana recidiv. En utmärkt översikt över hithörande frågor finns i de ovan relaterade ASCO-riktlinjerna för postmastektomiradioterapi (47). Dessa finns sammanfattade nedan. Som en möjlig orsak till skillnader i effekt av radioterapi mellan olika studier förklaring anges att den kirurgiska tekniken sannolikt varit annorlunda i de danska studierna än i många andra publicerade data.

Det finns flera studier över risken för lokoregionala recidiv efter bröstcanceroperation, efterföljd av adjuvant systemisk behandling men utan strålbehandling. Tre sådana material omfattande fler än 1000 patienter finns nyligen publicerade. En undersökning omfattade drygt 2000 patienter som behandlats i olika ECOG-studier (48). Kumulativ incidens av lokoregionala recidiv (med eller utan fjärrmetastaser) översteg 20% vid 10 år för patienter med 4+ lymfkörtelmetastaser oavsett tumörstorlek samt T3 tumörer med 1-3 lymfkörtelmetastaser. Inom gruppen med 1-3 lymfkörtelmetastaser med T1-T2 tumörer fann man ingen konsistent prognostisk information från ålder, ER eller antal undersökta lymfkörtlar. En andra undersökning kommer från M. D. Anderson Cancer Center och omfattar drygt 1000 patienter som behandlats i prospektiva studier utan radioterapi men med antracyclinnehållande adjutant terapi (49, 50). De viktigaste prognostiska faktorerna för lokoregionala recidiv i en multifaktoriell analys var minst 4 lymfkörtelmetastaser, tumörstorlek över 5 cm, tumörväxt nära eller i re-

sektionsytan och multicentrisk tumör. För patienter med 1-3 lymfkörtelmetastaser hade de med tumörstorlek >5 cm, inväxt i bröstvärtan eller med inväxt i resektionsytan en risk för lokoregional metastasering vid 10 år som översteg 20%. Den tredje studien omfattade drygt 5000 patienter, som behandlats inom ramen för studier i International Breast Cancer Study Group (51). Tio-års kumulativ incidens av lokoregionala recidiv studerades. För inklusion i studierna krävdes radikalitet efter operationen med i allmänhet minst åtta borttagna lymfkörtlar. Tumörerna fick vara högst 5 cm (T2). Dessa begränsningar i inklusionen begränsar också analyserna. Generellt gällde att patienter med minst fyra lymfkörtelmetastaser hade minst 20% recidiv, men inte patienter med färre metastaser. Vid mindre avancerat axillstatus kunde tumörstorlek, hög malignitetsgrad och påvisad kärlinväxt öka risken för recidiv.

1.2.2 Praktiska riktlinjer för postoperativ strålbehandling

Här nedan sammanfattas ASCO-panelens riktlinjer för ”postmastectomy radiotherapy” till kvinnor som även får systemisk terapi (47):

1. *Patients with four or more axillary lymph nodes*

PMRT is recommended

2. *Patients with one to three positive axillary lymph nodes*

There is insufficient evidence to make recommendations or suggestions for the routine use of PMRT in patients with T1/T2 tumors

3. *Patients with T3 or stage III tumors*

PMRT is suggested for patients with T3 tumors with positive axillary nodes and patients with operable stage III tumors.

4. *Patients undergoing preoperative systemic therapy*

There is insufficient evidence to make recommendations or suggestions on whether all patients should be given PMRT after surgery

5. *Modifications of these guidelines for special patient subgroups*

There is insufficient evidence to make recommendations or suggestions for modifying the above guidelines based on other tumor-related, patient-related, or treatment-related factors.

6. *Chest wall irradiation*

In patients given PMRT, we suggest that adequate treating the chest wall is mandatory

7. *Details of chest wall irradiation*

There is insufficient evidence for the panel to recommend or suggest such aspects of chest wall irradiation as total dose, fraction size, the use of bolus, and the use of scar boosts.

8. *Axillary nodal irradiation*

We suggest that full axillary radiotherapy not be given routinely to patients undergoing complete or level I/II axillary dissection. There is insufficient evidence to make suggestions or recommendations as to whether some patient subgroups might benefit from axillary irradiation.

9. *Supraclavicular nodal irradiation for patients with four or more positive axillary lymph nodes*

The incidence of clinical supraclavicular failure is sufficiently great that we suggest a supraclavicular field should be irradiated in such patients

10. *Supraclavicular nodal irradiation for patients with one to three positive axillary lymph nodes*

There is insufficient evidence to state whether a supraclavicular field should or should not be used

11. *Internal mammary node irradiation*

There is insufficient evidence to make suggestions or recommendations on whether deliberate internal mammary nodal irradiation should or should not be used in any patient subgroup.

12. *Sequencing of PMRT and systemic therapy*

There is insufficient evidence to recommend the optimal sequencing of chemotherapy, tamoxifen, and PMRT. The panel does suggest, given the available evidence regarding toxicities, that doxorubicin not be administered concurrently with PMRT.

13. *Integration of PMRT and reconstructive surgery*

There is insufficient evidence to make recommendations or suggestions with regard to the integration of PMRT and reconstructive surgery.

14. *Long-term toxicities*

The potential long-term risks of PMRT include lymphedema, brachial plexopathy, radiation pneumonitis, rib fractures, cardiac toxicity, and radiation induced second neoplasms. There is sufficient evidence for the panel to suggest that, in general, the risk of serious toxicity of PMRT (when performed using modern techniques) is low enough that such considerations should not limit its use when otherwise indicated. However, follow-up in patients treated with current radiotherapy techniques is insufficient to rule out the possibility of very late cardiac toxicities.

15. *Toxicity considerations for special patient subgroups*

There is insufficient evidence to make recommendations or suggestions that PMRT should not be used for some subgroups of patients because of increased rates of toxicity (such as radiation carcinogenesis) compared with the rest of the population.

Hur skall resultaten av dessa studier omsättas i praktiken? Man får göra vissa antaganden, som inte kan klart beläggas av de randomiserade studierna. Man antar att nyttan av postoperativ radioterapi i absoluta tal är relaterad till frekvensen av lokala och regionala recidiv efter kirurgi och eventuell annan adjuvant behandling. Man har uppskattat, att en överlevnadsvinst om ca 5% efter strålbehandling skulle kunna uppnås om den lokoregionala recidivriskerna är minst 20% utan strålbehandling. Rationalen är således att minska risken för LRR och förbättra överlevnaden. Detta är skälet till att man valt riskgruppen minst 4 lymfkörtelmetastaser enligt ovan. Frekvensen av lokoregionala recidiv (LRR) är inte entydigt definierad. Såväl täljaren som nämnaren anges olika. Antalet patienter med LRR utgörs vanligen av patienter som tidigast i samband med LRR också visar sig ha fjärrmetastaser, men LRR utan fjärrmetastaser

liksom LRR vid vilken tid som helst har också använts. Isolerade lokala recidiv omfattar vanligen enbart bröstkorgsväggen. LRR betecknar sådana återfall liksom axillära. Vanligtvis, men inte alltid, inkluderas supraklavikulära återfall. Nämnaren är likaså betydelsefull. Åtminstone i tidigare publikationer användes life-table metodik, vanligtvis med censurering vid fjärrmetastasering utan LRR. Detta ger en för hög uppskattning av den absoluta risken, varför denna uppskattas med kumulativ risk, där fjärrmetastasering handhas som en "competing risk". Vidare är tiden från primärbehandlingen väsentlig för angivande av risken och måste vara definierad. I flera senare publikationer anges LRR som den kumulativa risken för recidiv på bröstkorgsvägg, axill, fossa supraclavicularis och parasternalt före eller samtidigt med första fjärrmetastas vid tio år.

Finns det andra riskgruppskriterier för att definiera grupper av patienter med hög risk för LRR? De danska studierna talar för att även andra patienter än de med minst fyra lymfkörtelmetastaser kan ha mycket hög risk för LRR. En möjlig förklaring till detta kan vara att *bristande kirurgisk kvaliteten* dels i sig kan ha ökat risken för LRR och dels att stadiet kan ha underskattats beroende på en alltför begränsad axilldissektion. Detta är grunden till arbetsgruppens förslag att om tveksamhet råder om axilldissektionen kan strålbehandling övervägas vid färre axillmetastaser. Åtta återfunna lymfkörtlar har därvid satts om en gräns, vilken kan diskuteras, men som överstiger medianvärdet av antalet i de danska studierna. *Perinodal växt* är en prognostisk faktor, vars självständiga värde är osäkert. Enligt flera retrospektiva undersökningar är den framför allt starkt korrelerad till antalet axillmetastaser (52, 53). En pågående studie bland kvinnor med 1-3 lymfkörtelmetastaser avses visa vilken nytta postoperativ strålbehandling kan ge. ASCO-panelens bedömning var att litteraturen för närvarande gav föga stöd att modifiera indikationerna för strålbehandling med ledning av olika tumörrelaterade karakteristika (kärlinvasion, histologisk grad, HER2 överuttryck, P53 uttryck, hormonreceptorer, kirurgisk marginal eller perinodal växt) (47).

Det andra övervägandet gäller strålbehandlingens nackdelar. Förutom effekterna på armfunktion och armsvullnadsrisken har uppmärksamheten kommit att riktas på risken för att kardiovaskulär sjuklighet och död skulle accelereras av strålbehandling. Sådana effekter kommer till synes först i åldrar när kardiovaskulär sjuklighet spontant blir vanligare. I samband med metaanalyserna har man skapat en modell för hur riskerna med strålbehandling ökar med stigande ålder vid behandlingstillfället och hur den relativa vinsten minskar vid lägre risk för cancerdöd (26). Det finns en tendens att senare genomförda studier skulle belastas mindre med extra hjärtkärlöd än tidigare studier, vilket kunde tala för att "modernare" strålbehandlingstekniker skulle vara mer skonsam. De danska studierna har inte rapporterat ökad hjärtdödlighet (54). Den fortfarande begränsade uppföljningstiden för senare studier är en maning till försiktighet.

Vilka regioner skall behandlas? En viss vägledning kan utbredningen av LRR ge. Enligt flera sammanställningar förekommer bröstkorgsväggsrecidiv i fler än hälften av fallen med LRR som behandlats med adjutant systemisk behandling för körtelpositiv bröstcancer utan radioterapi (48, 51). I frekvens närmast vanligast är supraklavikulära recidiv där fler än 25% av LRR finns. Axillära recidiv är förhållandevis ovanliga även efter begränsad kirurgisk utrymning och oavsett antal lymfkörtelmetastaser. ASCO-panelen rekommenderar därför att axillen ej skall strålbehandlas om den utrymts till nivå I och II. Observerade LRR i parasternalkörtlarna är ovanliga. Inte mer än ca 1% av patienterna med LRR får sådana recidiv. Nyttan av att behandla de parasternala körtlarna studeras i en pågående EORTC-studie (protokoll 22922/10925). Det är troligt att det är bestrålningen av hjärtat som är orsaken till den förhöjda mortaliteten. Därför är det rimligt att antingen utesluta strålbehandling av dessa körtlar helt eller åtminstone de som skulle leda till strålbehandling av hjärtat och de stora kärlen.

Adjuvant cytostatikabehandling eller tamoxifen reducerar förekomsten av lokala och regionala recidiv men ej i samma utsträckning som radioterapi (11, 55, 56). Om kvinnor med särskilt hög risk för recidiv i axillära eller supraklavikulära regionerna kan identifieras kunde strålbehandling rekommenderas för sådana fall. I studien av Griem et al fann man att patienter med mer >4 lymfkörtelmetastaser eller apexkörtelengagemang utgjorde en sådan riskgrupp. Vidare bör sannolikt hänsyn tas till den kirurgiska radikaliteten, som beträffande axillen kan värderas genom angivande av antalet undersökta lymfkörtlar (n.b. om patologerna hanterar preparatet lika!). Planerad adjuvant terapi och dess effekter bör även ingå i bedömning av behandlingsbehovet. Eftersom klar dokumentation saknas beträffande betydelsen av i vilken ordning postoperativ strålbehandling och adjuvant systemisk terapi skall ges rekommenderas ofta att strålbehandlingen ges efter fullbordad cytostatisk terapi.

2. Förslag till riktlinjer

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

2.1 Radioterapi efter bröstbevarande kirurgi

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

- a) Radikalt exstirperad tumör. Bedömning av radikalitet baseras på patologens utlåtande och kirurgens operationsberättelse. Avstånd till närmaste laterala resektionskant skall vara minst 5 mm. Inväxt i subcutis-hud skall ej förekomma. Tumören får ej växa fast i pectoralisfascian.
- b) T1 tumör
- c) Histologisk grad 1 eller poäng < 6 enligt Elstongradering
- d) Axillära lymfkörtlar utan metastasering efter adekvat axillutrymning av nivå I och II. Riktmärke är minst 8-10 undersökta lymfkörtlar.

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

2.1.2 "Lumpektomi" – radioterapi till alla patienter

2.1.3 Patienter äldre än 75 år – Individuellt ställningstagande

2.1.4 Boostdos ca 16 Gy kan övervägas till kvinnor som är ≤ 40 år

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

2.2 Radioterapi mot bröstkorgsväggen efter mastektomi samt regionala lymfkörtelstationer oberoende av bröstoperationen 45-50 Gy/25 fraktioner

Inför ställningstagande till postoperativ radioterapi kontrolleras i första hand om patienten skall ingå i studie med specificerad radioterapi. En bedömning av patientens allmäntillstånd

och komplicerande sjukdomar bör alltid göras inför postoperativ radioterapi. Morbiditet av lokala recidiv måste vägas mot armmorbiditet.

Radioterapi efter mastektomi ger i studier signifikant förbättrad recidivfri överlevnad. Förbättrad total överlevnad har endast kunnat påvisas i ett fåtal studier. I majoriteten ses ingen signifikant överlevnadsvinst. Recidiv och överlevnad påverkas av samtidigt given adjuvant medicinsk terapi.

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

2.2.1 Patienter utan lymfkörtelmetastaser

Vid bristande radikalitet i bröstkorgsvägg

2.2.2 Patienter med lymfkörtelmetastaser och minst 8 undersökta lymfkörtlar

1-3 lymfkörtelmetastaser: Ingen radioterapi

≥ 4 lymfkörtelmetastaser: Radioterapi bör ges mot fossa scl och bröstkorgsvägg. Radioterapi mot axillen är sannolikt mindre ofta indicerad (låg frekvens axillära recidiv) om det ej föreligger klart kvarvarande cancer i axillen. Vid bestrålning av fossa scl torde även axilltoppen komma att inkluderas. Beträffande parasternala körtelområdet se ovan.

2.2.3. Patienter med < 8 undersökta lymfkörtlar

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

2.2.4. Patienter med lokalt avancerad bröstcancer stadium IIIA

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

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

3. Fortsatta studier

Som ovan framgår finns många osäkra faktorer när det gäller optimering av postoperativ strålbehandling. Studier över indikationer, behandlingsregioner, doser och tekniker är således mycket väsentliga. Sådana studier måste ges hög power, dvs vara stora och man bör därför rekommendera deltagande i multicenterstudier.

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

Värdet av strålbehandling studeras i pågående undersökningar vid 1-3 axillära lymfkörtelmetastaser.

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

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

4. Referenser

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
2. NIH. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1-35.
3. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
4. Liljegren G, Lindgren A, Bergh J, Nordgren H, Tabar L, Holmberg L. Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 235-41.
5. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, Eberlein TJ, Love SM, Mayzel K, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996; 77: 1094-100 issn: 0008-543x.
6. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1993; 5: 278-83.
7. Whelan TJ, MacKenzie RG, Levine M, Shelley W, Julian J, Grimard L, et al. A randomized trial comparing two fractionation schedules for breast irradiation postmammectomy in node-negative breast cancer. *ASCO* 2000:#5.
8. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrada S, et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2178-83.
9. Bartelink H. Commentary on the paper "A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated". A critical review of an innovative approach. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2143-6.
10. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N-Engl-J-Med* 1995; 333: 1456-61 issn: 0028-4793.
11. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
12. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.

13. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 1996; 348: 708-13.
14. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 17-22.
15. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001; 84: 164-9.
16. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 717-22.
17. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-91.
18. Locker AP, Ellis IO, Morgan DA, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 890-4.
19. Liljegren G, Karlsson G, Bergh J, Holmberg L. The cost-effectiveness of routine postoperative radiotherapy after sector resection and axillary dissection for breast cancer stage I. Results from a randomized trial. *Ann Oncol* 1997; 8: 757-63.
20. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1997; 33: 193-9.
21. Blamey RW. The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). BASO Breast Specialty Group. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 464-76.
22. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, et al. Time trends in the results of breast conservation in 4694 women. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1537-44.
23. Rouzier R, Extra JM, Carton M, Falcou MC, Vincent-Salomon A, Fourquet A, et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3828-35.
24. Iscoe NA, Naylor CD, Williams JI, DeBoer G, Morgan MW, Fehringer G, et al. Temporal trends in breast cancer surgery in Ontario: can one randomized trial make a difference? *Cmaj* 1994; 150: 1109-15.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N-Engl-J-Med* 1995; 333: 1444-55 issn: 0028-4793.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the

- randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
27. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1348-53.
 28. Zucali R, Luini A, Del Vecchio M, Sacchini V, Sverzellati E, Stucchi C, et al. Contralateral breast cancer after limited surgery plus radiotherapy of early mammary tumors. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 413-7.
 29. Storm HH, Andersson M, Boice JD, Jr., Blettner M, Stovall M, Mouridsen HT, et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1245-50.
 30. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J-Clin-Oncol* 1997; 15: 963-8 issn: 0732-183x.
 31. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barrillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
 32. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, et al. 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* 2000; 55: 219-32.
 33. Kurtz JM. Which patients don't need a tumor-bed boost after whole-breast radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 33-6.
 34. Powell S, Cooke J, Parsons C. Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1990; 18: 213-20.
 35. Olsen NK, Pfeiffer P, Mondrup K, Rose C. Radiation-induced brachial plexus neuropathy in breast cancer patients. *Acta Oncol* 1990; 29: 885-90.
 36. Swedborg I, Wallgren A. The effect of pre- and postmastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder-joint mobility, and gripping force. *Cancer* 1981; 47: 877-81 issn: 0008-543x.
 37. Bentzen SM, Overgaard M. Early and late normal tissue injury after postmastectomy radiotherapy. *Recent Results Cancer Res* 1993; 130: 59-78.
 38. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N-Engl-J-Med* 1996; 334: 1356-61 issn: 0028-4793.
 39. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer [Prior annotation incorrect]. *Cancer-Treat-Rep* 1987; 71: 15-29 issn: 0361-5960.
 40. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J-Clin-Oncol* 1994; 12: 447-53.

41. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 887-96.
42. Houghton J, Baum M, Haybittle JL. Role of radiotherapy following total mastectomy in patients with early breast cancer. The Closed Trials Working Party of the CRC Breast Cancer Trials Group. *World J Surg* 1994; 18: 117-22.
43. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Rutqvist LE. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15-20 years after adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 1235-41.
44. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N-Engl J-Med* 1997; 337: 949-55 issn: 0028-4793.
45. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
46. Ragaz J, Jackson S, Nhu L, Plenderleith I, Spinelli J, Basco V, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *New Engl J Med* 1997; 337: 956-962.
47. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-69.
48. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-700.
49. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 735-42.
50. Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 397-403.
51. Bonetti M, Wallgren A, al e. Risk factors for loco-regional recurrence in breast cancer patients from International Breast Cancer Study Group Trials I-VII who received systemic adjuvant therapy. manuscript.
52. Donegan WL, Stine SB, Samter TG. Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 778-82.
53. Leonard C, Corkill M, Tompkin J, Zhen B, Waitz D, Norton L, et al. Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 47-53.
54. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast- cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c

- randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999; 354: 1425-30.
55. Griem KL, Henderson IC, Gelman R, Ascoli D, Silver B, Recht A, et al. The 5-year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1546-55.
 56. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Johansson H, Rotstein S, Skoog L, et al. Radiotherapy, chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: a summary of three randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 629-39.

SYSTEMBEHANDLING

1. Bakgrund

Adjuvant behandling är terapi av mikrometastatisk sjukdom. Vilka patienter som skall behandlas respektive inte behandlas är idag baserat 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 ej förutsäga.

Om risken för återfall är i nivån 5-10% med 10 års uppföljning utan adjuvant behandling anser de flesta att den absoluta effekten av terapin är för liten för att i dagsläget motivera behandling av denna patientgrupp, möjligen undantaget de med receptorpositiv bröstcancer där adjuvant hormonell behandling överväges. Om å andra sidan risken för återfall är större, lymfkörtelnegativa patienter med riskfaktorer för recidiv och alla lymfkörtelpositiva patienter, är det allmänt accepterat att ge adjuvant behandling. Risken för återfall för dessa är 20-30% eller högre.

Cirka 47.000 kvinnor har ingått i olika kontrollerade studier med syfte att utröna värdet av adjuvant behandling (EBCTCG 1996; EBCTCG 1998a; EBCTCG 1998b). Grunden för dessa data är ett internationellt konsortium med målsättningen att få in information om alla (publicerade eller opublicerade) genomförda randomiserade studier inom området.

Vid den senaste overviewen september 2000 i Oxford ingick nästan 200.000 kvinnor i analyserna, dessa data kan tyvärr ej presenteras här i detalj förrän data är publicerade.

1.1 Etablerade resultat

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

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

Ooforektomi: Betydligt mindre data finns tillgängligt för denna behandlingsmodalitet och overview-analysen är endast baserad på 2.102 kvinnor. Flertalet av dessa studier rekryterade sina patienter under 60- och 70-talet. Resultaten från de senare studierna utnyttjande LHRH-analogbehandling ännu ej publicerade inom ramen för overviewprocessen. Detta innebär att för många av de äldre studierna så fanns ej tillgång till receptorbestämning som stratifierings-

faktor. Oaktat det så ser man vid 15-årsuppföljningen en absolut skillnad i recidivfri överlevnad på 6% och i total överlevnad en absolut skillnad på 6,3% (EBCTCG 1996).

Kemoterapi: I tidigare overview-data har man visat att monokemoterapi är statistiskt signifikant sämre än polykemoterapi (EBCTCG 1992). Overview-analysen från 1995 omfattande 18.000 kvinnor i 47 studier som erhållit polykemoterapi jämfört med ingen kemoterapi och 6.000 patienter i 11 studier som undersökt längre versus kortare tid av kemoterapi och 6.000 patienter i 11 studier som undersökt effekten av antracyklinnehållande terapier mot CMF-likliga regimer (EBCTCG 1998a). Med avseende på recidiv ger polykemoterapi en 35%-ig relativ reduktion i recidivfrekvens för kvinnor under 50 år och 20% för kvinnor mellan 50-69 år. Vad det gäller mortalitet så har man en 27%-ig relativ reduktion för kvinnor under 50 år, motsvarande siffra för gruppen 50-69 år är 11%. Precis som för tamoxifen var effekten störst de första 5 åren men skillnaden ökar också något mellan 5 och 10 år efter given terapi. Den absoluta fördelen för axill-lymfkörtelpositiva patienter under 50 år är 11% medan motsvarande siffra för den nodnegativa gruppen är 7%. För kvinnor äldre än 50 år är motsvarande absoluta tal för den nodpositiva gruppen 3% och för den nodnegativa gruppen 2%. Effekten var väsentligen orelaterad till menopaus och receptorstatus.

Den optimala terapilängden är ännu ej definierad men den torde ligga någonstans i intervallet 4-6 månader. Tillägget av antracyklinnehållande regimer ger vid 5-årsuppföljningen en signifikant 3%-ig absolut överlevnadsvinst jämfört med CMF-likliga regimer. Tillägg av cytostatika till tamoxifen jämfört med enbart tamoxifen ger en relativ mortalitetsvinst i storleksordningen 25% för patienter under 50 år och 11% för patienterna mellan 50 och 69 år (EBCTCG 1998b). Noteras bör att för speciellt den yngre patientgruppen är standarddeviationsintervallet mycket vitt, vilket gör denna slutsats mer osäker. Tamoxifen som tillägg till kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi ger en relativ mortalitetsreduktion på 47% (EBCTCG 1998a).

1.2. Data framtagna efter 1995 års overview

Ooforektomi: Efter 1996 är data presenterade på 6.292 patienter som ingått i olika prospektiva och randomiserade studier där ooforektomi ingått i ena (Boccardo et al. 1999; Ejlertsen et al. 1999; Jakesz et al. 1999; Namer 2000; Rutqvist 1999). Utöver dessa studier finns det på 90-talet ytterligare en studie med 332 patienter, inalles alltså 6.624 patienter (Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit 1993).

Slutsatsen från dessa studier är att ooforektomi, som genomförts på olika sätt, ger en likvärdig överlevnad hos premenopausala patienter jämfört med olika CMF-baserade regimer. I en av studierna hade man till och med en förbättrad behandlingseffekt av kombinationen ovariell ablation kombinerat med tamoxifen jämfört med CMF (Jakesz et al. 1999). I Stockholm-Linköping CRC-GIVIO (ZIPP) med 2.631 patienter såg man en tilläggs-effekt av LHRH-analogen goserelin som tillägg till tamoxifen (Rutqvist 1999). Betydelsen av att enbart inkludera receptorpositiva patienter belyses med all önskvärd tydlighet i den så kallade Zebrastudien (Namer 2000), eftersom vid jämförelsen mellan ooforektomi versus CMF till receptornegativa patienter hade man en signifikant överlevnadsvinst för de som erhöll CMF-baserad terapi (Namer 2000). För receptorpositiva var effekten likvärdig. Det finns även data från en amerikansk intergroupstudie som indikerar ett tilläggsvärde med avseende på recidivfri överlevnad för kombinationen av CAF, tamoxifen och goserelin ($p < 0.01$) jämfört med CAF och goserelin ($p = 0.1$) respektive enbart CAF. Tamoxifen förfaller alltså här vara viktigare än goserelin, som tillägg till CAF (Davidson et al. 1999).

På basen av dessa studier förefaller det alltså rimligt att till premenopausala och receptorpositiva patienter kunna erbjuda LHRH-analogterapi och tamoxifen som alternativ till CMF-baserad kemoterapi.

Den första analysen av ATAC (anastrozol, tamoxifen, alone or in combination) presenterades på San Antonio-mötet 2001 (Baum and Trialists' Group 2001), 9.366 patienter blev randomiserade mellan 1996 till mars 2000. Medianbehandlingstiden för studien var 30,7 månader. Med denna uppföljningstid hade man 1.079 händelser inkluderande 770 bröstcanceråterfall. Man noterade statistiskt signifikant färre återfall i anastrozolgruppen. Kombinationen av anastrozol och tamoxifen tenderar att vara sämre än enbart tamoxifen. Led-, muskel- och skelettkomplikationer var vanligare i anastrozolarmen, övriga biverkningar var vanligare i tamoxifenarmen. Uppföljningstiden ännu alldeles för kort för att se någon skillnad i antalet dödsfall mellan behandlingsarmarna.

Dosintensitetsstudier: Sedan 1995 års overview har 8 stycken dosintensitetsstudier publicerats med totalt 9.845 randomiserade patienter (Budman et al. 1998; Coombes et al. 1996; Di Leo et al. 1999; Fisher et al. 1999; Fisher et al. 1997; French Epirubicin Study Group 2001; Levine et al. 1998).

I två adjuvantstudier har den potentiella betydelsen av dosintensitet studerats. NSABP-gruppen i studierna B-22 och B-25. Olika dosintensitet/kumulativa doser av cyklofosfamid har jämförts med intravenösa standarddosen 600 mg/m^2 , i alla armar tillsammans med doxorubicin 60 mg/m^2 (Fisher et al. 1999; Fisher et al. 1997). Hittills presenterade resultat ger inget stöd för att ytterligare doseskalering av cyklofosfamid över 600 mg/m^2 tillsammans med doxorubicin i dosen 60 mg/m^2 ger en signifikant överlevnadsvinst (Fisher et al. 1999; Fisher et al. 1997).

Den amerikanska samarbetsgruppen CALGB har genomfört en randomiserad studie med 1.550 patienter med stadium II bröstcancer där doxorubicin gavs i dosnivåerna 30, 40 och 60 mg/m^2 . För den högsta och lägsta doxorubicinnivån gavs 4 cykler, för den mellersta 6 cykler. Cyklofosfamid gavs i dosnivåerna $600 \text{ mg/m}^2 \times 4$ i högsta dosnivån, $400 \text{ mg/m}^2 \times 6$ i den mellersta dosnivån och $300 \text{ mg/m}^2 \times 4$ i den lägsta dosnivån. Ingen skillnad i överlevnadseffekt kunde ses mellan doxorubicin $60 \text{ mg/m}^2 \times 4$ med cyklofosfamid jämfört med $40 \text{ mg/m}^2 \times 6$. Däremot var dessa dosnivåer statistiskt signifikant bättre avseende överlevnad än den lägsta dosnivån ($p = 0,003$) (Budman et al. 1998).

I jämförelse mellan en dosintensiv FEC-regim, epirubicin 60 mg/m^2 både dag 1 och 8, jämfört med klassisk per oral CMF hade man signifikant absolut överlevnadsvinst med 7% ($p = 0,03$) (Levine et al. 1998). Klassisk per oral CMF är i en randomiserad studie vid metastatisk sjukdom signifikant bättre än intravenös 3 veckors CMF (Engelsman et al. 1991). Delvis motsäggande dessa resultat fann man att klassisk CMF i 6 kurer gav en likvärdig överlevnad med $E_{100}C_{830}$ i 8 kurer (Di Leo et al. 1999). I samma studie gav $E_{60}C_{500}$ likaledes i 8 kurer en trend att vara sämre med de två förstnämnda regimerna.

Betydelsen av dosintensitet för epirubicin belyses i randomiserad studie mellan $F_{500}E_{50}C_{500} \times 6$ jämfört med $F_{500}E_{100}C_{500}$ i 6 kurer 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). I en fyrarmad studie har klassisk per oral CMF jämförts med intravenös $F_{600}E_{50}C_{600}$ i 8 kurer, med intravenös CMF dag 1 och 8 i 6 kurer, och med $F_{600} 1+8 E_{50}C_{600} 1 + 8$ i 6 kurer (Coombes et al. 1996). 5 års överlevanden för dessa kurer var 78%, 71,5%, 74% och 87% ($p = 0,02 - 0,06$).

6 kurer med F₅₀₀E₅₀C₅₀₀ i 6 kurer tenderade att vara bättre än motsvarande FEC-kur givet endast i 3 kurer och 3 kurer av FEC med en epirubicindos på 75 mg/m² tenderade också att vara sämre än den förstnämnda kuren (Fumoleu et al. 1999).

Det potentiella tilläggsvärdet av taxanen paclitaxel har studerats i två studier i den adjuvanta situationen med 3.170 respektive 3.063 nodpositiva patienter (NIH consensus conference 2000). I CALGB 9344 studien studerades också tre stycken dosnivåer av doxorubicin, 60, 75 och 90 mg/m² utan rapporterade gynnsamma effekter av de högre doxorubicindoserna. I CALGB 9344 studien såg man initialt en statistiskt signifikant reduktion av återfall och dö, men vid 52 månaders medianuppföljning var överlevnadsvinsten ej signifikant (NIH consensus conference 2000). På basen av tidigare signifikanta fynd vid 30 månaders medianuppföljning i denna studie godkände FDA paclitaxel för adjuvantindikationen i USA, den europeiska registreringsmyndigheten sa nej till registrering på samma data. Man ser i denna studie dock fortfarande att den receptornegativa gruppen förefaller ha en fördel av paclitaxel. I NSABP-studien med 3.063 patienter ser man i studien som helhet inget tilläggsvärde av paclitaxel.

Sammanfattningsvis finns det inget stöd att doxorubicindoser över 60 mg/m² är mer effektiva. För epirubicin finns det belegg från flera randomiserade studier att epirubicin med högre dosintensitet kan ge en signifikant förbättrad överlevnad jämfört med lägre epirubicindoser och den klassiska per orala CMF-regimen. Hittills publicerade data på taxaner kan ej påvisa någon signifikant överlevnadsvinst, undantaget är möjligen den receptornegativa gruppen. Ett stort antal studier återstår dessutom att rapportera med många tusen randomiserade patienter.

Det potentiella tilläggsvärdet av högdos kemoterapi med mærgstöd har studerats i 6 randomiserade studier med totalt 2.750 patienter (Bergh et al. 2000; Gianni and G 2001; Hortobagyi et al. 2000; Peters et al. 2001; Rodenhuis et al. 2000; Rodenhuis et al. 1998). Medianuppföljningen för dessa studier är från 3,2 – 6,5 år. Ingen av dessa studier har visat en signifikant bättre överlevnad för mærgstödd högdos kemoterapi jämfört med den icke mærgstödda kemoterapiarmen. I SBG 9401 studien gav doseskalerad och individanpassad FEC-behandling signifikant färre bröstcancerrecidiv jämfört med standard-FEC följt av mærgstödd högdos kemoterapi (p = 0,04) (Bergh et al. 2000). Å andra sidan visar den holländska studien att 4 FE₉₀C kurer följt av mærgstödd högdosterapi jämfört med 5 FE₉₀C kurer en trend till färre bröstcanceråterfall i den förstnämnda regimen (p = 0,057) (Rodenhuis et al. 2000). Sammanfattningsvis finns det alltså ej på basen av randomiserade studier något stöd för att mærgstödd högdos kemoterapi har ett tilläggsvärde jämfört med kontrollarmarna (Bergh et al. 2000).

1.3 Prediktion av vilka som har nytta av behandling

Microarray-analyser av flera tusen gener under det senaste året har gjort att man börjar ana komplexiteten i bröstcancersjukdomen (Hedenfalk et al. 2001; Perou C et al. 2000; Sorlie et al. 2001). Data indikerar att bröstcancersjukdomen sannolikt kan indelas i flera relevanta biologiska undergrupper. På sikt kommer denna typ av analyser förhoppningsvis att kunna ge en mer detaljerad och bättre prognostisk information på individnivå och förhoppningsvis kan man också på ett bättre sätt prediktera effekten av olika behandlingsstrategier.

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

mörer uppvisade muterat p53 hade sämre effekt av FEC jämfört med paclitaxel (Kandioler-Eckersberger et al. 2000).

1.4 Aktuella frågeställningar för optimering av den adjuvanta terapin

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

För hormonberoende, receptorpositiv bröstcancer finns det allt mer data som talar för att hormonell behandling skulle för denna patientgrupp kunna vara ett alternativ till kemoterapi. Den optimala terapiuppläggningsen av olika hormonpreparat, möjligen kombinerat med kemoterapi, är i dagsläget förborgat. Vidare inväntar vi ytterligare data från adjuvanta studier med aromatashämmare respektive aromatasinaktivator.

2. Behandlingsrekommendationer för adjuvant terapi

2.1 Övergripande rekommendation

I första hand bör patienterna givetvis erbjudas behandling i någon av de randomiserade studier som pågår i Sverige i dagsläget. Dels finns det en pågående kemoterapistudie, SBG 2000-1, och en planerad kemoterapistudie som vill studera värdet av så kallad skraddarsydd terapi versus standarddoserad terapi samt om taxantillägg är av betydelse för receptornegativa patienter. Vidare har man på bred front nyligen genomfört och genomför studier med aromatashämmare respektive aromatasinaktivator jämfört med tamoxifen.

2.2 Lymfkörtelnegativ bröstcancer

Både pre- och postmenopausala kvinnor med ”högriskprofil” bör erbjudas adjuvant antracyklinbaserad polykemoterapi, FEC eller AC eller för kvinnor där antracykliner bedömes som mindre lämpliga CMF x 6 – 9, observera att 3-veckosregimen förefaller vara sämre för klassisk CMF. Receptorpositiva patienter utan övriga riskfaktorer bör erhålla enbart tamoxifen.

2.3 Lymfkörtelpositiv bröstcancer

Standardbehandlingen till den premenopausala gruppen har tidigare varit adjuvant CMF. På basen av befintliga data finns det gott stöd att istället idag rekommendera antracyklinbaserad kemoterapi, där dosintensiteten och total dos för epirubicin bör beaktas.

Ett möjligt likvärdigt alternativ till CMF vecka är ooforektomi för lymfkörtelpositiva, receptorpositiva och premenopausala patienter. Huruvida permanent ooforektomi med strålbehandling eller kirurgi är jämförbart med en övergående medicinsk ooforektomi med LHRH-analoger är i dagsläget ej utrett.

Till den postmenopausala lymfkörtelpositiva gruppen med receptorpositiv tumörsjukdom är standardbehandlingen tamoxifen. Polykemoterapi ger ett litet tilläggvärde. Postmenopausala patienter med receptornegativ bröstcancer bör, om deras kliniska status tillåter det, erbjudas adjuvant polykemoterapi.

För receptorpositiva patienter adderar likväl polykemoterapi som tillägg till tamoxifen, en ytterligare viss förbättrad behandlingseffekt, detta gäller för såväl pre- och postmenopausala patienter. För gruppen 50-60 år är effekten mindre.

För receptorpositiva tumörer finns det en generell rekommendation att både pre- och postmenopausala patienter, lymfkörtelnegativa och lymfkörtelpositiva patienter, ska erhålla adjuvant tamoxifen i 5 års tid, i sekvens efter avslutad kemo(radio)terapi.

I dagsläget finns endast recidivdata i ATAC-studien efter kort tids uppföljning. Eftersom det ej finns några överlevnadsdata och man måste ha vaksamhet angående potentiellt ogynnsamma effekter av östrogendeprivering under lång tid är det viktigt att få säkerhetsdata från studien angående blodlipidbild, kardiovaskulär dödlighet och risken för ytterligare ökad skelettkomplikationsrisk. I ljuset av detta förefaller det sammantaget ej rimligt att i dagsläget generellt rekommendera anastrozol istället för tamoxifen. För selekterade patienter med markerade tamoxifenbiverkningar och en ökad risk för trombotiska komplikationer kan man på enskild individbasis diskutera möjligheten av adjuvant anastrozol.

2.4 Samordning med adjuvant radioterapi

Inga helt entydiga data finns hur den lokala eller lokoregionala radioterapi skall koordineras med systembehandlingen. Ingenting i litteraturen ger dock stöd för att påbörjandet av radioterapi efter genomförd kemoterapi ger en försämrad överlevnad (Recht et al. 1996; Wallgren et al. 1996). Däremot finns det retrospektiva observationer som gör att man möjligen får en ökad risk för lungfibros om man kombinerar radioterapi och tamoxifen simultant (Bentzen et al. 1996). Dessa observationer har ej kunnat styrkas i andra undersökningar (Lind 1999).

LOKALT AVANCERAD BRÖSTCANCER

1. Bakgrund

Patienter med primärt inoperabla tumörer, det vill säga T3-/T4-tumörer eller patienter med fixerade axillymfkörtelmetastaser eller med parasternala metastaser rekommenderas alltid preoperativ terapi. I Sverige med mammografiscreening har endast 5% av primära bröstcancerpatienter en lokalt avancerad sjukdom. I länder utan mammografiscreening och i tredje världen är dessa siffror väsentligen 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 5 och 10 års överlevnaden har rapporterats att vara 30-40% (Bergh et al. 2001). Motsvarande 5 års överlevnad utan systembehandling har rapporterats vara 3,5-15% (Bergh et al. 2001).

För huvuddelen av patienterna i denna entitet bör den preoperativa terapin bestå av polykemoterapi i 4-6 cykler varefter en förnyad operabilitetsbedömning görs. Standardbehandling i Sverige är för närvarande FEC. Mer dosintensiva regimer av typer doseskalerad FEC och epirubicinbaserade behandlingar innehållande månadslånga kontinuerliga 5-FU infusioner har visat sig ge väsentligen högre respons-siffror (Bonnetfoi et al. 1996; Jones et al. 1995; Karlsson et al. 1999).

I fyra randomiserade studier med totalt 2.421 patienter har man undersökt värdet av pre- versus postoperativ kemoterapi till patienter med lokalt avancerad bröstcancer men dessa studier inkluderade även patienter med mindre bröstcancer (Fisher et al. 1997; Mauriac et al. 1991; Powles et al. 1995; Scholl et al. 1994). Den kliniska tumörresponsen beskrevs i dessa studier vara 65-85%. I två av studierna kunde man visa att man statistiskt signifikant kunde öka möjligheten av bröstbevarande kirurgi (Fisher et al. 1997; Powles et al. 1995).

Patienter med lokalt avancerad bröstcancer bör bedömas på gemensamma onkolog/kirurg-ronder, både innan start av terapin och vid bedömningen av huruvida ytterligare terapi skall ges om patienten blivit operabel av induktionskemoterapi.

2. Aktuella frågeställningar

Lokalt avancerad bröstcancer har varit föremål för en mängd fas II studier men antalet fas III studier är relativt få. På senare år har patienter med lokalt avancerad bröstcancer erbjudits inklusion i olika studier där man velat studera biologiska markörer i primärtumören och relatera deras uttryck till effekten av den givna terapin. Detta är ett forskningsfält som sannolikt kommer att få en fortsatt ökad betydelse.

I olika projekt har värdet av att använda enbart hormonell terapi till äldre kvinnor prövats istället för kombinationen med kirurgi men den sistnämnda kombinationen har visat sig vara bättre.

I Sverige studeras för närvarande inom ramen av fas II studie det potentiella värdet av capecitabin, epirubicin och cisplatin för patienter med lokalt avancerad bröstcancer.

Samtidigt, och övertagande den förstnämnda studien, kommer patienter i Sverige nu att kunna erbjudas deltagande i en randomiserad fas III studie inom EORTCs ram där doseskalerad FEC jämfört med en epirubicin- docetaxel-kombination, där patienterna preoperativt stratifieras

med avseende på funktionellt p53 status. Den övergripande frågeställningen är huruvida taxanbehandling är erforderlig för patienter med p53 mutationer.

3. Behandlingsrekommendationer för neoadjuvant terapi och lokalt avancerad bröstcancer

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

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

För kvinnor med inflammatorisk bröstcancer eller en lokalt avancerad bröstcancer med ogynnsamma faktorer kan man diskutera möjligheten av behandling med mer dosintensiva behandlingsprogram. Givetvis bör dessa patienter dock i första hand rekommenderas inklusion i den initierade EORTC-studien.

Det alltså helt lege artis att erbjuda preoperativ (neoadjuvant) kemoterapi till patienter som formellt har operabla tumörer, men där det av olika skäl finns anledning att potentiellt kunna erbjuda bröstbevarande kirurgi.

METASTATISK SJUKDOM

1. Bakgrund

Systemiskt recidiv/metastaser av bröstcancer anses med konventionella behandlingsmodaliteter vara en icke kurabel sjukdom. I retrospektiva genomgångar, noterar man att medianöverlevnaden, från 20-talet fram till 1970-1980, ökat från 21 till 43 månader (Todd et al. 1983). Medianöverlevnaden anses ha ökat i storleksordningen nio månader efter att kemoterapi började användas, jämfört med perioden innan kemoterapi användes (Cold et al. 1993), tillägg av antracykliner anses ge ytterligare några månader i överlevnadsförlängning (Bergh et al. 2001). För närvarande dör ungefär 1.500-1.600 kvinnor i bröstcancer i Sverige varje år, nästan alla av dem har metastatisk bröstcancer.

Hormonell terapi

En allmän princip är att patienter som har hormon känsliga recidiv, i första hand bör erbjudas hormonell terapi. Till patienter med receptorpositiva recidiv ansåg man tidigare att tamoxifen (Toremifen) var förstalinjespreparat. Nyligen publicerade randomiserade studier ger dock vid handen att tiden till sjukdomsprogress är längre för en aromatashämmare, där aromatashämmare jämförts med tamoxifen i första linjens terapi (Bonnetterre et al. 2000; Mouridsen et al. 2001a; Nabholz et al. 2000).

I den största av studierna, omfattande 907 patienter, såg man förlängning av tid till progress från 6 månader med tamoxifen till 9,4 månader med letrozol ($p = 0,001$), 65% av patienterna hade receptorpositiva tumörer (Mouridsen et al. 2001a). Denna studie är nyligen uppdaterad på San Antonio-mötet (Mouridsen et al. 2001b). Man såg i överlevnadsanalysen av denna studien, utnyttjande Kaplan-Meier överlevnadskurvor, ingen signifikant skillnad (log rank) men en icke signifikant trend utnyttjande Wilcoxon-modellen ($p = 0,07$). För de enskilda tidpunkterna 6, 12, 18 och 24 såg man i en retrospektiv subgruppsanalys en signifikant överlevnadsvinst till förmån för sekvensen letrozol följt av tamoxifen jämfört med den omvända sekvensen (Mouridsen et al. 2001b).

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

I ljuset av dessa data kan man synnerligen överväga om man icke generellt bör ge en aromatashämmare som första linjens terapi vid ett receptorpositivt återfall. Betydelsen att selektera endast receptorpositiva patienter för denna terapi framgår med all önskvärd tydlighet av den randomiserade europeiska anastrozolstudien som ej kunde visa någon som helst skillnad mellan tamoxifen och anastrozol.

För patienter som erhållit tamoxifen som första linjens hormonell behandling vid metastatisk sjukdom är andrahandslinjen en aromatashämmare (anastrozol, letrozol)/aromatasinaktivator (examestan). I 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 anastrozolgruppen (Buzdar et al. 1998). Överlevnaden är beskriven i denna sammanslagna studie att vara signifikant bättre i anastrozolgruppen ($p < 0,025$) (Buzdar and Howell 2001). För letrozol finns det två randomiserade studier i denna situation (Dombernowsky et al. 1998; Buzdar, 2001 #2513). I den först publicerade studien (en trear-

mad studie med 550 patienter) visade man en signifikant bättre effekt för 2,5 mg letrozol jämfört med megestrolacetat (Dombernowsky et al. 1998). Tid till behandlingssvikt var 5,1 och 3,2 månader för 2,5 mg respektive 0,5 mg av letrozol, motsvarande tid för megestrolacetat var 3,9 månader (Dombernowsky et al. 1998). 2,5 mg letrozol var signifikant bättre än 0,5 mg letrozol ($p = 0,002$) (Dombernowsky et al. 1998). I den sist publicerade studien, med 602 patienter i den trearmade studien, är det en trend att letrozol på 0,5 mg var signifikant bättre än megestrolacetat för tid till progression, 6 månader mot 3 månader ($p = 0,044$) men megestrolacetat är i denna studie ej sämre än letrozol 2,5 mg (Buzdar et al. 2001). Gränsvärdessignifikans sågs för medianöverlevnad, 33 månader med letrozol 0,5 mg, 29 månader med letrozol 2,5 mg och 6 månader med megestrolacetat ($p = 0,053$) (Buzdar et al. 2001). Examestan i dosen 25 mg har likaledes jämförts med megestrolacetat i en randomiserad studie med 769 patienter (Kaufmann et al. 2000). Man fann en signifikant ($p=0,037$) förlängd tid till progress för examestan, 4,7 månader versus 3,8 månader. Medianöverlevnaden var likaledes signifikant längre för examestan ($p = 0,039$), medianvärdet hade vid studien rapporterade ej nåtts för examestan men var 28,4 månader för megestrolacetat.

För patienter som har hormonreceptorpositiva recidiv och som sviktat på tamoxifen och aromatashämmare (anastrozol/letrozol) kan man möjligen pröva examestan (Lonning et al. 2000) eftersom denna medicin i en fas II studie visat sig ge ett objektiva behandlingsvar men för majoriteten av patienterna är behandling med progesteronpreparat av typen megestrolacetat eller medroxiprogesteron det som rekommenderas som tredje linjen terapi. Behandling med aromatashämmare/inaktivator skall givetvis bara ske till patienter som är postmenopausala. För patienter i premenopausalt status måste man alltså innan behandling med en aromatashämmare/inaktivator ge behandling med LHRH-analog.

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

Kemoterapi

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

Antracyklinnehållande polykemoterapi ger en signifikant förbättring av medianöverlevnaden jämfört med CMF-baserad terapi (Fossati et al. 1998). Resultaten i de enskilda studierna var dock ej statistiskt signifikanta, möjligen beroende på låg power i de enskilda studierna (Aisner et al. 1987; Brincker et al. 1984; Bull et al. 1978; Cummings et al. 1985; Smalley et

al. 1977; Smalley et al. 1983; Tormey et al. 1984). Ingen av dessa studier påvisade en bättre medianöverlevnad för icke antracyklinnehållande ("CMF"-liknande) regimer jämfört med antracyklin-kombinationer (Brincker 1988). I metaanalysen fann man dock att CMF-kombinationen med tillägg av prednisolon gav en likvärdig effekt med antracyklinkombination (Fossati et al. 1998). Dessa typer av steroidkombinationer har dock sannolikt ett antal mindre önskvärda biverkningar. I denna metaanalys såg man att polykemoterapi gav en signifikant bättre överlevnad än monokemoterapi (Fossati et al. 1998). Vidare såg man att högre doser, högre dosintensitet eller längre duration gav en signifikant bättre överlevnad (Fossati et al. 1998).

Antracykliner möjligen med alternativet CMFP enligt ovan anses av de flesta fortfarande vara första linjens behandling vid metastatisk sjukdom.

Trehundratjugosex patienter randomiserades mellan 75 mg doxorubicin/m² mot docetaxel 100 mg/m² (Chan et al. 1999). Den objektiva responsfrekvensen var för doxorubicin-armen 33%, för docetaxel-armen 48% (p = 0,008). Tiden till sjukdomsprogress var 21 veckor i doxorubicin-armen och 26 veckor i docetaxel-armen (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 mera hjärttoxicitet, illamående, kräkningar, stomatit och febril neutropeni och allvariga infektioner i doxorubicin-armen. Diarré, neuropati och vätskeretention var mer vanligt förekommande i docetaxel-armen (Chan et al. 1999).

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

Paclitaxel är i en randomiserad studie med 209 patienter jämfört med CMFP (Bishop et al. 1999). Paclitaxel gavs i dosen 200 mg/m² versus klassisk per oral CMFP. Den objektiva responsfrekvensen var i paclitaxel-armen 29% medan den i CMFP-armen var 35% (p = 0,37). Tid till sjukdomsprogress var 5,3 månader i paclitaxel-armen och i CMFP-armen var den 6,4 månader (p = 0,25). Medianöverlevnaden var 17,3 månader i paclitaxel-armen mot 13,9 månader i den andra armen (p = 0,068). I paclitaxel-armen såg man mer alopeci, perifer neuropati, myalgi och artralgi. I CMFP-armen såg man mer allvarlig leukopeni, trombocytopeni, mukositet och sjukdomsvård på grund av allvarliga infektioner. Livskvaliteten bedömdes vara i likvärdig i de båda armarna (Bishop et al. 1999).

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

Andra linjens kemoterapi

I en studie med 392 patienter som tidigare erhållit antracyklinbaserad terapi jämfördes docetaxel mot mitomycin + vinblastin. Responsfrekvensen var signifikant högre i docetaxelgruppen (p < 0, 0001) (Nabholtz et al. 1999). Tid till sjukdomsprogress var signifikant bättre för docetaxelarmen, 19 versus 11 veckor (p = 0,001) (Nabholtz et al. 1999). Medianöverlevnaden var likaledes förlängd, 11,4 versus 8,7 månader till förmån för docetaxel (p = 0,0097) (Nabholtz et al. 1999). I en liknande, i huvudsak skandinavisk studie med 283 patienter med cross-

över design, där docetaxel jämfördes med 5-FU + methotrexate gjorde man samma principiella observationer med en signifikant förbättrad tid till progression till förmån för docetaxel, 6,3 versus 3 månader ($p < 0,001$) (Sjostrom et al. 1999). I denna studie sågs dock ingen medianöverlevnadsskillnad, sannolikt beroende på cross-over designen.

Nyligen finns det presenterat data där den per orala 5-FU lika drogen capecitabin kombinerats med docetaxel jämfört med enbart docetaxel i en randomiserad studie med 511 patienter (O'Shaughnessy et al. 2000). Kombinationen av docetaxel och capecitabin gav en statistiskt signifikant överlevnadsvinst ($p = 0,01$), 13,7 månader jämfört med 11,1 månader för enbart docetaxel (O'Shaughnessy et al. 2000).

Under slutet av 80-talet och början av 90-talet genomfördes ett stort antal pilot-, fas I-, fas II- och registerbaserade studier som indikerade en överlevnadsvinst av konsoliderande högdos kemoterapi hos patienter som responderat på konventionell induktionskemoterapi (Antman et al. 1997; Linderholm et al. 1998; Ljungman et al. 1998). Risken för selektionsbias som förklaring till dessa resultat framfördes (Rahman et al. 1997). I dagsläget finns data rapporterade från 3 randomiserade och prospektiva studier med totalt 469 randomiserade patienter (Gluck et al. 2001; Lotz et al. 1999; Stadtmauer et al. 2000). Ingen av dessa studier visade någon överlevnadsvinst för de patienter som erhållit högdos kemoterapi som konsolidering. Det finns alltså inget stöd för att använda sig av konsoliderande högdos kemoterapi med märkestöd efter konventionellt doserad kemoterapi (Bergh 2000).

Trastuzumab

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

I en randomiserad studie undersöktes tilläggsvärdet av trastuzumab till kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi hos 469 utvärderingsbara patienter i en randomiserad studie (Slamon et al. 2001). För inklusion krävdes mätbar sjukdom hos kvinnor med metastatisk bröstcancer som hade samtidigt överuttryck av *c-erbB-2* (HER2/NEU) och bestod antingen av antracyklin, doxorubicin 60 mg/m² eller epirubicin 75 mg/m², kombinerat med cyklofosfamid i dosen 600 mg/m², allt givet var tredje vecka i totalt 6 cykler. För patienter som tidigare erhållit antracykliner gavs paclitaxel i dosen 175 mg/m² (Slamon et al. 2001). Den objektiva responsfrekvensen för enbart kemoterapibehandlade var 32%, för de som erhöll kemoterapi i kombination med trastuzumab var motsvarande siffra 62% ($p < 0,001$) (Slamon et al. 2001). Tid till sjukdomsprogress var 7,4 månader för kombinationen av trastuzumab + kemoterapi och 4,6 månader för enbart kemoterapi ($p < 0,001$) (Slamon et al. 2001). Medianöverlevnaden var statistiskt signifikant förlängd för kombinationsarmen, 25,1 månader versus 20,3 månader ($p = 0,046$) (Slamon et al. 2001). I retrospektiva analyser har man sett att denna medianöverlevnadsförlängning i stort var att hänföra till patienter med 3+ överuttryck av *c-erbB-2*.

2. Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom

Centrala frågeställningar är identifiering av relevanta prediktiva/biologiska faktorer som ger vägledning om effekten av hormonell respektive cytostatisk terapi. Målsättningen på sikt är att bättre kunna erbjuda mer skräddarsydda regimer på basen 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-receptorfamiljen. Målsättningen är att dessa behandlingsstrategier skall vara mer selektiva. Ett annat forskningsområde är att utforska det eventuella värdet av sekventiell behandling visavi konventionell polykemoterapi visavi så kallade ”dose dense regimens”. Effekten av olika droger och dosintensitetsregimer kommer rimligtvis också att studeras ytterligare i relation till tumörernas biologiska egenskaper.

3. Behandlingsrekommendationer för metastatisk bröstcancer

3.1 Övergripande rekommendation

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

3.2 Hormonell terapi

Skall endast användas till patienter med verifierat hormon känsliga, receptorpositiva tumörer.

Första linjens terapi: På basen av tillgängliga studier anser vissa att en aromatashämmare är att betrakta som förstahandsval, anastrozol eller letrozol. Denna terapistrategi kommer rimligen att ersätta den nuvarande första linjens strategi med tamoxifen 20 mg alternativt toremifen 60 mg. För den premenopausala gruppen är standardbehandlingen ooforektomi (medicinsk, radiologisk eller kirurgisk) kombinerat med tamoxifen.

Andra linjens terapi: Anastrozol, letrozol eller exemestan, tamoxifen/toremifen enligt ovan.

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

3.3 Kemoterapi

Första linjens terapi: Antracyklinbaserad polykemoterapi.

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

Tredje linjens terapi: 5-FU långtidsinfusioner alternativt capecitabin, behandling helst inom ramen för studier.

3.4 Trastuzumab

Behandling med trastuzumab skall erbjudas patienter med tumörer som har starkt överuttryck av *c-erbB-2* (HER2/NEU). Patienter med immunohistokemiskt 2 och 3+ bör testas med FISH-

teknik för konfirmation, patienter med 3+ överuttryck/amplifiering har bäst nytta av behandlingen och bör i första hand vara de som blir föremål för denna typ av terapi. Testningen sker med fördel på någon av metastaserna eftersom det ännu ej är fullt utrett huruvida primärtumörer har ett ekvivalent *c-erbB-2* status jämfört med systemmetastaser. Behandling med trastuzumab bör i första hand ske i kombination med kemoterapi, under speciella omständigheter kan man tänka sig behandling med enbart trastuzumab.

4. Referenser

Aas T, Børresen A-L, Geisler S, Smith-Sørensen B, Johansen H, Varhaug J, Akslen L, and Lønning P. Specific p53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nature Med* 1996; 2: 811-814.

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

Antman K, Rowlings P, Vaughan W, Palz C, Fay J, Fields K, Freytes C, Cale R, Hillner B, Holland H, Kennedy M, Klein J, Lazarus H, McCarthy Jr P, Saez R, Spitzer G, Stadtmauer E, Williams S, Wolff S, Sobocinski K, Armitage J, and Horowitz M. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1870-1879.

Baum M, and Trialists' Group o.b.o.t.A. The ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal (PM) women. In: Lippman M. ed. *24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio, Texas: Breast Cancer Research and Treatment, 2001. pp. 210, abstract 8.

Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, and Overgaard J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(13): 918-22.

Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? [comment]. *Lancet* 2000; 355(9208): 944-5.

Bergh J, Jönsson P, Glimelius B, and Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncologica* 2001; 40(2/3): 253-281.

Bergh J, Norberg T, Sjögren S, Lindgren A, and Holmberg L. Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. *Nature Med* 1995; 1: 1029-1034.

Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmstrom P, Kellokumpu-Lehtinen P, Bengtsson N.O, Soderlund G, Anker G, Wist E, Ottosson S, Salminen E, Ljungman P, Holte H, Nilsson J, Blomqvist C, and Wilking N. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study [In Process Citation]. *Lancet* 2000; 356(9239): 1384-91.

Berns E, Klijn J, van Putten W, de Witte H, Look M, Meijer-van Gelder M, Willman K, Portengen H, Benraad T, and Foekens J. p53 protein accumulation predicts poor response to tamoxifen therapy of patients with recurrent breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 121-127.

Bishop JF, Dewar J, Toner GC, Smith J, Tattersall MH, Olver IN, Ackland S, Kennedy I, Goldstein D, Gurney H, Walpole E, Levi J, Stephenson J, and Canetta R. Initial paclitaxel

improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2355-64.

Boccardo F, Blamey R, Klijn J, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, and Group. o.b.o.t.C.H.A.C. LHRH-antagonist (LHRH-A) + tamoxifen (TAM) versus LHRH- A alone in premenopausal women with advanced breast cancer (ABC): Results of a meta-analysis of four trials. In: Perry M, ed. *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Atlanta, GA: Am Soc Clin Oncol 1999; pp. 110a, abstract 416.

Bonnefoi H, Smith I, O'Brien M, Seymour M, Powles T, Allum W, Ebbs S, and Baum M. Phase II study of continuous infusional 5-fluorouracil with epirubicin and carboplatin (instead of cisplatin) in patients with metastatic/locally advanced breast cancer (infusional ECarboF): a very active and well-tolerated outpatient regimen. *Br J Cancer* 1996; 73: 391-396.

Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, and von Euler M. 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* 2000; 18(22): 3748-57.

Brincker H. Distant recurrence in breast cancer. Survival expectations and first choice of chemotherapy regimen. *Acta Oncol* 1988; 27: 729-732.

Brincker H, Rose C, von der Maase H, and Dombernowsky P. A randomized study of CAF + TAM (tamoxifen) versus CMF + TAM in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 113 (abstract C-443),.

Bruno S, Lira Puerto V, Mickiewicz E, Hegg R, Texeira C, Gaitan L, Martinez L, Fernandez O, Otero J, Kesselring G, Noguera C, Delgado G, Gaubert P, Delgade F, and Solidoro A. Phase II trial of weekly i.v. vinorelbine as a single agent in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 392-396.

Budman D, Berry D, Cirrincione C, Henderson I, Wood W, Weiss R, Ferree C, Muss H, Green M, Norton L, and Frei ER. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1205-1211.

Bull J, Tormey D, Li S, Carbone P, Falkson G, Blom J, Perlin E, and Simon R. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978; 41: 1649-1657.

Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, Porter L, Nabholz J, Xi-ang X, and Brady C. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3357-66.

Buzdar A and Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2001; 7: 2620-2635.

Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, Eiermann W, Wolter JM, Steinberg M, Webster A, and Lee D. 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* 1998; 83(6): 1142-52.

Capri G, Tarenzi E, Fulfaro F, and Gianni L. The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 68-75.

Carmo-Pereira, J.; Costa, F.; Henriques, E.; Godinho, F.; Cantinho-Lopes, M.; Sales-Luis, A.; and Rubens, R. A comparison of two doses of adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast carcinoma. *Br J Cancer* 1987; 56: 471-473.

Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, Duarte R, Gil Gil M, Bodrogi I, Murray E, Yelle L, von Minckwitz G, Korec S, Simmonds P, Buzzi F, Gonzalez Mancha R, Richardson G, Walpole E, Ronzoni M, Murawsky M, Alakl M, and Riva A. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2341-54.

Coates A, Gebski V, Bishop J, Jeal P, Woods R, Snyder R, Tattersall M, Byrne M, Harvey V, Gill G, Simpson J, Drummond R, Browne J, van Cooten R, and Frobes J. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987; 317: 1490-1495.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, and Slamon DJ. 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* 1999; 17(9): 2639-48.

Cold S, Jensen N, Brincker H, and Rose C. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer - A population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1146-1152.

Coombes R, Bliss J, Wils J, Morvan F, Espie M, Amadori D, Gambrosier P, Richards M, Aapro M, Villar-Grimalt A, McArdle C, Perez-Lopez F, Vassilopoulos P, Ferreira E, Chilvers C, Coombes G, Woods E, and Marty M. 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* 1996, 14: 35-45.

Cummings F, Gelman R, and Horton J. Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1985; 3: 932-940.

Davidson N, O'Neill A, Vukov A, Osborne C, Martino S, White D, Abeloff M, and for ECOG, S.a.C. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: an eastern cooperative oncology group phase III intergroup trial (E5188, INT-0101). In: Perry, M ed. *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Atlanta, GA: Am Soc Clin Oncol 1999; pp. 67a, abstract 249.

Di Leo A, Larsimont D, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, Tagnon A, Ries F, Gobert P, Closon-Dejardin M, Dolci S, Bartholomeus S, Lobelle J, Paesmans M, and Piccart M. CMF or anthracycline-based adjuvant chemotherapy for node-positive (N+) breast cancer (BC) patients (PTS): 4 year results of a belgian randomised clinical trial with predictive markers analysis. In: Perry M ed. *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Atlanta, GA: Am Soc Clin Oncol 1999; pp. 69a, abstract 258.

Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, Bezwoda W, Gardin G, Gudgeon A, Morgan M, Fornasiero A, Hoffmann W, Michel J, Hatschek T, Tjabbes, T

Chaudri HA, Hornberger U, and Trunet PF. 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* 1998; 16(2): 453-61.

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

EBCTCG. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-1196.

EBCTCG. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998a; 352: 930-942.

EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998b; 351: 1451-1467.

Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen H, Kjaer M, Rose C, Andersen K, Jensen M, Bengtsson N-O, and Bergh J. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal high risk hormone receptor positive breast cancer (PHRP). In: Perry, M ed. *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Atlanta, GA: Am Soc Clin Oncol 1999; pp. 66a, abstract 248.

Ejlertsen B, Pfeiffer P, Pedersen D, Mouridsen H, Rose C.; Overgaard M, Sandberg E, and Kristensen B. Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 527-531.

Engelsman E, Klijn J, Rubens R, Wildiers J, Beex L, Nooij M, Rotmensz N, and Sylvester R. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC breast cancer co-operative group phase III trial (10808). *Eur J Cancer* 1991; 27: 966-970.

Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, Henry PH, Romond EH, Lanier KS, Davila E, Kardinal CG, Laufman L, Pierce HI, Abramson N, Keller AM, Hamm JT, Wickerham DL, Begovic M, Tan-Chiu E, Tian W, and Wolmark N. 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* 1999; 17(11): 3374-88.

Fisher B, Anderson S, Wickerham D, DeCillis A, Dimitrov N, Mammounas E, Wolmark N, Pugh R, Atkins J, Meyers F, Abramson N, Wolter J, Bornstein R, Levy L, Romond E, Caggiano V, Grimaldi M, Jochimsen P, and Deckers P. 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* 1997; 15: 1858-1869.

Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, and Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systemic review of published randomized trial involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3439-3460.

French Epirubicin Study Group. 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* 2001; 19(3): 602-11.

Fumoleu P, Bremond A, Kerbrat P, Fargeot P, Namer M, Montcuquet P, Mihura J, Goudier M, Monnier A, Bardonnat M, Chapelle-Marcillac I, and Luporsi E. Better outcome of premenopausal node-positive (N+) breast cancer patients (pts) treated with 6 cycles vs 3 cycles of adjuvant chemotherapy: eight year follow-up results of FASG 01. In: Perry M ed. *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Atlanta, GA: Am Soc Clin Oncol, 1999. pp. 67a, abstract 252.

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

Gianni A and G, B. 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+). In: Perry, M ed. *Thirty-Seventh Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. San Francisco, CA: Am Soc Clin Oncol 2001; pp. 21a, abstract 80.

Gluck S, Crump M, Stewart D, Levine M, Pritchard K, Kirkbride P, Dancy J, O'Reilly S, Shore T, Couban S, Girouard C, Abuzara H, Tu D, Marlin S, and Shepherd L. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous peripheral blood stem cell support (asct) compared to standard chemo therapy (ct) in women with metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada (NCIC) clinical trials group study. In: Smyth J ed. *ECCO 11 the European Cancer Conference*. Lisbon: European Journal of Cancer 2001; pp. s285, abstract 1052.

Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, Meltzer P, Gusterson B, Esteller M, Kallioniemi OP, Wilfond B, Borg A, and Trent J. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(8): 539-48.

Holmes F, Walters R, Theriault R, Forman A, Newton L, Raber M, Buzdar A, Frey D, and Hortobagyi G. Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1797-1805.

Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ, Holmes FA, Giral S, Khouri I, Andersson B, Gajewski JL, Rondon G, Smith TL, Singletary SE, Ames FC, Sneige N, Strom EA, McNeese MD, Deisseroth AB, and Champlin RE. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 225-33.

Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, Kubista E, Depisch D, Fridrik M, Stierner M, Gnant M, Steger G, Kolb R, Jatzko G, Hofbauer F, Reiner G, and Luschn-Ebengreuth. Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin vs CMF in premenopausal stage I and II hormone-responsive breast cancer patients: four-year results of Austrian Breast Cancer Study Group (ABCSSG) Trial 5. In: Perry M ed. *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Atlanta, GA: Am Soc Clin Oncol 1999; pp. 67a, abstract 250.

Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrcic-Krmpotic Z, Berzins J, Nagykalnai T, Wigler N, Renard J, Munier S, and Weil C. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with me-

tastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1707-15.

Johnson S, Harper P, Hortobagyi G, and Pouillart P. Vinorelbine: an overview. *Cancer Treat Rev* 1996; 22: 127-142.

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

Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, Kappel S, Janschek E, Wenzel C, Schlagbauer-Wadl H, Mittlbock M, Gnant M, Steger G, and Jakesz R. TP53 mutation and p53 over-expression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6(1): 50-6.

Karlsson Y, Fornander T, Söderberg M, Bengtsson N-O, Malmström P, Ahlgren J, and Bergh J. Multimodality therapy in locally advanced breast cancer using tailored dose escalated FEC with G-SCF support: Preliminary results. *European School of Oncology, 1st Milan Breast Cancer Conference*. Milan, 1999; pp. p 65, abstract G1.

Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn JL, Nasurdi C, Mennel RG, Cervek J, Fowst C, Polli A, di Salle E, Arkhipov A, Piscitelli G, Miller LL, and Massimini G. 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* 2000; 18(7): 1399-411.

Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, Jassem J, Piccart M, Burghouts J, Becquart D, Seynaeve C, Mignolet F, and Duchateau L. Combined treatment with busserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(11): 903-11.

Levine M, Bramwell V, Pritchard K, Norris B, Shepherd L, Abu-Zahra H, Findlay B, Warr D, Bowman D, Myles J, Arnold A, Vandenberg T, MacKenzie R, Robert J, Ottaway J, Burnell M, Williams C, and Tu D. 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* 1998; 16: 2651-2658.

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

Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, and Henriksson R. Vascular endothelial growth factor is of high prognostic value in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3121-3128.

Lindman H, Wiklund T, Holte H, Ljungman P, Blomqvist C, Kvalheim G, Bengtsson M, Hoglund M, Wilking N, and Bergh J. FEC mobilized stem cells for high-dose therapy in breast cancer patients. SB6 9401 Study Group. *Acta Oncol* 1999; 38(2): 239-45.

Ljungman P, Bjorkstrand B, Fornander T, Hoglund M, Juliusson G, Lindman H, Malmstrom A, Rotstein S, Soderberg M, Wilking N, Villman K, and Bergh J. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with responding stage IV breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(5): 445-8.

Lonning PE, Bajetta E, Murray R, Tubiana-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E, Celio L, Pitt P, Mita M, Aaronson NK, Fowst C, Arkhipov A, di Salle E, Polli A, and Massimini G. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(11): 2234-44.

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

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

Mauriac L, Durand M, Avril A, and Dilhuydy J-M. 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* 1991; 2: 347-354.

Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Janicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Lassus M, Verbeek JA, Staffler B, Chaudri-Ross HA, and Dugan M. 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* 2001a; 19(10): 2596-606.

Mouridsen H, Sun Y, Gershonovich M, Perez-Carrion R, Smith R, Chaudri-Ross H, Lang R, Brady C, and Dugan M. Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational phase III trial of letrozole (Femara) compared to tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer. In: Lippman, M, ed. *24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio, Texas: Breast Cancer Research and Treatment 2001b; pp. 211, abstract 9.

Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, and von Euler M. 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* 2000; 18(22): 3758-67.

Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, Vandenberg TA, Rapoport B, Rosso R, Trillet-Lenoir V, Drbal J, Molino A, Nortier JW, Richel DJ, Nagykálnai T, Siedlecki P, Wilking N, Genot JY, Hupperets PS, Pannuti F, Skarlos D, Tomiak EM, Murawsky M, Alakl M, Apro M, and et al. 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* 1999, 17(5): 1413-24.

Namer M. Zoladex (goserelin) vs CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal node-positive breast cancer. Preliminary efficacy results from the ZEBRA study (ZEBRA -Zoladex Early Breast Cancer Research Association - Trialist's Group). In: Kerr D, ed. *25th ESMO Congress*. Hamburg: Annals of Oncology 2000; pp. 16, abstract 600.

NIH consensus conference. http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm, 2000.

O'Shaughnessy J, Vukelja S, Moiseyenko V, Miles D, Cervantes C, Chan Navarro C, Mauriac L, Van Hazel G, Lui W-Y, Ayoub J-P, Rizel S, Osterwalder B, Rutman O, Leonard R, and

Group, o.b.o.t.S.S. Results of a large, phase III trial of xeloda/taxotere combination therapy versus taxotere monotherapy in patients with metastatic breast cancer (MCB). *San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio, USA 2000; pp. abstract 381.

Perou C, Sörlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C, Pollack J, Ross D, Johnsen H, Akslen L, Fluge Ö, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu S, Lønning P, Børresen-Dale A-L, Brown P, and D, B. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.

Peters W, Rosner G, Vredenburgh J, Shpall E, Crump M, Marks L, Cirrincione C, Hurd D, and Norton L. Updated results of a prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes (LN): CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC Ma-13. In: Perry M. ed. *Thirty-Seventh Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. San Francisco, CA: Am Soc Clin Oncol 2001; pp. 21a, abstract 81.

Powles T, Hickish T, Markris A, Ashley S, O'Brien M, Tidy V, Casey S, Nash A, Sacks N, Cosgrove D, MacVicar D, Fernando I, and Ford H. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995, 13: 547-552.

Rahman Z, Frye D, Buzdar A, Smith T, Asmar L, Champlin R, and Hortobagyi G. 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* 1997; 15: 3171-3177.

Ravdin P, Burris H, Cook G, Eisenberg P, Kane M, Bierman, W, Mortimer J, Genevois E, and Bellet R. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2879-2885.

Recht A, Come S, Henderson C, Gelman R, Silver B, Hayes D, Shulman L, and Harris J. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-1361.

Rodenhuis S, Bontelbal M, Beex L, van der Wall E, Richel D, Nooij M, Voest E, Hupperets P, Westermann A, Dalesio O, and de Vries E. Randomized phase III study of high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in operable breast cancer with 4 or more axillary nodes. In: Perry M, ed. *Thirty-Sixth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*. New Orleans: American Society of Clinical Oncology 2000; pp. 74a, abstract 286.

Rodenhuis S, Richel D, van der Wall E, Schornagel J, Baars J, Koning C, Peterse J, Borger J, Nooijen W, Bakx R, Dalesio O, and Rutgers E. Randomised trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet* 1998; 352: 515-521.

Rutqvist L-E. Zoladex ® and Tamoxifen as Adjuvant Therpay in Premenopausal Breast Cancer: A Randomised Trial by the Cancer Research Campaign (C.R.C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, The South-East Sweden Breast Cancer Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologica (G.I.V.I.O). In: Perry M, ed. *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Atlanta, GA: Am Soc Clin Oncol 1999; pp. 67a, abstract 251.

Scholl S, Fourguet A, Asselain B, Pierga J, Vilcoq J, Durand J, Dorval T, Palangié T, Jouve M, Beuzeboc P, Garcio-Giralt E, Salmon R, de la Rochefordière A, Campana F, and Pouillart, P. 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* 1994, 30A: 645-652.

Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma. the Scottish trial. *Lancet* 1993; 341: 1293-1298.

Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lonn S, Bengtsson N.O, Ostenstad B, Mjaaland I, Palm-Sjovall M, Wist E, Valvere V, Anderson H, and Bergh J. 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* 1999; 35(8): 1194-201.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, and Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783-92.

Smalley R, Carpenter J, Bertolucci A, and Krauss S. A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisone (CMFVP) in patients with metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group project. *Cancer* 1977; 40: 625-632

Smalley R, Lefante J, Bartolucci A, Carpenter J, Vogel C, and Krauss S. A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, and prednisone (CMFVP) in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3: 209-220.

Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown, PO, Botstein D, Eystein Lonning P, and Borresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(19): 10869-74.

Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, Brodsky I, Martino S, Lazarus HM, Erban JK, Sickles C, and Glick JH. 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* 2000; 342(15): 1069-76.

Tannock I, Boyd N, DeBoer G, Erlichman C, Fine S, Larocque G, Mayers C, Perrault D, and Sutherland H. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988, 6: 1377-1387.

Todd M, Shag M, and Cadman E. Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. *J Clin Oncol* 1983; 1: 406-408.

Tormey D, Weinberg V, Leone L, Glidewell O, Perloff M, Kennedy B, Cortes E, Silver R, Weiss R, Aisner J, and Holland J. A comparison of intermittent vs. continuous and of adri-

amycin vs. methotrexate 5-drug chemotherapy for advanced breast cancer. A Cancer and Leukemia Group B study. *Am J Clin Oncol* 1984; 7: 231-239.

Valero V, Holmes F, Walters R, Theriault R, Esparza L, Fraschini G, Fonseca G, Bellet R, Buzdar A, and Hortobagyi G. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2886-2894.

Wallgren A, Bernier J, Gelber R, Goldhirsch A, Roncadin M, Joseph D, and Catiglione-Gertsch M. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 649-659.

REKONSTRUKTIV KIRURGI

1. Bakgrund

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

2. Behandlingsrekommendationer

2.1 Indikationer

2.1.1 Sen rekonstruktion

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

2.1.2 Omedelbar rekonstruktion

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

2.1.3 Relativa kontraindikationer för omedelbar rekonstruktion

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

2.2 Tekniker

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

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

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

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

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

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

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

3. Överväganden och aktuella utvecklingslinjer

Intresset för omedelbara bröstrekonstruktioner har ökat markant under de sista åren, t.ex. kan nämnas att i USA utfördes 1981 < 10% av rekonstruktionerna som omedelbara sådana jämfört med 25% år 1988 och 38% år 1990 (12). I Malmö har omedelbara rekonstruktioner utförts

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

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

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

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

4. Referenser

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

UPPFÖLJNING

1. Inledning

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

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

1.1 Varför ett uppföljningsprogram?

De skäl som brukar anges för regelbundna kontroller är följande:

1.1.1 För patientens skull

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

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

- För att tidigt upptäcka och åtgärda kontralateral bröstcancer.

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

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

1.1.2 För vårdens skull

- Kvalitetskontroll, registrering av biverkningar och seneffekter av behandlingar.

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

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

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

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

1.2 Vem skall sköta kontrollerna och hur ofta?

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

En randomiserad studie som jämförde som jämförde specialistuppföljning med allmänläkare uppföljning fann inga kvalitetsskillnader i uppföljningen avseende diagnostik av återfall och oro och ängslan hos patienterna. Allmänläkaruppföljningen var mindre kostsam för sjukvården (6). En brittisk randomiserad studie som jämförde en mer intensiv uppföljningsregim med en som var kopplad till vanlig mammografiscreening varje eller vartannat år. Någon nytta med täta kontroller kunde inte rapporteras (7). En Cochrane analys av fyra randomiserade studier (8) inkluderande sammanlagt 3 204 patienter visade inte några skillnader avseende överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad när följande frågeställningar studerades: mer tidsmässigt intensiv uppföljning samt mer interventionell uppföljning kontra konventionell uppföljning. Ej heller påverkades resultaten om uppföljningen gjordes av sjukhusspecialist eller en allmänläkare. I rapporten fastslår man behovet av forskning om ”sparsam” uppföljning och värdet av regelbunden mammografi i uppföljningsprogrammen.

2. Riktlinjer

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

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

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

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

År efter behandling						
	0,5	1	2	3	4	5
Bröstbevarande Stadium CIS-II						
Klinisk undersökning	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej
Mammografi	Nej	Klinisk	Klinisk	Klinisk	Å screening	
Mastektomi Stadium CIS-II						
Klinisk undersökning	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej
Mammografi	Å screening					

3. Referenser

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